



Recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para a abordagem da linfangioleiomomatose

Bruno Guedes Baldi¹ , Paulo Henrique Ramos Feitosa² , Adalberto Sperb Rubin³ , Alexandre Franco Amaral¹ , Carolina Salim Gonçalves Freitas⁴ , Cláudia Henrique da Costa⁵ , Eliane Viana Mancuzo⁶ , Ellen Caroline Toledo do Nascimento⁷ , Mariana Sponholz Araujo⁸ , Marcelo Jorge Jacó Rocha⁹ , Martina Rodrigues de Oliveira¹ , Tatiana Senna Galvão¹⁰ , Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres¹¹ , Carlos Roberto Ribeiro Carvalho¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Hospital da Asa Norte, Brasília (DF) Brasil.
3. Serviço de Pneumologia, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Hospital AC Camargo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
7. Departamento de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
8. Divisão de Pneumologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
9. Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.
10. Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
11. Hospital Israelita Albert Einstein, Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 17 novembro 2024.

Aprovado: 1 janeiro 2025.

RESUMO

A linfangioleiomomatose (LAM) é uma doença rara, caracterizada como uma neoplasia de baixo grau, com potencial metastatizante, que atinge principalmente mulheres em idade reprodutiva, em que se evidencia proliferação de células musculares lisas atípicas (células LAM) e formação de cistos pulmonares difusos. A LAM pode ocorrer na forma esporádica ou associada ao complexo de esclerose tuberosa. Vários progressos ocorreram no entendimento da fisiopatologia e no manejo da LAM nas últimas décadas, determinando melhora do seu prognóstico, incluindo: identificação dos principais aspectos genéticos e do papel da via da proteína alvo mecanístico da rapamicina (mTOR); relação com fatores hormonais, principalmente estrogênio; caracterização das manifestações pulmonares e extrapulmonares em exames de imagem; identificação e importância no diagnóstico do VEGF-D; abordagem diagnóstica sistematizada, muitas vezes sem necessidade de biópsia pulmonar; uso e indicações dos inibidores de mTOR, principalmente sirolímo, para quadros pulmonares e extrapulmonares; reabilitação pulmonar, abordagem de complicações, como pneumotórax e quilotórax; e papel e indicações do transplante pulmonar. Não havia até o momento uma publicação nacional com recomendações para a ampla abordagem da doença. Este documento se caracteriza como uma revisão não sistemática da literatura, realizada por 12 pneumologistas, um radiologista e um patologista, que visa atualizar os tópicos mais importantes relacionados principalmente ao diagnóstico, tratamento e seguimento da LAM, incluindo aspectos práticos e multidisciplinares do seu manejo.

Descritores: Linfangioleiomomatose/diagnóstico; Linfangioleiomomatose/prevenção & controle; Linfangioleiomomatose/fisiopatologia; Linfangioleiomomatose/tratamento farmacológico; Linfangioleiomomatose/terapia; Guia de prática clínica.

INTRODUÇÃO

A linfangioleiomomatose (LAM) é uma doença rara, considerada uma neoplasia de baixo grau, multissistêmica, progressiva e metastatizante, caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas (células LAM) ao redor de vasos sanguíneos e linfáticos, assim como de vias aéreas, apresentando-se com a formação de cistos pulmonares difusos.^(1,2) O local de origem das células LAM ainda é desconhecido. Pode haver na LAM a formação de tumores, como angiomielipomas e linfangioleiomomas.^(2,3)

A LAM é causada por mutações nos genes *tuberous sclerosis complex* (TSC), *TSC1* e *TSC2*, acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva e ocorre nas formas esporádica ou associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET). Essa é uma doença genética que se caracteriza por múltiplos tumores benignos de

pele, sistema nervoso central, retina, coração, fígado, rins e pulmões.⁽³⁻⁵⁾

Nos últimos anos, ocorreram diversos progressos no entendimento e na abordagem da LAM, incluindo fisiopatologia, comportamento funcional e no exercício, diagnóstico e tratamento, resultando em melhora do prognóstico e manejo.

Reforça-se a importância da elaboração do presente documento em função dos seguintes fatores: aumento do número de casos diagnosticados de LAM, especialmente com a expansão do acesso à TC de tórax; necessidade de ampliação do conhecimento sobre a doença entre pneumologistas, clínicos e especialistas de outras áreas, reduzindo seu subdiagnóstico; ausência de publicação nacional com recomendações para ampla abordagem da doença; presença de associação de pacientes (Associação dos Portadores de LAM do Brasil, Alambra)

Endereço para correspondência

Bruno Guedes Baldi. Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 2º andar, Bloco 1, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: bruno.baldi@hc.fcm.usp.br
Apóio financeiro: Nenhum.



bastante atuante, que auxiliou na obtenção de diversos benefícios para os brasileiros com a doença, incluindo acesso a centros de excelência e ao tratamento; e necessidade de reforçar a importância da abordagem preferencialmente multidisciplinar da LAM por seu caráter multissistêmico.

Para a elaboração do presente documento foram reunidos 12 pneumologistas, um radiologista e um patologista com ampla experiência no tema. Realizou-se uma revisão narrativa, não sistemática, da literatura e foram englobadas as principais evidências existentes sobre diversos tópicos, incluindo ainda aspectos práticos para o manejo da doença.

EPIDEMIOLOGIA

A LAM é uma doença rara, pouco conhecida e subdiagnosticada, o que frequentemente retarda o tratamento. Os estudos são em grande parte retrospectivos e muitas vezes incluem casos de LAM associada ao CET (LAM-CET).⁽⁶⁾ Entretanto, nos últimos anos, tem sido observado um aumento da prevalência da LAM em diversos estudos, possivelmente refletindo avanços na capacidade de reconhecimento da doença, incluindo maior acesso à TC de tórax. Há aproximadamente 25 anos, a prevalência de LAM em diferentes locais, como Reino Unido, França e EUA, era de 1 caso/milhão de mulheres.⁽⁷⁻⁹⁾ Posteriormente, um estudo que avaliou a prevalência da LAM em países de diferentes continentes identificou uma prevalência variando de 3,4 a 7,8 casos/milhão de mulheres.⁽⁶⁾ Um estudo europeu recente estimou a prevalência de LAM em quatro países em 23,5 casos/milhão de mulheres adultas ou 19,0 casos/milhão de mulheres de todas as idades,⁽¹⁰⁾ substancialmente superior às estimativas anteriores. Fatores relevantes nesse último estudo incluem avaliações em centros nacionais bem estruturados em países com populações menores, otimizando-se as chances de identificação da doença.⁽¹⁰⁾ Estimativas da LAM Foundation descrevem uma prevalência de 3 a 5 casos por milhão de mulheres.⁽¹¹⁾ Não há dados consistentes sobre a prevalência da LAM no Brasil, porém estima-se que possam existir de 1.000 a 2.000 pacientes com base nos estudos mais recentes de outros países.^(6,10,11)

A maioria das pacientes na apresentação da doença está na pré-menopausa, na terceira ou quarta década de vida; porém, a faixa etária se estende desde pré-adolescentes a idosas.^(3,12) Apenas um estudo demonstrou variabilidade étnica, sugerindo que a LAM esporádica era mais comum em mulheres brancas com nível socioeconômico mais elevado; porém, essa informação pode ser fruto de vieses de acesso a cuidados em saúde.⁽¹²⁾

As taxas mais altas de LAM ocorrem em pacientes com CET, condição com incidência de aproximadamente 1 em 5.000 a 10.000 nascidos vivos.⁽⁵⁾ Estudos descreveram que a frequência de LAM em mulheres com CET varia de 26-50%, com taxas mais elevadas em maiores de 15 anos, chegando a 80% nas mulheres

acima de 40 anos e a 27% naquelas com idade inferior a 21 anos.⁽¹²⁻¹⁴⁾ A LAM pode ocorrer em homens com CET; entretanto, é extremamente rara na forma esporádica.⁽¹⁴⁾ A frequência de doença pulmonar cística em homens com CET varia de 10-38%, embora o desenvolvimento de sintomas e declínio funcional pulmonar sejam incomuns.^(14,15)

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da LAM é complexa, envolve múltiplos mecanismos, porém ainda não está completamente entendida, apesar dos significativos avanços obtidos nos últimos anos. A LAM está relacionada a mutações nos genes supressores de tumor *TSC1* e, mais comumente, *TSC2*. Na LAM-CET, essas mutações estão presentes na linhagem germinativa e se supõe que uma segunda mutação somática ocorra no tecido (*second hit*), levando a uma perda de heterozigose. Na LAM esporádica, as mutações estão presentes em células somáticas e são identificadas em diversos tecidos, incluindo pulmão, rins e linfonodos.⁽¹⁶⁾

Os genes *TSC1* e *TSC2* codificam, respectivamente, as proteínas hamartina e tuberina, formadoras do complexo hamartina-tuberina, responsável pela inibição da *mammalian target of rapamycin* (mTOR, proteína alvo mecanístico da rapamicina). A via mTOR faz parte de uma complexa via de síntese de proteínas (P13K/mTOR/AKT) através dos complexos proteicos mTORC1 e mTORC2. A tuberina desativa a proteína Rheb, o que, por sua vez, desativa a via mTORC1, que é responsável por diversas funções de síntese proteica, metabolismo celular e angiogênese. Através das mutações nos genes *TSC1* e *TSC2*, ocorre a perda dessa função inibitória sobre a via da mTOR, que fica hiperativada, provocando crescimento, proliferação e disseminação das células LAM.⁽¹⁷⁾

A etiologia das células LAM, entretanto, não é clara. A genética, o perfil imuno-histoquímico e o padrão morfológico dessas células são semelhantes aos encontrados nos angiomiolipomas renais, sugerindo uma origem comum. A distribuição das lesões, mais comuns na pelve e no eixo axial dos linfonodos, sugere uma origem abdominal e lesões com células LAM também são encontradas no útero. A maior evidência de que a LAM é uma doença sistêmica vem da recorrência descrita em pacientes submetidos a transplante pulmonar, sugerindo-se sua localização no tecido linfático. Nesse contexto, a LAM é considerada uma neoplasia de baixo grau, com potencial metastatizante.^(2,16,17)

A linfangiogênese é fundamental na LAM e está envolvida nas manifestações quilosas da doença. Acredita-se que seja mediada pela secreção de fatores como VEGF-C e VEGF-D pelas células LAM, que promovem a proliferação e a migração de células endoteliais linfáticas, além de facilitar a migração das células LAM.⁽¹⁶⁾

O estrogênio parece ter íntima relação com a doença, visto ser uma condição praticamente exclusiva de

mulheres, atingindo-as principalmente durante a menarca, e haver receptores para esse hormônio nas células LAM.^(18,19) Adicionalmente, gestação, reposição hormonal e tratamento para infertilidade, situações em que há aumento da exposição ao estrogênio, foram associados ao surgimento e à piora da doença.⁽²⁰⁾

Funcionalmente, a maioria dos pacientes com LAM apresenta distúrbio obstrutivo, aprisionamento aéreo e hiperinsuflação dinâmica ao exercício, relacionados principalmente à destruição cística do parênquima pulmonar pelo desequilíbrio entre metaloproteinases (MMPs) e seus inibidores, além de proliferação celular e acometimento direto das pequenas vias aéreas.^(21,22)

DIAGNÓSTICO

Aspectos clínicos pulmonares e extrapulmonares

O quadro clínico da LAM é bastante variado, podendo apresentar-se de forma assintomática, com sintomas insidiosos ou com rápida progressão até a necessidade de transplante pulmonar.⁽¹⁻³⁾ As manifestações clínicas inespecíficas associadas à radiografia de tórax, frequentemente normal na avaliação inicial, contribuem para um atraso diagnóstico. Em média, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da LAM é de 3-5 anos, ocorrendo geralmente na 3^a ou 4^a décadas de vida.⁽²³⁾ As pacientes são muitas vezes erroneamente diagnosticadas inicialmente como portadoras de asma ou DPOC até que ocorra uma investigação mais detalhada a partir da ausência de resposta ao tratamento dessas doenças.^(2,3)

Muitas pacientes podem ser assintomáticas, sendo os cistos pulmonares achados incidentais evidenciados durante a realização de exames de imagem do abdome ou do tórax por motivos diversos, reforçando a indicação da triagem de LAM naquelas com CET. A maioria das pacientes com LAM apresenta dispneia insidiosa e muitas vezes progressiva aos esforços ou antecedente de pneumotórax espontâneo (30-50%), frequentemente recidivante. Outras manifestações clínicas possíveis incluem tosse, sibilância, hemoptise/hemoptoicos (20%), quilotorax (10-30%), quiloptise, ascite quilosa e quilúria.^(2,3,24)

Os angiomiolipomas renais, manifestações extrapulmonares mais comuns na LAM e presentes em até 50% das pacientes, podem provocar dor, aumento do volume abdominal e hemorragia, especialmente quando maiores que 4 cm de diâmetro.^(2,3,12) Os linfangioleiomiomas ocorrem em cerca de 16% dos casos e podem determinar dor abdominal e pélvica, além de edema em membros inferiores por compressão dos sistemas linfático e venoso.^(2,3,25)

Dentre os pacientes portadores do CET, podem ocorrer diversas manifestações dermatológicas, como manchas de Shagreen, angiofibromas faciais, fibromas periungueais e máculas hipomelanóticas; neurológicas, como nódulos subependimários, túberes corticais, astrocitomas de células gigantes, convulsões

e déficit cognitivo; oculares, como hamartoma de retina; e cardíacas, como rabdomioma.^(3,5)

Função pulmonar

A prova de função pulmonar (PFP) é fundamental na avaliação inicial dos pacientes com LAM, principalmente para identificar a gravidade do comprometimento pulmonar e para auxiliar na decisão sobre o tratamento e na determinação do prognóstico. Ainda, a PFP é essencial no acompanhamento longitudinal, inclusive para avaliar a resposta ao tratamento.^(2,26-28)

A infiltração do parênquima pulmonar pelas células LAM e a remodelação decorrente dos cistos, além da hiperplasia de células caliciformes e escamosas, metaplasia do epitélio e espessamento da parede das vias aéreas, explicam as principais alterações funcionais encontradas na LAM.^(21,29)

A função pulmonar é variável na LAM, podendo estar normal em até metade dos casos. A redução da DL_{CO} é a alteração funcional mais frequente na avaliação inicial e geralmente a mais precoce, seguida de aprisionamento aéreo estático ou dinâmico. A DL_{CO} reduzida pode ser observada em 40-60% dos casos na avaliação inicial; aprisionamento aéreo, em 40-50%; e distúrbio obstrutivo, em 30-50%.^(3,12,30-34) A resposta positiva ao broncodilatador pode ocorrer em 15-30% dos pacientes.^(3,12,33)

O VEF₁ é o principal parâmetro utilizado para decisão terapêutica, e sua taxa de declínio é bem documentada como marcador prognóstico e de resposta ao tratamento na LAM.^(30,33,34) O declínio anual de VEF₁ variou entre 47 e 135 mL em estudos prévios. Acredita-se que as diferentes taxas de declínio anual funcional possam decorrer de vieses de aferição e variados níveis de gravidade basal e de evolução da doença nas populações avaliadas.^(3,35,36)

Pacientes com LAM esporádica, maiores valores de VEGF-D sérico, maior grau de dispneia, maior extensão de cistos pulmonares na TC e resposta positiva ao broncodilatador apresentam maior taxa de declínio anual de VEF₁.^(3,30,37) Por outro lado, mulheres na pós-menopausa apresentam maiores valores basais de VEF₁ e DL_{CO}, além de menor declínio funcional.⁽²⁰⁾ Os inibidores da mTOR são as únicas medicações eficazes para estabilizar ou reduzir o declínio funcional da LAM.^(20,38)

Imagem pulmonar e extrapulmonar

Múltiplos cistos pulmonares redondos, uniformes, de paredes finas e com distribuição difusa constituem o padrão característico do diagnóstico tomográfico da LAM (Figura 1).^(2,28) No algoritmo sugerido pelas diretrizes da American Thoracic Society e Japanese Respiratory Society, a TCAR representa o segundo passo na propedêutica diagnóstica da LAM, após a avaliação clínica, sendo que a identificação do padrão tomográfico clássico define o diagnóstico caso associado a outros achados, como angiomiolipomas e linfangioleiomiomas, presença de CET ou dosagem de

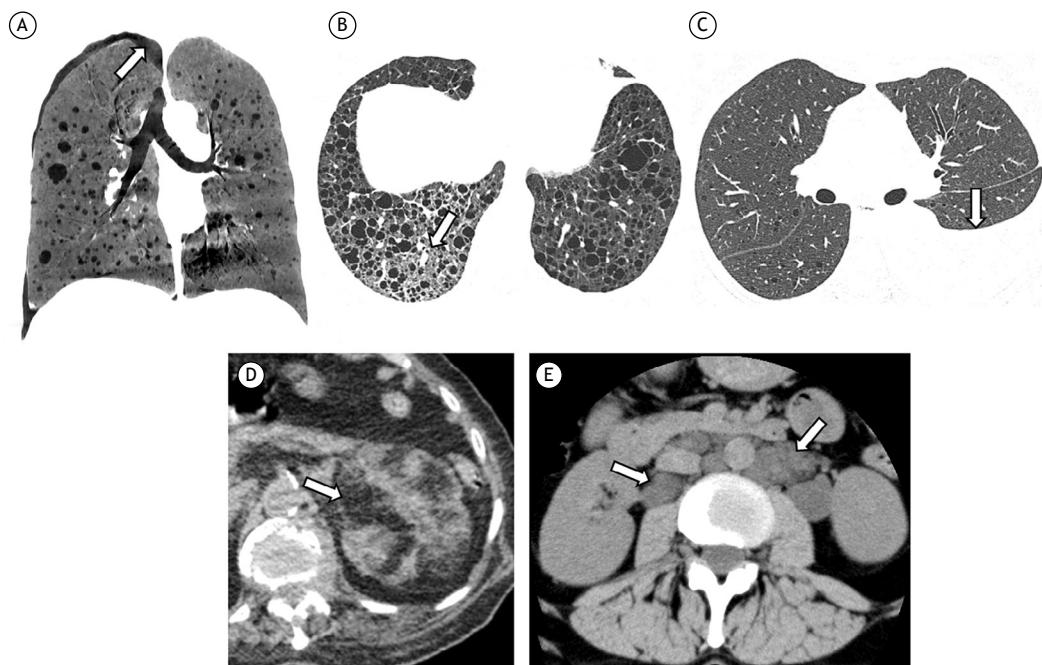


Figura 1. Achados pulmonares e extrapulmonares associados à linfangioleiomiomatose (LAM). A) Imagem de TC do tórax no plano coronal em reformatação de projeção mínima evidenciando múltiplos cistos pulmonares de tamanhos variados esparsos, além de pequeno pneumotórax à direita (seta). B) Imagem axial de TC do tórax em janela de pulmão com cistos difusos típicos da LAM, além de opacidade em vidro fosco no lobo inferior direito, presumivelmente por congestão/preenchimento linfático ou hemorragia alveolar. C) Imagem axial de TC do tórax em janela de pulmão demonstrando moderado derrame pleural, comprovadamente quílico em análise laboratorial. D) Imagem axial de TC do abdome sem contraste endovenoso, observando-se múltiplas lesões nodulares com atenuação adiposa no parênquima renal, características de angiomiolipomas. E) Imagem axial de TC do abdome evidenciando múltiplas lesões nodulares hipoatenuantes retroperitoneais, características de linfangioleiomiomas.

VEGF-D sérico elevado.⁽²⁸⁾ A radiografia do tórax pode não demonstrar alterações pulmonares no início da doença e eventualmente apresenta mínima reticulada em fases mais avançadas.⁽²⁾

Embora haja certa especificidade da TCAR no reconhecimento da manifestação pulmonar da LAM, o método não é recomendado isoladamente para o diagnóstico definitivo em pacientes sem características confirmatórias adicionais.⁽²⁸⁾ O diagnóstico diferencial da LAM à TCAR inclui enfisema, bronquiectasias e faveolamento, além de outras doenças pulmonares císticas difusas, como histiocitose de células de Langerhans, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, pneumonia intersticial linfocítica e bronquiolites (Figura 2).^(39,40) Um pequeno número de cistos pode ser observado como consequência do envelhecimento pulmonar, tendo sido sugerido na literatura que um mínimo de 4 seria suficiente para a pesquisa de doenças pulmonares císticas, e um mínimo de 4 a 10 cistos seria o limite inferior para suscitar o diagnóstico da LAM.⁽²⁾

Outras manifestações pulmonares e extrapulmonares podem ser observadas na LAM. Opacidades pulmonares em vidro fosco podem ocorrer e são usualmente secundárias à proliferação de músculo liso, hemorragia alveolar ou congestão linfática (Figura 1). Espessamento septal interlobular, derrame pleural quílico, derrame pericárdico, dilatação do ducto torácico e aumento de linfonodos mediastinais podem ocorrer e representam

envolvimento do compartimento linfático.⁽²⁾ Pneumotórax é frequente, com alta taxa de recorrência.⁽⁴¹⁾

Angiomiolipomas estão associados à LAM (em 50% dos casos em geral), tanto na forma esporádica (frequência de 30-40%) quanto associada ao CET (frequência de 90%). São tumores mesenquimais benignos categorizados na família dos PEComas, mais comuns nos rins, mas podendo ocorrer em outros sítios, como fígado e pulmões.^(2,42) Seu aspecto mais característico é a presença de gordura, permitindo diagnóstico assertivo por imagem (Figura 1). Uma pequena proporção desses tumores pode ser pobre em gordura, suscitando diagnóstico diferencial com outras neoplasias.

Outras lesões podem ser identificadas em múltiplos sistemas no contexto da LAM-CET (Figura 3), como no sistema nervoso central (túberes corticais múltiplos, nódulos subependimários e astrocitoma subependimário de células gigantes), coração (rabdomioma), rins (cistos e angiomiolipomas) e sistema músculo-esquelético (lesões ósseas escleróticas). No parênquima pulmonar, pode ocorrer hiperplasia micronodular e multifocal de pneumócitos tipo II, que se apresentam como múltiplos micronódulos sólidos e em vidro fosco com distribuição aleatória, medindo 2-14 mm.^(5,43) Podem ocorrer ainda focos bem delimitados de gordura miocárdica, usualmente no septo interventricular ou nas paredes do ventrículo esquerdo.⁽⁴²⁾

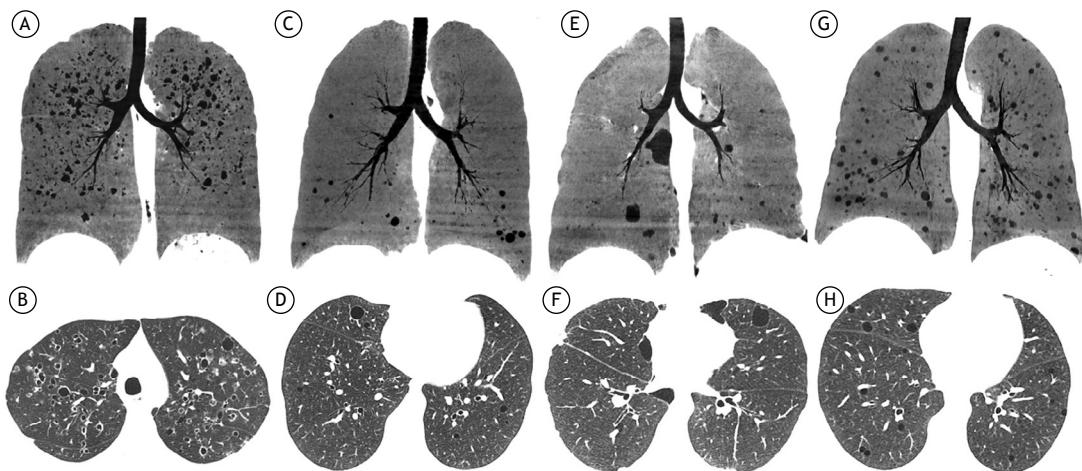


Figura 2. Diagnóstico diferencial da linfangioleiomiomatose. Imagens de TC do tórax, sendo reformatações em projeção de mínima intensidade em A, C, E e G, e imagens axiais em janela de pulmão em B, D, F e H. Em A e B, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, com cistos de tamanhos/formatos variáveis e alguns pequenos nódulos centrilobulares predominando nos campos pulmonares superiores, notando-se que as regiões dos seios costofrênicos estão preservadas. Em C e D, pneumonia intersticial linfocítica, com alguns cistos de distribuição axial preferencialmente peribroncovascular, que se concentram nos campos pulmonares basais. Em E e F, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, com cistos usualmente maiores, de formato elíptico, com distribuição preferencialmente paramediastinal e nos campos pulmonares inferiores. Em G e H, manifestação incomum de bronquiolite constrictiva, com cistos de distribuição randômica esparsos.

A TC de tórax também tem papel importante no estadiamento e acompanhamento evolutivo da LAM (Figura 4). Métodos de quantificação semiautomatizada e automatizada podem ser utilizados para estadiamento e monitoramento evolutivo, com a avaliação da extensão dos cistos, apresentando boa correlação com a função pulmonar.⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾ Uma vez que exames tomográficos repetidos podem ser realizados para a avaliação longitudinal da LAM, a exposição à radiação é uma preocupação relevante, em especial considerando-se pacientes jovens e mulheres em idade reprodutiva.⁽⁴¹⁾ Nesse contexto, TCs utilizando protocolos de baixa dose e ultrabaixa dose têm mostrado resultados comparáveis às com dose convencional para a avaliação evolutiva dos cistos pulmonares.^(46,47)

Dosagem sérica do VEGF-D

O VEGF-D é uma glicoproteína produzida pelas células LAM que foi extensamente estudada como biomarcador da doença. Seu emprego é particularmente útil em casos de incerteza diagnóstica — uma dosagem sérica de VEGF-D acima de 800 pg/mL possui especificidade próxima a 100% para o diagnóstico da LAM no contexto de investigação de etiologia de doença pulmonar cística difusa, inclusive na população brasileira, com o potencial de prescindir da necessidade de realização de biópsia pulmonar em pacientes sem outras manifestações clínicas.

O VEGF-D possui correlação com a gravidade da doença pulmonar e com manifestações quilosas, e seus níveis se reduzem significativamente com o tratamento com sirolímo.^(28,50,51) Entretanto, existe uma série de limitações ao seu uso. Há grande variabilidade em sua acurácia e no seu melhor valor de corte nos estudos, variando de 440 até acima

de 1.200 pg/mL; sua sensibilidade é moderada, e seus níveis estão mais elevados em pacientes com CET, acometimento linfático e manifestações extrapulmonares, nas quais sua dosagem poderia ser considerada dispensável; por fim, não há valor prognóstico clínico confirmado, tampouco estudos que mostrem utilidade em seu monitoramento durante a terapêutica.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Adicionalmente, é um exame ainda pouco disponível em nosso meio.

Apesar das limitações, principalmente pelo potencial de impedir procedimentos invasivos, a dosagem de VEGF-D segue recomendada na investigação de pacientes com suspeita de LAM na ausência de outras manifestações que poderiam confirmar o diagnóstico da doença.^(2,26,28)

Biópsia e aspectos histopatológicos

Biópsia pulmonar pode ser realizada para confirmação diagnóstica da LAM quando a avaliação clínica, tomográfica e a dosagem do VEGF-D sérico não foram suficientes para a conclusão e quando os benefícios superam os riscos do procedimento.^(2,26) Em pacientes com cistos difusos, assintomáticos e com função pulmonar normal ou levemente alterada, pode-se optar somente por acompanhamento periódico, sem a necessidade de biópsia.⁽²⁾ A biópsia pulmonar transbrônquica pode ser utilizada como método invasivo inicial em centros com experiência e tem sensibilidade superior a 50%.^(28,54,55) A criobiópsia transbrônquica pode ser uma opção, conforme demonstrado em casos pontuais.^(56,57) Quando houver insegurança para a realização de biópsia transbrônquica ou essa última for inconclusiva, recomenda-se a realização de biópsia pulmonar cirúrgica, preferencialmente por videotoracoscopia.^(26,27)

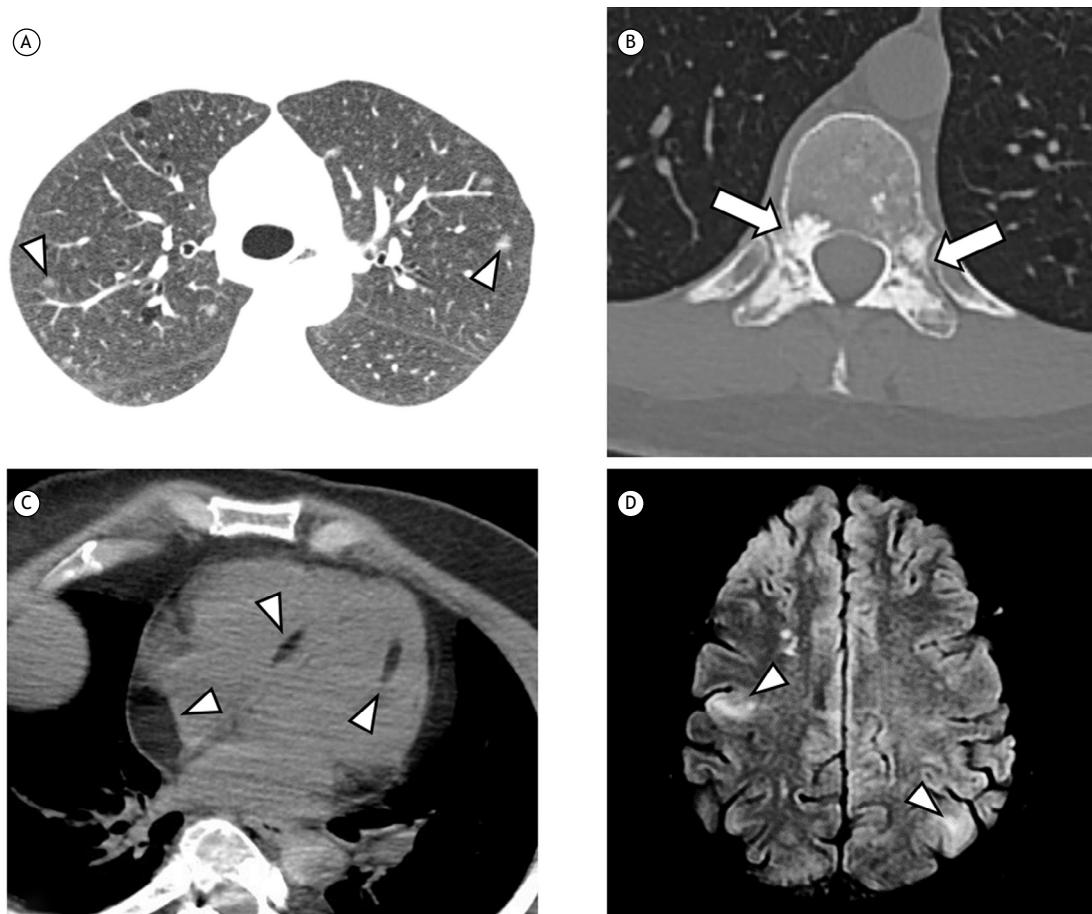


Figura 3. Outras lesões associadas ao complexo da esclerose tuberosa. A) Imagem axial de TC do tórax com cistos pulmonares esparsos relacionados à linfangioleiomiomatose e alguns micronódulos em vidro fosco, presumivelmente associados à hiperplasia micronodular e multifocal de pneumócitos tipo II (cabeças de seta). B) Imagem axial de TC da coluna dorsal evidenciando múltiplos focos escleróticos concentrados nos elementos vertebrais posteriores (setas). C) Imagem axial de TC do tórax em janela de mediastino demonstrando focos de acúmulo de gordura miocárdicos (cabeças de seta). D) Imagem axial de RM do crânio em ponderação *fluid-attenuated inversion recovery* evidenciando túberes corticais (cabeças de seta).

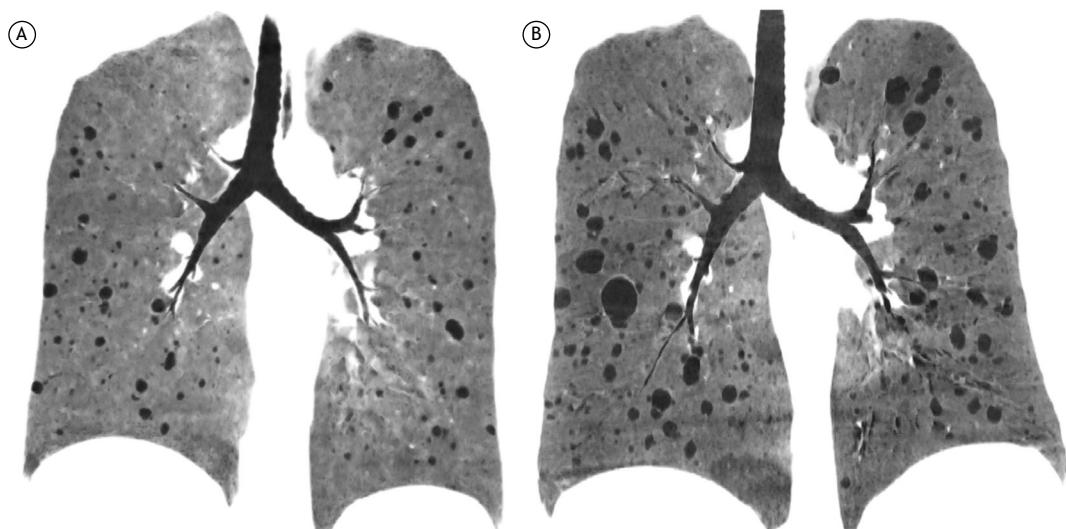


Figura 4. Progressão evolutiva da manifestação cística pulmonar da linfangioleiomiomatose. Imagens de TC de tórax em projeção de intensidade mínima no plano coronal evidenciando progressão do acometimento no controle evolutivo após cinco anos, com aumento do número e das dimensões dos cistos.

A LAM se caracteriza por proliferação anormal de células que expressam proteínas de músculo liso nos pulmões, linfonodos axiais e outros sítios, frequentemente associada ao angiomiolipoma renal.⁽⁵⁸⁾ A doença é classificada pela Organização Mundial de Saúde no grupo dos PEComas, caracterizados como tumores mesenquimais compostos por células epiteliares perivasculares histologicamente e imuno-histoquimicamente distintas.⁽⁵⁹⁾ A proliferação de células LAM parece ter papel central na destruição do parênquima pulmonar.⁽⁶⁰⁾

As lesões na LAM são constituídas por duas subpopulações celulares, as fusiformes, semelhantes a miofibroblastos, e as poligonais, de morfologia epitelioides. As células LAM predominantemente formam nódulos (Figura 5A), porém pequenos agrupamentos celulares podem ser encontrados dispersos no parênquima pulmonar.⁽⁶¹⁾ Células fusiformes expressam proteínas específicas de músculo liso, como actina de músculo liso (Figura 5B), desmina e vimentina e formam o core do nódulo, circundado pelas células epiteliares, que exibem imunorreatividade para o anticorpo HMB-45 (Figura 5C), que se liga à glicoproteína gp100, um marcador de células melanocíticas.⁽⁶²⁾ As células fusiformes parecem representar um componente com maior atividade proliferativa e estar mais relacionadas à destruição do tecido conectivo pulmonar devido à liberação de MMPs.^(63,64) Células fusiformes mostram abundante marcação para as MMPs, principalmente MMP-2, MMP-9 e MT1-MMP.^(60,64)

O HMB-45 é o marcador padrão ouro para o diagnóstico da LAM, com alta especificidade, porém com sensibilidade variável em pequenas biópsias.^(55,65,66) A beta-catenina (Figura 5D) pode ser um marcador útil por sua alta sensibilidade, com marcação nos dois subtipos celulares, e alta especificidade, pois não está expressa em músculo liso de paredes de vias aéreas e vasos.⁽⁶⁷⁾ A catepsina K, uma protease cisteína papaína-símile com atividade para degradação de matriz, parece apresentar sensibilidade superior ao HMB-45 para o diagnóstico.⁽⁶⁶⁾ As células LAM expressam ainda receptores hormonais de estrógeno e progesterona.^(18,68) O papel do estrogênio na progressão da doença ainda não está completamente estabelecido, mas evidências têm sugerido que ele pode sinalizar através da AKT.⁽⁶²⁾

O CET é causado por uma mutação germinativa dos genes *TSC1* ou *TSC2* localizados nos cromossomos 9q34 e 16p13, respectivamente.^(63,69,70) Mutações adquiridas nesses genes são, provavelmente, a causa da LAM esporádica, com mutações em *TSC2* ocorrendo mais frequentemente que em *TSC1*. *TSC1* e *TSC2* são genes supressores tumorais e a perda de heterozigosidade de *TSC2* foi relatada em lesões de LAM de pulmões e rins.⁽⁷¹⁾

Os genes supressores tumorais *TSC1* e *TSC2* codificam, respectivamente, proteínas denominadas hamartina e tuberina. As similaridades fenotípicas e sintomáticas dos pacientes carregando mutações de *TSC1* e *TSC2* sugerem que as funções da hamartina e tuberina estão entrelaçadas na trama de sinalização

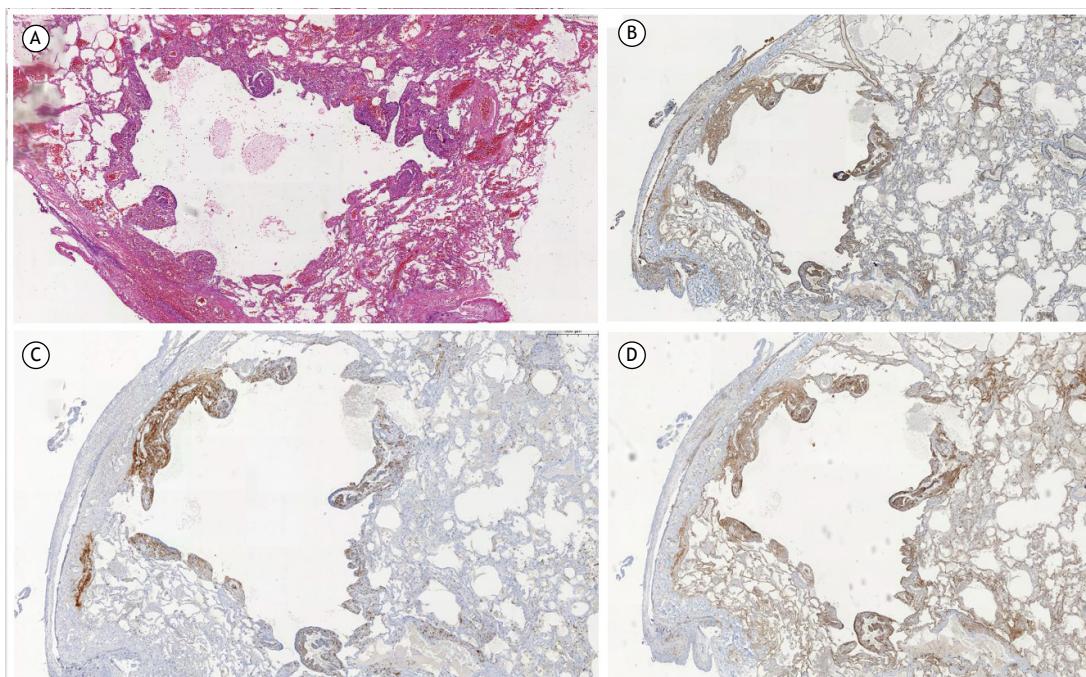


Figura 5. Fotomicrografias demonstrando aspectos histopatológicos e de imuno-histoquímica em paciente com linfangioliomiomatoze (LAM). Em A, proliferação de células LAM com formação de pequenos nódulos ao longo de lesão cística intrapulmonar (H&E). B) Imuno-histoquímica evidenciando células LAM positivas para actina de músculo liso. Em C, Imuno-histoquímica demonstrando células LAM positivas para HMB-45. Em D, Imuno-histoquímica apresentando positividade para beta-catenina (padrões membrana e citoplasma) nas células LAM.

celular.⁽⁶⁹⁾ A caracterização dos genes *TSC1* e *TSC2* permitiu estudos funcionais que têm levado à atual compreensão da via de sinalização da hamartina e tuberina.⁽⁶³⁾ O complexo hamartina-tuberina atua como uma proteína ativadora da GTPase contra Rheb (homólogo do Ras enriquecida no cérebro), que regula a sinalização da mTOR. A mTOR atua fosforilando e ativando a proteína ribossomal p70 S6 quinase, levando à ativação da proteína ribossomal S6 via fosforilação de Ser240/244. A trama de sinalização da mTOR tem papel central na regulação do crescimento celular em resposta a fatores de crescimento, energia celular e níveis de nutrientes.^(72,73) O complexo hamartina-tuberina regula negativamente Rheb por converter Rheb-GTP em Rheb-GDP, inativando Rheb e inibindo a mTOR.⁽⁷⁴⁾ Portanto, a disfunção na codificação dessas proteínas resulta em perda da regulação de sinais, como os relacionados ao receptor de superfície celular da tirosina quinase e ao receptor acoplado à proteína G. A ativação constitutiva de mTOR quinase e S6 quinase levam ao aumento da translação de proteína, com inapropriada proliferação celular, migração e invasão.⁽⁷⁵⁾

Teste de caminhada de seis minutos e teste de exercício cardiopulmonar

Redução da tolerância aos esforços é comum na LAM, e várias alterações podem não ser identificadas em exames ao repouso; inclusive muitas pacientes podem apresentar PFP normal. Nesse contexto, é importante que as pacientes sejam avaliadas durante o esforço, como através do teste de caminhada de seis minutos (TC6) ou do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental.^(31,76)

O TC6 é um teste submáximo e a distância caminhada é o principal parâmetro avaliado. É um exame importante na avaliação da gravidade e evolução da LAM, porém ele é frequentemente normal, mesmo em pacientes com limitação funcional. Um estudo brasileiro demonstrou que pacientes com LAM apresentaram distância percorrida em torno de 90% do predito, porém 35% delas com dessaturação acima de 4%.⁽⁷⁷⁾

Recentemente, o *desaturation-distance ratio* (DDR), índice calculado a partir da razão da área de dessaturação e a distância caminhada no TC6 ou no *shuttle walk test* com um Holter de oximetria, foi estudado na LAM, tendo se correlacionado com VEF₁, redução da DL_{CO} e aprisionamento aéreo. O DDR se mostra promissor na avaliação funcional na LAM, uma vez que amplia a análise dos parâmetros isolados do TC6.⁽⁷⁸⁾

O TECP determina uma avaliação máxima e mais ampla, com análise de variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares, porém é menos disponível e com maior custo. O TECP está indicado quando há dúvida sobre a causa da dispneia aos esforços e é importante para auxiliar na definição de parâmetros de treinamento na reabilitação pulmonar.^(31,77) Capacidade de exercício e consumo máximo de oxigênio reduzidos são achados frequentes na LAM, especialmente em pacientes com doença

mais avançada.⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ Os mecanismos de limitação ao exercício na LAM são frequentemente multifatoriais, incluindo limitação ventilatória, hiperinsuflação dinâmica, redução da troca gasosa, hipertensão pulmonar (HP) e fadiga muscular periférica.^(31,76)

Ecocardiograma e HP

O ecocardiograma é uma ferramenta essencial na avaliação de diversas condições pulmonares e pode auxiliar no manejo da doença, especialmente quando houver suspeita de HP. Os principais objetivos do ecocardiograma na LAM incluem a avaliação das câmaras cardíacas e da ocorrência de HP, complicação possível da doença.^(79,80)

A HP é uma consequência das alterações do parênquima pulmonar associadas à LAM e pode causar sobrecarga do ventrículo direito, podendo determinar insuficiência cardíaca e piora da dispneia. A HP associada à LAM está habitualmente classificada dentro do grupo III (decorrente de doença parenquimatoso e/ou hipoxemia), tem baixa prevalência (abaixo de 10%) e, na maioria das vezes, tem intensidade leve.^(79,81,82) A DL_{CO} reduzida aumenta a sensibilidade para predizer a ocorrência de HP, especialmente quando menor que 40% do predito.⁽⁷⁹⁾ Com a avaliação combinada do ecocardiograma e da DL_{CO}, a necessidade de avaliação hemodinâmica invasiva torna-se cada vez menos indicada na LAM.^(79,80) Outros parâmetros podem ser usados para se suspeitar da presença de HP na LAM, como a razão entre o diâmetro da artéria pulmonar e o da aorta na TC de tórax.⁽⁸³⁾

Embora a HP em repouso seja rara na LAM, um aumento na pressão de artéria pulmonar em níveis baixos de exercício ocorre com maior frequência, atingindo até 60% dos casos.⁽⁸¹⁾ Acredita-se que a HP induzida pelo exercício na LAM se relacione não apenas à vasoconstrição pulmonar hipoxica (HP pré-capilar), mas também a um aumento significativo na pressão capilar pulmonar, provavelmente secundária à disfunção diastólica (HP pós-capilar).⁽⁸⁴⁾ Portanto, o impacto da LAM na função pulmonar também pode repercutir em acometimento cardíaco, e o ecocardiograma pode fornecer informações adicionais para a avaliação global do impacto da doença. A identificação da relação entre as alterações pulmonares e as complicações cardíacas pode auxiliar no manejo da doença e na otimização da qualidade de vida dos pacientes. A periodicidade para a realização do ecocardiograma na LAM deve ser individualizada, e ainda não há evidências consistentes para o tratamento específico da HP na doença.

Algoritmo diagnóstico

O Quadro 1 apresenta as principais características clínicas e dos exames complementares, e a Figura 6 exibe o algoritmo para a abordagem diagnóstica da LAM.

TRATAMENTO

As indicações para o uso dos inibidores de mTOR e o resumo das principais medidas terapêuticas

Quadro 1. Principais características clínicas e dos exames complementares que podem ser evidenciadas na linfangioleiomomatose.

Características clínicas que podem ser evidenciadas na evolução	<ul style="list-style-type: none"> - Assintomáticos - Dispneia progressiva aos esforços - Pneumotórax - Tosse, sibilância - Hemoptise, hemoptoicos - Quilotórax, quiloptise - Ascite quilosa, quilúria - Angiomiolipoma renal - Linfangioleiomomas abdominais e pélvicos - Manifestações dermatológicas, como manchas de Shagreen, angiofibromas faciais, fibromas periungueais e máculas hipomelanóticas - Manifestações neurológicas, como nódulos subependimários, túberes corticais, astrocitomas de células gigantes, convulsões e déficit cognitivo - Hamartoma de retina - Rabdomioma cardíaco
Função pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> - Normal (até 50%) - Redução da DL_{CO} (40-60%) - Aprisionamento aéreo (40-50%) - Distúrbio ventilatório obstrutivo (30-50%) - Resposta positiva ao broncodilatador (15-30%)
Imagen	<p>TC de tórax</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cistos pulmonares difusos, regulares e de paredes finas - Pneumotórax, derrame pleural quiloso - Áreas em vidro fosco, espessamento septal interlobular - Dilatação do ducto torácico - Linfonodomegalias mediastinais - Micronódulos (hiperplasia multifocal e multinodular de pneumócitos) - Lesões ósseas escleróticas - Relação entre o diâmetro da artéria pulmonar e da aorta pode aumentar <p>TC/RM de abdome e pelve</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angiomiolipomas renais e hepáticos - Linfangioleiomomas <p>TC/RM de crânio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Túberes corticais - Astrocitoma subependimário - Nódulos subependimários
VEGF-D	<ul style="list-style-type: none"> - Pode ser normal - > 800 pg/mL (alta especificidade)
Características histopatológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Células fusiformes (AML, beta-catenina, MMPs) - Células epitelioides (HMB-45, beta-catenina) - Formação de nódulos - Cistos pulmonares
Teste de caminhada de seis minutos	<ul style="list-style-type: none"> - Distância percorrida reduzida - Dessaeração acima de 4%
Teste de exercício cardiopulmonar	<ul style="list-style-type: none"> - Consumo máximo de oxigênio reduzido - Limitação multifatorial (ventilatória, hiperinsuflação dinâmica, troca gasosa alterada, HP e muscular periférico)
Ecocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> - Principalmente HP grupo III - HP com baixa prevalência (< 10%) e de leve gravidade

AML: actina de músculo liso; HP: hipertensão pulmonar; e MMPs: metaloproteínases.

na LAM estão apresentados nos Quadros 2 e 3, respectivamente.

Inibidores de mTOR

Os inibidores de mTOR, especialmente o sirolimo, são as principais medicações utilizadas no tratamento da LAM.⁽²⁶⁾ Um estudo randomizado e placebo controlado,

realizado em pacientes com VEF₁ ≤ 70% do predito, demonstrou que o sirolimo utilizado por 12 meses determinou redução do declínio funcional pulmonar, melhora da qualidade de vida e redução dos níveis de VEGF-D sérico.^(38,85) Os pacientes foram posteriormente acompanhados por 12 meses após a suspensão da medicação, ocorrendo retorno do declínio funcional

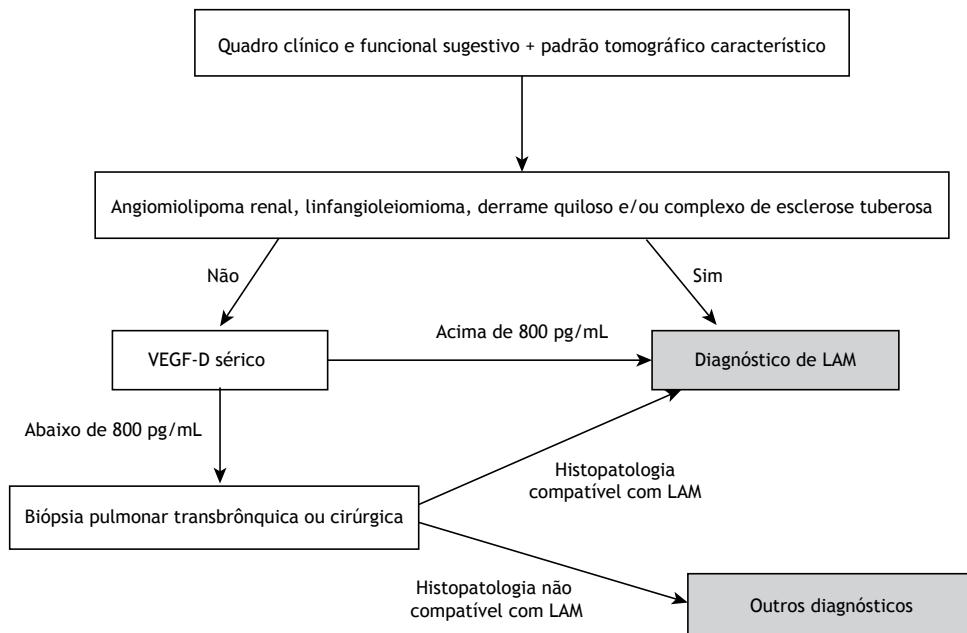


Figura 6. Algoritmo para abordagem diagnóstica da linfangioleiomiomatose (LAM).

Quadro 2. Principais indicações para o uso dos inibidores de mTOR na linfangioleiomiomatose.

Acometimento pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> - $VEF_1 \leq 70\%$ predito - Queda anual de $VEF_1 \geq 90\text{ mL}$ - Hipoxemia ao repouso ou esforço - Pneumotórax de repetição*
Manifestações extrapulmonares	<ul style="list-style-type: none"> - Angiomolipomas renais $\geq 4\text{ cm diâmetro}$ - Linfangioleiomiomas abdominais e pélvicos com sintomas - Derrames quílicos sintomáticos

*Apesar de ainda não completamente estabelecido, pode-se considerar o uso de inibidores de mTOR se houver pneumotórax de repetição.

pulmonar.⁽³⁸⁾ Outros estudos demonstraram o benefício da droga sobre a perda funcional e o acometimento do parênquima pulmonar na TC de tórax, além de redução da mortalidade na LAM.^(37,44,86-89)

O sirolimo está indicado para o acometimento pulmonar na LAM quando o VEF_1 está abaixo de 70% do predito, quando a queda anual de VEF_1 for $\geq 90\text{ mL}$ ou quando há hipoxemia ao repouso ou durante esforços.^(2,26,27) Seus benefícios se estendem tanto para mulheres na pré-menopausa quanto na menopausa.⁽²⁰⁾ O sirolimo tem grande eficácia na melhora das manifestações extrapulmonares, como angiomolipomas renais, linfangioleiomiomas e derrames quílicos. Para os angiomolipomas renais, a droga é indicada quando $> 4\text{ cm de diâmetro}.$ ⁽²⁵⁻²⁷⁾ Para os derrames quílicos, recomenda-se o uso dos inibidores de mTOR antes da indicação de procedimentos invasivos.⁽²⁶⁾

Pneumotórax recorrente ainda não é uma indicação definitiva para os inibidores de mTOR, porém o sirolimo parece reduzir o risco de recidiva.^(90,91) Nesse contexto, a medicação pode ser considerada para os casos de pneumotórax recorrente na LAM.

O sirolimo é geralmente bem tolerado e os efeitos adversos são leves e ocorrem principalmente nos seis primeiros meses de uso.^(26,92) Deve-se realizar

a dosagem sérica da droga, e recomenda-se que essa seja mantida entre 5 e 15 ng/mL. Os eventos adversos mais comuns incluem mucosite, diarreia, dor abdominal, náuseas, hipercolesterolemia, hiperglicemia, acne, infecções de vias aéreas superiores, alterações menstruais, edema em membros inferiores, anemia, linfopenia e trombocitopenia.^(2,26,38)

As doses de início e de manutenção do sirolimo ainda não estão completamente estabelecidas.⁽²⁾ Demonstrou-se que mesmo para pacientes com nível sérico da droga abaixo de 5 ng/mL pode haver melhora ou estabilização da função pulmonar e resolução dos derrames quílicos, sugerindo-se que nessas situações pode-se iniciar com doses menores, como 1 mg/dia.^(86,89) Recomendamos a dose inicial de sirolimo oral de 1-2 mg/dia, com mensuração de seu nível sérico duas semanas após o início, posteriormente mensal por três meses e, a seguir, a cada três meses.

Deve-se enfatizar que a medicação não é um tratamento curativo e definitivo, devendo ser mantida continuamente e por tempo indeterminado ou por pelo menos até o início da menopausa, quando se pode avaliar a evolução do quadro a partir da queda hormonal.^(26,38) Demonstrou-se em diferentes estudos que o sirolimo é seguro e eficaz a longo prazo, com

Quadro 3. Outras abordagens terapêuticas na linfangioleiomomatose.

Broncodilatadores inalatórios	- Pacientes sintomáticos com obstrução na função pulmonar, principalmente se resposta positiva ao broncodilatador
Pneumotórax	- Tratar após o episódio inicial em função do alto risco de recorrência - Pleurodese com talco, abrasão mecânica ou pleurectomia - Tendência à indicação de inibidores de mTOR para pneumotórax recorrente
Quilotórax	- Inibidores de mTOR para os casos sintomáticos e persistentes - Pode ser necessária dieta hipogordurosa rica em triglicérides de cadeia média ou drenagem pleural, transitoriamente - Ligadura ou embolização do ducto torácico com ou sem pleurodese para os casos refratários
Angiomiolipoma renal	- Inibidores de mTOR, se ≥ 4 cm diâmetro e/ou na presença de sintomas - Embolização arterial para sangramento ou se houver microaneurismas ≥ 5 mm de diâmetro - Nefrectomia parcial para casos refratários ou se houver suspeita ou confirmação de câncer renal
Linfangioleiomoma	- Inibidores de mTOR, se houver sintomas
Reabilitação e exercício físico	- Reabilitação com monitorização para os pacientes com comprometimento funcional grave, com dessaturação ou com risco cardiovascular ou de queda - Recomendar atividade física, mesmo fora da reabilitação, para aqueles sem limitação grave e sem contra-indicação - Ideal: exercício aeróbico e de força - Sem aumento de eventos adversos relacionados aos esforços
Suplementação de oxigênio	- $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg ao repouso - PaO_2 de 56 a 59 mmHg ao repouso, se HP, edema por insuficiência cardíaca ou hematocrito acima de 55% - Durante esforços e sono, se hipoxemia nessas situações
Transplante pulmonar	- VEF ₁ < 30% do predito; - Hipoxemia ao repouso; - Classe funcional III ou IV da <i>New York Heart Association</i> ; ou - Perda funcional progressiva apesar do tratamento otimizado

HP: hipertensão pulmonar; e mTOR: proteína alvo mecanístico da rapamicina.

baixo nível de suspensão da medicação e de eventos adversos graves, com manutenção do impacto favorável sobre a função pulmonar, capacidade de exercício, qualidade de vida, angiomiolipoma renal, linfangioleiomomas, derrames quilosos e VEGF-D sérico.⁽⁹²⁻⁹⁴⁾ Os benefícios a longo prazo foram evidenciados tanto para mulheres na pré-menopausa quanto na menopausa.⁽⁹⁴⁾ Os eventos adversos a longo prazo são semelhantes aos descritos para o primeiro ano de tratamento.⁽⁹²⁻⁹⁴⁾

Poucos estudos avaliaram o uso do everolimo na LAM, demonstrando-se benefício sobre o declínio funcional e na capacidade de exercício, com perfil de eventos adversos semelhante ao sirolimo.⁽⁹⁵⁾ O everolimo pode ser considerado como alternativa nos casos de intolerância ou refratariedade ao sirolimo.

O uso do sirolimo está aprovado por agências regulatórias para o tratamento da LAM no Brasil. Os detalhes sobre o uso dos inibidores de mTOR no contexto de transplante pulmonar e de complicações estão descritos abaixo, em itens específicos.

Broncodilatadores inalatórios

Broncodilatadores inalatórios podem ser utilizados em pacientes sintomáticos com obstrução das vias aéreas, especialmente se existir resposta positiva ao broncodilatador, e devem ser continuados se houver melhora clínica.^(27,33,96-98) Corticosteroides inalatórios não estão recomendados na abordagem da LAM.⁽²⁷⁾

Abordagem do pneumotórax

Pneumotórax é uma complicação frequente na LAM; 30-50% dos pacientes o apresentarão durante a evolução.^(3,12,99-101) O risco de recidiva do pneumotórax é alto, podendo chegar a 70%.^(19,99,101) Um estudo prospectivo demonstrou que não houve relação entre a ocorrência e o número de eventos de pneumotórax com o declínio funcional, progressão para morte ou necessidade de transplante pulmonar.⁽³⁰⁾

Os pacientes com LAM devem ser informados sobre o risco aumentado de pneumotórax e sobre como reconhecer seus sinais e sintomas, facilitando sua detecção precoce. Um estudo retrospectivo demonstrou que a incidência de pneumotórax na LAM foi maior que na população feminina em geral e com risco três vezes maior após transporte aéreo.⁽¹⁰²⁾

Recomenda-se o tratamento imediato e definitivo do pneumotórax após o episódio inicial.^(28,30) Deve-se enfatizar que pleurodese prévia não é contra-indicação para o transplante pulmonar, reforçando a indicação para sua realização após o pneumotórax inicial.^(2,28) Ainda não há consenso sobre o método ideal de pleurodese na LAM. A pleurodese com talco é a técnica de escolha realizada na maioria dos centros de referência no Brasil. Entretanto, pleurodese por abrasão mecânica e pleurectomia também podem ser realizadas, sendo geralmente reservadas no Brasil para casos de pneumotórax recorrente ou refratário a outros procedimentos.⁽³⁾ Recomenda-se que os

Quadro 4. Outros tópicos relevantes na abordagem da linfangioleiomomatose.

Vacinação	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar vacinas de vírus vivo se em uso de inibidores de mTOR - Vacina contra Influenza - Vacina anti-pneumocócica - Vacina recombinante contra o vírus herpes zoster (para todos > 50 anos e todos em uso de inibidores de mTOR independentemente da idade) - Vacina contra COVID-19
Viagens aéreas	<p>Risco de pneumotórax</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decisão de viajar deve ser individualizada - Evitar se comprometimento grave da função pulmonar, grande extensão de cistos na TC ou histórico de pneumotórax recorrente Suplementação de oxigênio no voo - Sem necessidade de suplementação de oxigênio se $\text{SpO}_2 > 95\%$ - SpO_2 entre 92 e 95%: realizar TC6; se $\text{SpO}_2 \leq 84\%$ no TC6, suplementar oxigênio - Se $\text{SpO}_2 < 92\%$: necessitam oxigênio suplementar
Gestação	<ul style="list-style-type: none"> - Individualizar recomendações - PFP periódica - Pode determinar piora do declínio funcional pulmonar, complicações obstétricas e da LAM (pneumotórax, derrames quilosos e progressão do angiomiolipoma renal e dos linfangioleiomomas) - Sem contraindicação absoluta se função pulmonar preservada ou com limitação leve, sem progressão - Inibidores de mTOR: em geral devem ser suspensos; considerar início ou manutenção em situações específicas, em baixas doses.
Contracepção e reposição hormonal	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar medicações com estrogênio - Estrogênio tópico vaginal pode ser considerado - Evitar tratamento para infertilidade - Métodos possíveis: dispositivos intrauterinos de cobre ou progesterona; progesterona, vasectomia do parceiro e dispositivos de barreira.
Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar densitometria óssea periodicamente - Tratamento com cálcio, vitamina D e bifosfonatos - Treinamento resistivo e de força muscular

LAM: linfangioleiomomatose; mTOR: proteína alvo mecanístico da rapamicina; PFP: prova de função pulmonar; e TC6: teste de caminhada de seis minutos.

pacientes evitem viagens aéreas por pelo menos quatro semanas após a realização de procedimento pleural.⁽¹⁰²⁾

Recentemente, descreveu-se um tratamento alternativo à pleurodese na LAM, com a cobertura pleural de toda a superfície visceral do pulmão por videotoracoscopy, reduzindo-se efetivamente a recorrência do pneumotórax, sem determinar comprometimento ventilatório ou adesão pleural. Entretanto, essa técnica ainda é limitada a poucos centros.⁽¹⁰³⁾

Os inibidores de mTOR parecem reduzir o risco de pneumotórax recorrente, e recomenda-se sua suspensão por pelo menos uma semana antes e de duas a quatro semanas após a pleurodese, para permitir cicatrização adequada.^(90,91,104) Portanto, apesar de ainda não ser considerada uma indicação definitiva na LAM, o uso de sirolímo pode ser recomendado para os casos de pneumotórax recorrente, independentemente da presença de outros critérios para seu uso.

Abordagem do quilotórax

Quilotórax pode ocorrer em 10-30% dos casos de LAM por ruptura ou bloqueio do ducto torácico ou de um de seus ramos por células LAM ou por fluxo transdiafragmático de ascite quilosa, sendo principalmente unilateral e no hemitórax direito.^(3,105,106)

As efusões na LAM têm curso clínico variável e podem permanecer estáveis na evolução. O monitoramento periódico com ou sem toracocentese geralmente é suficiente para o quilotórax pequeno e assintomático.⁽¹⁰⁶⁾ Nos casos sintomáticos e persistentes, está indicado tratamento com sirolímo, habitualmente com boa resposta. A resolução do quilotórax pode demorar até um ano após o início da medicação, muitas vezes com necessidade de terapia adicional com dieta hipogordurosa rica em triglicérides de cadeia média ou com drenagem pleural até o efeito consistente de a droga ser atingido.^(25,107) Caso o paciente já comece ou permaneça, após as medidas iniciais, com alto débito do quilotórax, pode-se iniciar jejum e nutrição parenteral total.^(108,109)

Uma abordagem invasiva só deve ser considerada após tentativa de tratamento com sirolímo.^(87,107) Em pacientes com complicações quilosas resistentes ou com contraindicação ao sirolímo, sugere-se a ligadura cirúrgica do ducto torácico, com ou sem pleurodese. A pleurodese pode ser realizada por abrasão por talco.⁽¹¹⁰⁾ Existem técnicas percutâneas com radiointervenção para embolizar o ducto no quilotórax, porém ainda sem estudos consistentes na LAM.⁽¹¹¹⁾ Recomenda-se realizar cintilografia ou RM da vasculatura linfática e encaminhamento para um centro de referência em LAM se houver necessidade de abordagem cirúrgica ou percutânea do quilotórax. Para os casos resistentes

ao sirolimo, pode-se considerar ainda a troca por everolimo.

Abordagem do angiomiolipoma renal

Angiomielipomas são comuns na LAM e caracterizam-se como tumores benignos de origem mesenquimal, ricos em gordura, tecido muscular e vasos sanguíneos, podendo ser encontrados nos rins, fígado, intestino e bexiga.^(2,3,12) Os angiomiolipomas renais em geral são pequenos, em sua maioria unilaterais e assintomáticos, mas podem evoluir com hemorragia e risco de óbito, sobretudo nas lesões > 4,0 cm ou com vascularização aneurismática.⁽²⁾ Normalmente são assintomáticos, mas podem ocorrer dor abdominal leve, hemorragia e insuficiência renal, com necessidade de diálise e transplante renal.^(2,19)

Os objetivos principais do tratamento dos angiomiolipomas renais são evitar sangramento e preservar a função renal, porém a maioria não precisa ser tratado.^(2,112) Presença de sintomas, como dor abdominal e vômitos, tumores ≥ 4 cm de diâmetro, crescimento exofítico da lesão, presença de microaneurismas ≥ 5 mm e elevada vascularização tumoral aumentam o risco de sangramento, com necessidade de tratamento.⁽¹¹³⁾ Existem três opções terapêuticas: inibidores de mTOR, embolização arterial por cateterismo e cirurgia de ressecção tumoral.^(2,113)

A embolização arterial pode diminuir o volume tumoral em até 80%, porém tem risco de recorrência e de lesão renal pelo procedimento, sendo reservada para casos de sangramento ou para embolização de microaneurismas intratumorais, com diâmetro ≥ 5 mm.^(2,113-115)

Os inibidores de mTOR têm grande eficácia no tratamento do angiomiolipoma renal.⁽²⁶⁾ Um estudo de fase II avaliou 20 pacientes com angiomiolipoma renal, evidenciando-se redução de 53% no volume da lesão após tratamento com sirolimo por 12 meses, com aumento do volume tumoral após a suspensão da droga.⁽¹¹⁶⁾ Outros dois estudos demonstraram resultados semelhantes.^(117,118) Um ensaio clínico duplo cego e randomizado avaliou o uso do everolimo 10 mg/dia em pacientes com angiomiolipoma renal.⁽¹¹²⁾ Após seis meses de terapia, 55% dos pacientes no grupo everolimo tiveram uma redução de pelo menos 50% no volume do tumor e 80% dos pacientes tiveram uma redução de pelo menos 30% do volume total, com incremento desse efeito após dois anos de uso.^(112,119,120)

A eficácia e a segurança dos inibidores da via mTOR os tornaram o tratamento padrão dos angiomiolipomas renais associados ao CET ou à LAM esporádica. Entretanto, ainda não está estabelecida a duração ideal do tratamento, que deverá ser mantido por tempo indefinido enquanto houver resposta clínica e radiológica.^(2,113) Em casos de intolerância medicamentosa, um esquema de uso intermitente poderá ser testado, suspendendo a medicação quando houver uma redução do tumor a um diâmetro < 4,0

cm e retornando-se a terapia na presença de um novo crescimento tumoral.⁽¹²¹⁾

Nefrectomia, geralmente parcial, está raramente indicada, especialmente para os casos em que não há resposta adequada a outros tratamentos ou quando há suspeita ou confirmação de câncer renal.⁽²⁷⁾

Abordagem dos linfangioleiomomas

A infiltração do tecido linfático pelas células da LAM pode causar linfadenomegalia, derrames quilosos e linfangioleiomomas (em até 16% dos casos), sobretudo na cavidade abdominal e pélvica.^(2,3) Deve-se evitar biópsia ou ressecção cirúrgica dos linfangioleiomomas. Não existem ensaios clínicos randomizados avaliando a terapia com inibidores da mTOR nos pacientes com linfangioleiomomas; porém, séries de casos evidenciaram boa resposta clínica e radiológica após o uso dessas medicações, com diminuição significativa ou desaparecimento da lesão após seis meses de terapia.^(25,122,123) O efeito da droga parece ter início precoce, frequentemente duas semanas após início do tratamento. Lesões assintomáticas podem ser somente observadas, sem necessidade de tratamento. Os inibidores de mTOR estão indicados para os casos sintomáticos, principalmente com desconforto ou dor abdominal, e devem ser mantidos pelo menos até a resolução das lesões em questão.⁽¹²³⁾

Reabilitação e exercício físico

A reabilitação pulmonar, incluindo exercícios aeróbicos e de força, melhora a capacidade de exercício, demonstrada pelo aumento no tempo de endurance e das variáveis metabólicas em TECP de carga constante, aumento da distância caminhada no TC6,^(77,124,125) e aumento da qualidade de vida na LAM.^(77,124) Um estudo demonstrou que a prática de ioga aumenta a distância caminhada no TC6 e a carga máxima no TECP máximo na LAM.⁽¹²⁶⁾ Não foi observado aumento de risco de eventos adversos, como pneumotórax, durante os exercícios físicos nesses estudos.^(31,77,78) A reabilitação pulmonar deve ser considerada para todos pacientes com LAM que apresentam limitação à atividade física, reforçando-se a necessidade de indicação e acompanhamento médico.⁽⁷⁷⁾

Um programa de reabilitação remota baseada em exercícios guiados pelo celular com monitoramento de frequência cardíaca e SpO₂ demonstrou segurança e aumento de distância caminhada no TC6.⁽¹²⁵⁾ Embora as evidências sejam limitadas, recomenda-se incentivar a prática de atividade física, mesmo fora de um programa de reabilitação formal, para pacientes que, após ampla avaliação médica, não exibam comprometimento funcional grave, dessaturação significativa ao esforço, risco cardiovascular expressivo ou de queda.^(77,127) Considerando-se as evidências atuais e a fisiopatologia da LAM, sugere-se maior ênfase em exercícios aeróbicos.⁽¹²⁸⁾ Os pacientes com pneumotórax devem aguardar pelo menos quatro semanas após a resolução do mesmo para início de atividade física.⁽¹²⁷⁾

Bloqueio hormonal

Diversas terapias para bloqueio hormonal foram propostas e avaliadas em estudos prévios na LAM, como ooforectomia bilateral, assim como o uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, inibidores de aromatase, tamoxifeno e progesterona; porém, nenhum deles com resultados consistentes.^(2,129-133) Conforme apresentado em diretrizes internacionais, não se recomenda o bloqueio hormonal para o tratamento da LAM, apesar de evidências de muito baixa qualidade. Estudos adicionais são necessários para se avaliar o papel do bloqueio hormonal associado aos inibidores de mTOR para o tratamento da doença. Deve-se reforçar que os métodos hormonais, principalmente aqueles com progesterona isolada, podem ser utilizados com o objetivo de ação anticoncepcional.⁽²⁶⁾

Suplementação de oxigênio

A recomendação de suplementação de oxigênio de longa duração na LAM é extrapolada de informações obtidas de pesquisas em pacientes com DPOC grave, visto que, pelo que sabemos, não existem estudos avaliando os benefícios da suplementação de oxigênio nessa doença.

Recomenda-se a suplementação de oxigênio para pacientes com PaO₂ igual ou inferior a 55 mmHg em ar ambiente e em repouso e para aqueles com PaO₂ = 56-59 mmHg quando há HP associada, edema por insuficiência cardíaca ou hematocrito acima de 55%. O tratamento objetiva manter a SpO₂ acima de 90%, e deve ser realizado por período igual ou superior a 15 h/dia, incluindo o período de sono.^(134,135) Deve-se considerar a suplementação de oxigênio durante os esforços e sono quando houver hipoxemia somente nessas situações.⁽¹³⁴⁾

Transplante pulmonar

Pacientes com LAM devem ser encaminhados para avaliação de transplante pulmonar quando a doença está avançada com insuficiência respiratória terminal, caracterizada por VEF₁ abaixo de 30% do predito, hipoxemia ao repouso, classe funcional 3 ou 4 da *New York Heart Association* ou quando há perda funcional progressiva a despeito do tratamento.^(2,27,136,137)

Pacientes com LAM submetidos a transplante têm resultados semelhantes ou melhores em comparação aos daqueles com outras doenças pulmonares, possivelmente por serem mais jovens e com menos comorbidades.^(2,138,139) Estudos em diferentes regiões do mundo, incluindo o Brasil, demonstraram sobrevida em 1, 3, 5 e 10 anos após transplante na LAM variando de 79-94%, 73-90%, 73-77% e 56-74%, respectivamente.⁽¹³⁸⁻¹⁴²⁾

Apesar de aumentar o risco de sangramento durante ou após o procedimento, pleurodese prévia não contraíndica a realização do transplante pulmonar. Recomenda-se realizar preferencialmente o transplante bilateral ao invés do unilateral.^(27,137) Ainda, deve-se lembrar que a recorrência da LAM após o transplante

pulmonar é rara e habitualmente sem repercussão clínica ou funcional.^(139,140,143)

Para pacientes em lista de transplante pulmonar recomenda-se a manutenção dos inibidores de mTOR durante o período em lista, que devem ser suspensos imediatamente antes do procedimento.^(137,138,144,145) Pode-se considerar a redução da dose da medicação no período pré-transplante.⁽¹⁴⁴⁾ A manutenção dos inibidores de mTOR após o transplante aumenta o risco de deiscência de anastomose brônquica por interferência na cicatrização.^(2,146) Nesse contexto, sugere-se o reinício da medicação após identificação de cicatrização completa da anastomose brônquica, que geralmente ocorre 3 meses após o transplante.^(138,146) O uso dos inibidores de mTOR deve ser avaliado após o transplante em LAM, uma vez que pode ser importante para o controle de manifestações extrapulmonares e para evitar a recidiva pulmonar da doença.⁽¹⁴¹⁾

OUTROS TÓPICOS RELEVANTES

O Quadro 4 resume outros tópicos relevantes em relação a LAM.

Vacinação

Pacientes com LAM devem manter a vacinação em dia, e aqueles em uso de inibidores mTOR não devem utilizar vacinas de vírus vivo.⁽²⁾ É fundamental que a aplicação das vacinas seja discutida com o profissional que acompanha os pacientes.

Recomenda-se a imunização contra o vírus Influenza anualmente com vacina inativada e a anti-pneumocócica para todos os pacientes com LAM. O uso da vacina recombinante contra o vírus herpes zoster está recomendado para todos os pacientes a partir dos 50 anos e para aqueles em uso de inibidor de mTOR independentemente da idade.⁽²⁾ A vacinação para COVID-19 usando tecnologia de RNA mensageiro é segura e efetiva, e um estudo recente demonstrou que essa apresenta níveis de resposta em pacientes em uso de sirolimo semelhantes aos daqueles que não estavam usando o imunossupressor.⁽¹⁴⁷⁾

Viagens aéreas

Duas questões são relevantes em relação às viagens aéreas em pacientes com LAM: a necessidade do uso de oxigênio suplementar e o potencial risco de pneumotórax. A maioria deles pode realizar viagens aéreas com segurança, principalmente se a função pulmonar for normal ou levemente alterada.^(102,148-150) Pacientes devem aguardar pelo menos quatro semanas para viajar após a resolução do pneumotórax.⁽²⁷⁾

Especula-se que viagens aéreas aumentam o risco de pneumotórax em pacientes com LAM pela ruptura de cistos subpleurais induzida por mudanças na pressão atmosférica na cabine da aeronave.⁽¹⁴⁹⁾ Entretanto, existem poucos estudos sobre a segurança de viagens aéreas em pacientes com LAM, e as respostas para essa situação não estão

completamente esclarecidas. Demonstrou-se que a incidência de pneumotórax em LAM é cerca de 1.000 vezes maior que na população feminina em geral, o risco aumenta três vezes após viagens aéreas, e a pleurodese química ou cirúrgica reduziu parcialmente o risco de recorrência de pneumotórax no voo.⁽¹⁰²⁾ Em outro estudo em pacientes com LAM a partir de uma avaliação baseada em questionário de viagens aéreas, 2% apresentaram pneumotórax no voo.⁽¹⁵⁰⁾ Entretanto, um estudo retrospectivo com 281 pacientes com LAM demonstrou que a presença de um pneumotórax associado a viagem aérea pode estar mais relacionada à alta incidência dessa complicação na doença do que propriamente à viagem.⁽¹⁵¹⁾ Portanto, a decisão de viajar deve ser individualizada. Pacientes com sintomas não elucidados antes de voos programados, principalmente dispneia e dor torácica, não deveriam embarcar. Recomenda-se que pacientes com reserva pulmonar reduzida ou com características de alto risco, como grande extensão de cistos, comprometimento grave da função pulmonar e histórico de múltiplos pneumotórax, devam preferir buscar modos alternativos de viagem.

Viagens aéreas podem expor pacientes com doenças respiratórias crônicas, incluindo a LAM, aos efeitos da hipoxemia aguda em altitude, com risco de piora dos sintomas e complicações durante o voo.⁽¹³⁴⁾ Esses riscos vão ocorrer principalmente naqueles que já apresentam hipoxemia fora da altitude, mesmo se leve a moderada.⁽¹⁵²⁾

Pacientes com doenças pulmonares crônicas, incluindo a LAM, com SpO₂ acima de 95% em ambiente podem voar sem suplementação. Por outro lado, aqueles com SpO₂ menor que 92% devem receber oxigênio suplementar durante o voo. Pacientes com SpO₂ entre 92% e 95% devem realizar um TC6 ou um teste de simulação de hipoxia em altitude, esse último raramente disponível.^(134,152) Pacientes que persistirem com SpO₂ ≤ 84% durante um desses testes necessitarão de suplementação de oxigênio durante o voo.^(134,153) Pacientes que necessitem um fluxo > 4 L/min para corrigir a hipoxemia devem ser desencorajados a voar e, caso o façam, devem utilizar transporte aeromédico.^(134,154)

LAM e COVID-19

Durante a pandemia de COVID-19 verificou-se que pacientes com doença pulmonar intersticial apresentavam maior risco de evoluir para óbito e aqueles com CVF abaixo de 80% do predito apresentavam pior prognóstico.^(155,156) Um estudo multicêntrico retrospectivo avaliou 91 pacientes com LAM que relataram ter apresentado COVID-19, observando-se apenas um óbito. Apesar de análise multivariada, evidenciou-se que a DL_{CO} foi capaz de determinar o risco de hospitalização e a necessidade de suplementação de oxigênio. Os autores concluíram que a LAM não aumentou o risco de óbito ou de evolução para COVID longa e que o uso de inibidor de mTOR não alterou o prognóstico dos pacientes.⁽¹⁵⁷⁾

Gestação

A LAM atinge principalmente mulheres em idade reprodutiva e apresenta parte de sua patogênese relacionada a hormônios femininos, especialmente o estrogênio.⁽¹⁵⁸⁾ A gestação representa um dos períodos mais desafiadores para as pacientes com LAM, principalmente em função dos níveis elevados de estrogênio, mas que ainda necessita de estudos mais consistentes para um melhor entendimento.^(159,160) O diagnóstico de LAM pode ser estabelecido durante ou após a gestação. É frequente pacientes descreverem evitar a gestação em função de um maior risco de complicações.^(161,162)

Existem evidências, ainda que de baixa qualidade, que demonstram que a gestação pode determinar progressão clínica e funcional mais acelerada ou determinar complicações, como pneumotórax e quilhotórax, em pacientes com LAM.⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁴⁾ Um estudo retrospectivo demonstrou que o VEF₁ caiu de 77 ± 19% para 64 ± 25% do predito e a DL_{CO} foi reduzida de 66 ± 26% para 57 ± 26% do predito, comparando-se antes e após a gestação, sugerindo progressão da doença.⁽¹⁵⁹⁾ Pneumotórax espontâneo pode ocorrer em 25-30% das pacientes durante a gestação e pode ser a manifestação inicial da doença.^(159,161)

Pode ser necessária abordagem invasiva para as complicações pleurais relacionadas à LAM durante a gestação, como drenagem torácica, pleurodese e pleurectomia.⁽¹⁶⁰⁾ A gestação pode determinar ainda complicações extratorácicas, como crescimento, ruptura e sangramento dos angiomiolipomas renais, aumento do volume dos linfangioleiomiomas abdominais e pélvicos, e ascite quilosa.^(160,162,163,165) A LAM aumenta o risco de complicações obstétricas, como nascimentos prematuros, restrição do crescimento fetal e aborto espontâneo.^(158,162-164) Não há consenso sobre a via mais adequada para o parto.⁽¹⁶²⁾ Entretanto, a gravidez pode ocorrer sem complicações relevantes para o feto ou para as pacientes, especialmente naquelas estáveis, com função pulmonar normal ou levemente alterada.^(160,163) Ainda não estão definitivamente estabelecidos os fatores determinantes de um maior risco de complicações relacionadas à gestação na LAM.

A segurança para o uso de inibidores de mTOR durante a gestação na LAM ainda não está estabelecida, sendo classificada como categoria C, ou seja, tem teratogenicidade fetal desconhecida e não é uma contraindicação absoluta.⁽¹⁶⁶⁾ Há relatos que descreveram o uso de sirolimo durante a gravidez, sem complicações fetais.^(163,164,167,168) Sugere-se suspender esse grupo de medicações pelo menos 12 semanas antes e evitar seu uso durante a gestação, principalmente no primeiro trimestre, assim como na amamentação.^(164,168) Entretanto, a suspensão dos inibidores de mTOR na gestação pode determinar aumento da dispneia, hipoxemia, pneumotórax e piora de complicações extrapulmonares. Nesse contexto, em pacientes com comprometimento pulmonar avançado ou progressivo, pode-se considerar o início ou a manutenção do sirolimo, preferencialmente em

doses baixas (até 1 mg/dia), se possível a partir do segundo trimestre da gestação. Portanto, a indicação para o início ou manutenção de sirolimo na gestação deve ser individualizada, e estudos adicionais são necessários para se estabelecer sua eficácia e segurança nesse contexto.

O aconselhamento para se evitar a gestação deve ser individualizado, baseado no estado clínico e funcional das pacientes, história de pneumotórax, quilotórax e angiomiolipoma renal, necessidade de sirolimo, assim como em seus desejos, crenças culturais e espirituais e objetivos de vida. As pacientes devem ser orientadas sobre o risco de complicações gestacionais para elas e para o feto. Recomenda-se a realização de PFP seriada durante a gestação, com periodicidade individualizada. Para as portadoras de LAM-CET gestantes, recomenda-se ainda aconselhamento genético.

Contracepção e terapia de reposição hormonal

Hormônios femininos, especialmente o estrogênio, estão envolvidos na fisiopatologia e no desenvolvimento da LAM.^(19,169) A ocorrência predominante em mulheres em idade reprodutiva, a desaceleração do declínio funcional pulmonar após a menopausa e relatos de progressão da doença após a suplementação de estrogênio exógeno e na gestação reforçam tal impacto hormonal.^(19,170) Vários agentes hormonais, como moduladores de estrogênio, progesterona, inibidores da aromatase, análogos do hormônio liberador de gonadotrofina e ooforectomia foram avaliados para abordagem da LAM, porém nenhuma delas com resultados consistentes sobre a evolução da doença.^(19,129-131,171)

A terapia de reposição hormonal, o uso de contraceptivos contendo estrogênio e o tratamento para infertilidade devem ser evitados em pacientes com LAM em função de um potencial risco de progressão da doença e desenvolvimento de complicações pulmonares e extrapulmonares. O uso de estrogênio tópico para atrofia vaginal pode ser considerado.^(19,169,172)

Dispositivos intrauterinos de cobre ou progesterona, progesterona via implante subcutâneo ou oral, vasectomia do parceiro e dispositivos de barreira são opções como métodos contraceptivos na LAM, e a escolha deve ser individualizada.⁽¹⁹⁾

Osteoporose

A redução da densidade mineral óssea pode ocorrer em até 70% das pacientes com LAM, e correlaciona-se com maior idade e gravidade da doença, provavelmente relacionada à redução de atividade física nas pacientes com dispneia e limitação funcional, à menopausa natural ou induzida e ao uso de corticosteroides nas transplantadas.⁽¹⁷³⁾

Embora a reposição hormonal esteja associada a um aumento de densidade mineral óssea, ela é contraindicada na LAM pelo risco de progressão

relacionada ao uso de estrogênio. Sugere-se a realização periódica de densitometria óssea na LAM, particularmente em pacientes na menopausa e com maior gravidade funcional. Tratamento com cálcio, vitamina D e bifosfonatos está indicado nas pacientes com osteoporose, osteopenia associada a distúrbio funcional grave ou em pacientes em fila de transplante. Treinamento resistivo e de força muscular deve ser encorajado.⁽¹⁷³⁾

PROGNÓSTICO

A história natural e o prognóstico da LAM permanecem sem completa compreensão, e as principais análises são de coortes retrospectivas, com metodologia heterogênea.⁽¹⁷⁴⁾ Embora estudos iniciais tenham descrito mediana de sobrevida a partir do diagnóstico para pacientes com LAM de 8-10 anos, dados mais recentes sugeriram prognóstico melhor.^(170,174-176) Estudos americanos demonstraram uma sobrevida livre de transplante acima de 20 anos na LAM,^(30,174) enquanto um estudo britânico mostrou que a sobrevida em 10 anos foi de 91% a partir do início dos sintomas.⁽¹⁰⁰⁾

Variáveis clínicas, funcionais, laboratoriais e tomográficas têm sido avaliadas como potenciais fatores prognósticos na LAM. A menopausa reduz a taxa de declínio do VEF₁ e o risco de progressão para morte ou transplante de pulmão.^(20,130) Um estudo americano reforçou esse conceito, evidenciando que mulheres na pré-menopausa apresentaram taxa mais rápida de declínio funcional pulmonar e maior risco de óbito e de necessidade de transplante de pulmão.⁽³⁰⁾ A gestação e o tratamento para infertilidade na LAM aumentam o risco de agravamento da perda funcional pulmonar e de ocorrência de complicações, como pneumotórax e crescimento dos angiomiolipomas renais, além de parto prematuro e aborto espontâneo.^(7,30,177,178)

A evolução funcional associada à presença de CET tem resultados controversos. Um estudo americano demonstrou não haver diferença no declínio funcional comparando-se pacientes com LAM-CET com a forma esporádica, enquanto um artigo brasileiro recente descreveu que LAM-CET está associada a uma menor redução longitudinal da função pulmonar.^(3,32)

A função pulmonar é útil para estabelecer a gravidade basal e facilitar o monitoramento da evolução da doença. O VEF₁ abaixo de 70% do predito, a relação VEF₁/CVF reduzida, a elevação da CPT e DL_{CO} reduzida são preditores de mau prognóstico.^(35,130) A taxa de declínio de VEF₁ se associa com a extensão de cistos pulmonares na TC de tórax.⁽³⁵⁾ Pacientes com resposta significativa aos broncodilatadores tendem a apresentar doença mais grave e declínio funcional mais acelerado, possivelmente relacionada à maior proliferação celular.^(96,130)

O VEGF-D sérico tem potencial relevância prognóstica na LAM, observando-se que níveis elevados estão associados à gravidade do quadro pulmonar, redução da tolerância ao exercício e à presença de

linfangioleiomomas e/ou linfadenopatia.^(30,85,179) Entretanto, ainda faltam evidências demonstrando que níveis elevados de VEGF-D se associam com maior risco de óbito ou de transplante de pulmão.⁽³⁰⁾ A extensão dos cistos pulmonares na TC está associada à gravidade e à taxa de declínio funcional pulmonar na LAM,^(30,49) constituindo-se, portanto, em outro método de avaliação prognóstica.

SEGUIMENTO

O seguimento dos pacientes com LAM deve ser realizado, se possível, em centros de referência. Pode-se identificar no acompanhamento a gravidade e o ritmo de progressão, complicações e o surgimento de comorbidades, assim como monitorar a tolerância e efetividade do tratamento. A frequência e o intervalo das consultas e dos exames complementares devem ser individualizados e são influenciados pelo quadro clínico, gravidade e ritmo de progressão da doença, assim como pela necessidade de acompanhamento do tratamento. Recomenda-se geralmente uma consulta a cada 3-6 meses no primeiro ano após o diagnóstico e, se houver estabilidade, uma consulta a cada 6-12 meses a seguir.

A progressão da doença deve ser monitorada com PFP seriada. Sugere-se a realização de espirometria simples com prova broncodilatadora a cada 3-6 meses no primeiro ano após o diagnóstico; em seguida, a cada 3-12 meses de acordo com a evolução. Recomenda-se ainda a realização de plethysmografia e medida da DL_{CO} anualmente. Sugere-se realizar TC de tórax a cada 2-3 anos se houver estabilidade. Se houver progressão ou surgimento de novos sintomas, declínio funcional ou suspeita de complicações como pneumotórax, a TC deve ser realizada de imediato e sua periodicidade reavaliada.

No seguimento dos angiomiolipomas renais e linfangioleiomomas abdominais, recomenda-se a realização de ressonância magnética ou TC do abdome anualmente ou a cada 2 anos ou de imediato se houver suspeita de progressão ou complicações. Ultrassonografia de abdome pode ser realizada a cada 2-3 anos para pacientes sem essas manifestações para rastreamento.⁽²⁷⁾

Para os pacientes em uso de sirolímo recomendam-se exames laboratoriais 2-3 semanas após o início da medicação e/ou mudança de dose e posteriormente a cada 3-6 meses, incluindo: hemograma completo, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubinas, colesterol total e frações, triglicérides, sódio, potássio, magnésio, cálcio, fósforo, glicemia e nível sérico de sirolímo.⁽²⁷⁾ Para cirurgias eletivas, recomenda-se a suspensão da medicação 1-2 semanas antes, devendo ser retomada 2 semanas após o procedimento.

Deve-se reforçar ainda a necessidade de rastreamento para câncer de mama conforme indicado para cada faixa etária. Um estudo retrospectivo demonstrou maior risco de câncer de mama receptor de estrogênio

positivo na LAM.⁽¹⁸⁰⁾ Ainda, um estudo japonês recente evidenciou risco aumentado de câncer de pulmão em portadoras de LAM não tabagistas, sugerindo-se atenção para esse aspecto durante o seguimento.⁽¹⁸¹⁾

Enfatiza-se ainda a recomendação para acompanhamento especializado com nefrologista, neurologista, dermatologista, entre outros, para aqueles com manifestações extrapulmonares. Nos casos de pneumotórax e quilotórax é importante a participação do cirurgião torácico no auxílio à decisão terapêutica. Por fim, ressalta-se a importância de suporte e acompanhamento psicológico para aqueles com prejuízo na qualidade de vida e saúde mental.

PERSPECTIVAS

Novos biomarcadores

Há a necessidade de ampliação do espectro de biomarcadores, além do VEGF-D, com importância diagnóstica, prognóstica e de avaliação da resposta terapêutica, e diversos deles têm sido estudados recentemente na LAM, apesar de nenhum ainda ser utilizado na rotina clínica.

As MMPs estão envolvidas na degradação da matriz extracelular e na destruição cística do parênquima pulmonar na LAM, especialmente a MMP-2.⁽¹⁸²⁾ Outro marcador promissor é o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), proteína secretada pelos osteócitos, essencial para manter a homeostase do fosfato sérico, que está desregulada em doenças humanas que afetam a densidade mineral óssea. O FGF23 foi associado a doenças pulmonares crônicas, como DPOC e fibrose pulmonar idiopática. Níveis séricos de FGF23 diferenciam pacientes com LAM de controles e estão associados à redução da DL_{CO}.⁽¹⁸³⁾

Estudos utilizando “machine learning” são promissores. Uma análise utilizando essa metodologia em amostras de soro de participantes de um estudo observou que a combinação dos biomarcadores VEGF-D + EFNA4 + IGHD + GDNF + TKT mostrou uma alta precisão para prever o declínio do VEF₁ em 6 meses.⁽¹⁸⁴⁾

Uso dos inibidores de mTOR em pacientes com função pulmonar normal

O uso de sirolímo apenas em pacientes com LAM com comprometimento funcional, conforme estabelecido em um estudo, limita de alguma forma as perspectivas de tratamento na vida real.⁽³⁸⁾ A medicação parece ter potencial semelhante de estabilização em pacientes com diferentes gravidades, mesmo naquelas pós-menopausa, sugerindo seu benefício em doença leve.⁽²⁰⁾ Adicionalmente, mesmo a manutenção de baixos níveis séricos parece ser suficiente para um efeito favorável sobre a PFP e sua ação de estabilização, sem reversão da destruição pulmonar, tornando atraente a perspectiva de início mais precoce da medicação, sem aguardar um comprometimento funcional significativo.⁽⁸⁹⁾

Nesse contexto, sugere-se que a medicação possa ser mais bem empregada quando há perda da função pulmonar (tipicamente ≥ 90 mL/ano) e que pacientes estáveis, principalmente na menopausa, possam ser acompanhadas sem tratamento, mesmo que tenham PFP comprometida.⁽²⁸⁾ O uso de sirolímo em baixa dose para pacientes com PFP normal tem o potencial de prevenir complicações a longo prazo e é objeto de um ensaio clínico em andamento.⁽¹⁸⁵⁾ Nesse momento, fatores adicionais, como idade, status pré ou pós-menopausa, presença de manifestações extrapulmonares, pneumotórax de repetição e proliferação celular significativa na biópsia podem ser levados em consideração na definição da melhor estratégia terapêutica.

Novos tratamentos

É fundamental que novas terapêuticas farmacológicas sejam investigadas na LAM, uma vez que o tratamento com sirolímo não é definitivo, pode determinar eventos adversos e necessita ser mantido continuamente, além do potencial de desenvolvimento de resistência ao fármaco. Entretanto, há muitas dificuldades na realização de ensaios clínicos na LAM, incluindo falta de investimento para recrutar pacientes para estudos multicêntricos internacionais, heterogeneidade clínica, raridade da doença e aspectos éticos acerca da randomização de pacientes para grupo controle visto que há drogas aprovadas para o tratamento.⁽¹⁸⁶⁾ Novas medicações têm sido estudadas como potenciais opções terapêuticas na LAM, apesar de ainda não serem recomendadas na prática diária.

Drogas inibidoras do processo de autofagia, como hidroxicloroquina e cloroquina, evidenciaram redução tumoral e inibição da sobrevivência celular, em associação ao sirolímo. Um estudo de fase I demonstrou segurança, boa tolerância e efeitos favoráveis dessa combinação.⁽¹⁸⁷⁾ A associação de resveratrol, que atua no processo de autofagia, ao sirolímo demonstrou boa tolerância e segurança, com redução dos níveis de VEGF-D e melhora na qualidade de vida.⁽¹⁸⁸⁾

Nintedanibe, inibidor intracelular de tirosinas quinase como receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, ativo em lesões da LAM, foi investigado

em um estudo de fase II como possível terapia de segunda linha para pacientes com LAM refratários ou com eventos adversos ao sirolímo, demonstrando-se boa tolerância, porém sem melhora do VEF₁.⁽¹⁸⁹⁾

Outras medicações, como nitazoxanida, inibidores de aromatase, imunoterápicos e simvastatina foram estudadas, mas ainda sem resultados consistentes para sua utilização na LAM.⁽¹⁹⁰⁻¹⁹³⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LAM é considerada uma neoplasia de baixo grau, com potencial metastatizante, cujas células têm origem ainda desconhecida. Diversos progressos foram obtidos nas últimas duas décadas, principalmente em relação à fisiopatologia e ao manejo, como o emprego da dosagem sérica do VEGF-D na investigação, abordagem diagnóstica sistematizada e o papel terapêutico dos inibidores de mTOR. O presente documento tem por objetivo apresentar os principais pontos relacionados à abordagem da LAM, inclusive alguns aspectos práticos para seu manejo e envolvidos no dia a dia dos pacientes. Enfatiza-se a necessidade de uma abordagem multidisciplinar em função do caráter multissistêmico da doença. Deve-se reforçar que ainda não há um tratamento curativo e definitivo para a doença, e que há a necessidade da descoberta de novas ferramentas para sua confirmação diagnóstica de maneira não invasiva, o que se espera que sejam alcançados em um futuro próximo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

BGB, PHRF e CRRC: desenho do estudo; escrita; análise e interpretação dos dados; revisão e aprovação da versão final.

ASR, AFA, CSGF, CHC, EVM, ECTN, MAS, MJJR, MRO, TSG e PPTST: escrita; análise e interpretação dos dados; revisão e aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(12):1210-2. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0848OE>
- McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1313-27. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00228-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00228-9)
- Oliveira MR, Wanderley M, Freitas CSG, Kairalla RA, Chate RC, Amaral AF, et al. Clinical, tomographic and functional comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms of lymphangioleiomyomatosis: a retrospective cohort study. ERJ Open Res. 2024;10(2):00759-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00759-2023>
- Harari S, Torre O, Cassandro R, Moss J. The changing face of a rare disease: lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2015;46(5):1471-85. <https://doi.org/10.1183/13993003.00412-2015>
- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. Pediatr Neurol. 2021;123:50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurool.2021.07.011>
- Harknett EC, Chang WYC, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. QJM. 2011;104(11):971-9. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr116>
- Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. Thorax. 2000;55(12):1052-7. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.12.1052>
- Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris 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(5):321-7. <https://doi.org/10.1097/00005792-199909000-00004>

9. Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Med Sci*. 2001;321(1):17-25. <https://doi.org/10.1097/00000441-200101000-00004>
10. Lynn E, Forde SH, Franciosi AN, Bendstrup E, Veltkamp M, Wind AE, et al. Updated Prevalence of Lymphangioleiomyomatosis in Europe. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(4):456-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202310-1736LE>
11. The LAM Foundation [homepage on the Internet]. Cincinnati: The Lam Foundation; c2024 [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.thelamfoundation.org/Newly-Diagnosed/Learning-About-Lam/About-LAM>
12. 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(1):105-11. <https://doi.org/10.1164/rccm.200409-1298OC>
13. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*. 2013;144(2):578-85. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2813>
14. Ryu JH, Sykes AM, Lee AS, Burger CD. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med*. 2012;106(11):1586-90. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.007>
15. Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J Med Genet*. 2009;46(7):465-8. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065342>
16. Krymskaya VP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a monogenic model of malignancy. *Annu Rev Med*. 2017;14(68):69-83. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104245>
17. Marom D. Genetics of tuberous sclerosis complex: an update. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2489-96. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-0472-z>
18. Brentani MM, Carvalho CRR, Saldiva PHN, Pacheco MM, Oshima CTF. Steroid receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 1984;85(1):96-9. <https://doi.org/10.1378/chest.85.1.96>
19. Tai J, Liu S, Yan X, Huang L, Pan Y, Huang H, et al. Novel developments in the study of estrogen in the pathogenesis and therapeutic intervention of lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):236. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03239-1>
20. Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, et al. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2019;53(4):1802066. <https://doi.org/10.1183/13993003.02066-2018>
21. Mendonça LP, Costa NSX, do Nascimento ECT, de Oliveira MR, de Carvalho CRR, Baldi BG, et al. Small airways morphological alterations associated with functional impairment in lymphangioleiomyomatosis. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02837-2>
22. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006;27(5):1056-65. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00113303>
23. Franciosi AN, Gupta N, Murphy DJ, Wilkenheiser-Brokkamp KA, McCarthy C. Diffuse cystic lung disease: a clinical guide to recognition and management. *Chest*. 2024; S0012-3692(24)04923-7. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.08.008>
24. Rubin R, Baldi BG, Shaw BM, Kingsberg S, Kopras E, Larkin L, et al. Hemoptysis associated with sexual activity in lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024; 21(12):1784-1787. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202406-616RL>
25. Freitas CSG, Baldi BG, Araujo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CRR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):275-80. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004553>
26. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):748-61. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
27. Cottin V, Blanchard E, Kerjouan M, Lazor R, Reynaud-Gaubert M, Taille C, et al. French recommendations for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med Res*. 2023;83:101010. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2023.101010>
28. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1337-48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1965ST>
29. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Okada Y, Kondo T, Date H, et al. Bronchial involvement in advanced stage lymphangioleiomyomatosis: histopathologic and molecular analyses. *Hum Pathol*. 2016;50:34-42. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.11.002>
30. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, Taveira-DaSilva AM, Beck GJ, Lee JC, et al. The NHLBI LAM Registry: prognostic, physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-year prospective longitudinal analysis. *Chest*. 2019;155(2):288-96. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.016>
31. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):341-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0372OC>
32. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur Respir J*. 2015;45(1):171-80. <https://doi.org/10.1183/09031936.00088314>
33. 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(6):1072-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2102125>
34. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology*. 2007;12(4):523-30. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01101.x>
35. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: an analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig*. 2016;54(3):193-200. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.11.003>
36. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):628-33. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9901027>
37. Xu W, Yang C, Cheng C, Wang Y, Hu D, Huang J, et al. Determinants of progression and mortality in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2023;164(1):136-48. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.02.026>
38. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595-606. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100391>
39. Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochhegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):140-9. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000341>
40. de Oliveira MR, Dias OM, Amaral AF, do Nascimento ECT, Wanderley M, Carvalho CRR, et al. Diffuse cystic lung disease as the primary tomographic manifestation of bronchiolitis: a case series. *Pulmonology*. 2020;26(6):403-6. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.01.006>
41. 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;157:14-20. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.08.013>
42. Wang MX, Segaran N, Bhalla S, Pickhardt PJ, Lubner MG, Kataibathina VS, et al. Tuberous sclerosis: current update. *Radiographics*. 2021;41(7):1992-2010. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210103>
43. von Ranke FM, Zanetti G, e Silva JL, Araujo Neto CA, Godoy MC, Souza CA, et al. Tuberous sclerosis complex: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement. *Lung*. 2015;193(5):619-27. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9750-6>
44. Gopalakrishnan V, Yao J, Steagall WK, Avila NA, Taveira-DaSilva AM, Stylianou M, et al. Use of CT imaging to quantify progression and response to treatment in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2019;155(5):962-71. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.004>
45. Baral A, Lee S, Hussaini F, Matthew B, Lebron A, Wang M, et al. Clinical trial validation of automated segmentation and scoring of pulmonary cysts in thoracic CT scans. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(14). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14141529>

- 46.** Golbus AE, Steveson C, Schuzer JL, Rollison SF, Worthy T, Jones AM, et al. Ultra-low dose chest CT with silver filter and deep learning reconstruction significantly reduces radiation dose and retains quantitative information in the investigation and monitoring of lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Eur Radiol.* 2024;34(9):5613-20. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10649-z>
- 47.** Hu-Wang E, Schuzer JL, Rollison S, Leifer ES, Steveson C, Gopalakrishnan V, et al. Chest CT scan at radiation dose of a posteroanterior and lateral chest radiograph series: a proof of principle in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2019;155(3):528-33. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.007>
- 48.** Yao J, Taveira-DaSilva AM, Colby TV, Moss J. CT grading of lung disease in lymphangioleiomyomatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(4):787-93. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7888>
- 49.** Baldi BG, Araujo MS, Freitas CS, da Silva Teles GB, Kairalla RA, Dias OM, et al. Evaluation of the extent of pulmonary cysts and their association with functional variables and serum markers in lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Lung.* 2014;192(6):967-74. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9641-2>
- 50.** Amaral AF, de Oliveira MR, Dias OM, Arimura FE, Freitas CSG, Aencio MMP, et al. Concentration of serum vascular endothelial growth factor (VEGF-D) and its correlation with functional and clinical parameters in patients with lymphangioleiomyomatosis from a Brazilian reference center. *Lung.* 2019;197(2):139-46. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-00191-3>
- 51.** Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One.* 2019;14(2):1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212776>
- 52.** Amaral AF, Carvalho CRR, Baldi BG. Something not so new for lymphangioleiomyomatosis: is VEGF-D a glass half empty or half full? *J Bras Pneumol.* 2022;48(1): e20220046. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220046>
- 53.** Li M, Zhu WY, Wang J, Yang XD, Li WM, Wang G. Diagnostic performance of VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022;48(1):e20210337. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210337>
- 54.** Koba T, Arai T, Kitaichi M, Kasai T, Hirose M, Tachibana K, et al. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: a report of 24 consecutive patients. *Respirology.* 2018;23(3):331-8. <https://doi.org/10.1111/resp.13190>
- 55.** Xu W, Cui H, Liu H, Feng R, Tian X, Yang Y, et al. The value of transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01518-2>
- 56.** Yao Y, Chen X, Chen H, Xiao Z, Li S. Safety and efficacy of cryobiopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis compared with forceps biopsy and surgical lung biopsy. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):510. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02810-z>
- 57.** Yoshida M, Awano N, Inomata M, Kuse N, Tone M, Yoshimura H, et al. Diagnostic usefulness of transbronchial lung cryobiopsy in two patients mildly affected with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Invest.* 2020;58(4):295-9. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.02.005>
- 58.** Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, et al. Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(8):1007-16. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000126859.70814.6d>
- 59.** Martignoni G, Pea M, Reghellini D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008;452(2):119-32. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0509-1>
- 60.** Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, Catanuto P, Portier 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1283>
- 61.** Goncharova EA, Krymskaya VP. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): progress and current challenges. *J Cell Biochem.* 2008;103(2):369-82. <https://doi.org/10.1002/jcb.21419>
- 62.** Krymskaya VP. Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(1):119-26. <https://doi.org/10.1513/pats.200705-061VS>
- 63.** Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, Downey GP. Molecular pathogenesis of lymphangioleiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;36(4):398-408. <https://doi.org/10.1165/rccm.2006-0372TR>
- 64.** 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;19(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0797-9>
- 65.** Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, et al. Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung. HMB-45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(11):1092-102. <https://doi.org/10.1097/00000478-199311000-00002>
- 66.** Rolim I, Makupson M, Lovrenski A, Farver C. Cathepsin K is superior to HMB45 for the diagnosis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2022;30(2):108-12. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000968>
- 67.** Flavin RJ, Cook J, Fiorentino M, Bailey D, Brown M, Loda MF. α -Catenin is a useful adjunct immunohistochemical marker for the diagnosis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(5):776-82. <https://doi.org/10.1309/AJCPC9EX1ZHMRCMA>
- 68.** Xu KF, Xu W, Liu S, Yu J, Tian X, Yang Y, et al. Lymphangioleiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(2):256-68. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702195>
- 69.** Krymskaya VP. Tumor suppressors hamartin and tuberin: intracellular signalling. *Cell Signal.* 2003;15(8):729-39. [https://doi.org/10.1016/S0898-6568\(03\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S0898-6568(03)00040-8)
- 70.** Hohman DW, Nogrehkar D, Ratnayake S. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Eur J Intern Med.* 2008;19(5):319-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.10.015>
- 71.** Taveira Da-Silva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Control.* 2006;13(4):276-85. <https://doi.org/10.1177/107327480601300405>
- 72.** Burgstaller S, Rosner M, Lindengrün C, Hanneder M, Siegel N, Valli A, et al. Tuberin, p27 and mTOR in different cells. *Amino Acids.* 2009;36(2):297-302. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0066-1>
- 73.** 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(4):1093-103. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61198-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61198-4)
- 74.** Robb VA, Astrinidis A, Henske EP. Frequent hyperphosphorylation of ribosomal protein S6 in lymphangioleiomyomatosis-associated angiomyolipomas. *Mod Pathol.* 2006;19(6):839-46. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800610>
- 75.** McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest.* 2008;133(2):507-16. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0898>
- 76.** 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(12):1427-31. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-593OC>
- 77.** Araujo MS, Baldi BG, Freitas CS, Albuquerque AL, Marques da Silva CC, Kairalla RA, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1452-60. <https://doi.org/10.1183/13993003.01683-2015>
- 78.** Queiroz DS, da Silva CCBM, Amaral AF, Oliveira MR, Moriya HT, Carvalho CRR, et al. Desaturation-distance ratio during submaximal and maximal exercise tests and its association with lung function parameters in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:659416. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.659416>
- 79.** Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, Araujo MS, Sobral JB, Heiden GI, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0626-0>
- 80.** Strom JA. Have noninvasive imaging studies supplanted the need for invasive hemodynamics: lessons learned from lymphangioleiomyomatosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(8):902-4. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.003>
- 81.** Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CM, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest.* 2007;132(5):1573-8. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1205>
- 82.** Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, Cottin V, Harari S, Jutant EM, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401200.. <https://doi.org/10.1183/13993003.01200-2024>
- 83.** Baldi BG, Fernandes CJCS, Heiden GI, Freitas CSG, Sobral JB, Kairalla RA, et al. Association between pulmonary artery to aorta diameter ratio with pulmonary hypertension and outcomes in diffuse cystic lung diseases. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(25):e26493. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026493>

- doi.org/10.1097/MED.00000000000026483
84. Sonaglioni A, Baravelli M, Cassandro R, Torre O, Elia D, Anzà C, et al. Hemodynamic mechanisms of exercise-induced pulmonary hypertension in patients with lymphangioleiomyomatosis: the role of exercise stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(8):888-901. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.02.004>
 85. Young LR, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, et al. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(6):445-52. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70090-0)
 86. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, et al. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig.* 2013;51(3):174-83. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.03.002>
 87. Harari S, Torre O, Elia D, Caminati A, Pelosi G, Specchia C, et al. Improving survival in lymphangioleiomyomatosis: a 16-year observational study in a large cohort of patients. *Respiration.* 2021;100:989-99. <https://doi.org/10.1159/000516330>
 88. Taveira-DaSilva AM, Julien-Williams P, Jones AM, Stylianou M, Moss J. Rates of change of FEV1 and DLCO as potential indicators for mTOR inhibitor therapy in premenopausal lymphangioleiomyomatosis patients. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1702258. <https://doi.org/10.1183/13993003.02258-2017>
 89. Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of low-dose sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):204. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0946-8>
 90. Cheng C, Xu W, Wang Y, Zhang T, Yang L, Zhou W, et al. Sirolimus reduces the risk of pneumothorax recurrence in patients with lymphangioleiomyomatosis: a historical prospective self-controlled study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02418-2>
 91. Sakurai T, Arai T, Hirose M, Kojima K, Sakamoto T, Matsuda Y, et al. Reduced risk of recurrent pneumothorax for sirolimus therapy after surgical pleural covering of entire lung in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):466. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02081-z>
 92. Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, et al. Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):1912-22. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-335OC>
 93. Hu S, Wu X, Wu W, Tian X, Yang Y, Wang ST, et al. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):206. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1178-2>
 94. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Long-term effect of sirolimus on serum vascular endothelial growth factor D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2018;153(1):124-32. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.012>
 95. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswas S, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J.* 2015;46(3):783-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00210714>
 96. Taveira-Dasilva AM, Steagall WK, Rabel A, Hathaway O, Harari S, Cassandro R, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2009;136(6):1596-1603. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0624>
 97. Baldi BG, de Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. A pilot study assessing the effect of bronchodilator on dynamic hyperinflation in LAM. *Respir Med.* 2013;107(11):1773-80. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.045>
 98. Johnson J, Johnson SR. Cross-sectional study of reversible airway obstruction in LAM: better evidence is needed for bronchodilator and inhaled steroid use. *Thorax.* 2019;74(10):999-1002. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213338>
 99. Moir LM. Lymphangioleiomyomatosis: current understanding and potential treatments. *Pharmacol Ther.* 2016;158:114-24. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.008>
 100. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax.* 2004;59(9):800-3. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.023283>
 101. 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(5):1274-81. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1274>
 102. Gonano C, Pasquier J, Daccord C, Johnson SR, Harari S, Leclerc V, et al. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):222. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0964-6>
 103. Suzuki E, Kurihara M, Tsuboshima K, Watanabe K, Okamoto S, Seyama K. The effects of total pleural covering on pneumothorax recurrence and pulmonary function in lymphangioleiomyomatosis patients without history of pleurodesis or thoracic surgeries for pneumothorax. *J Thorac Dis.* 2021;13(1):113-24. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2286>
 104. Zhou L, Ouyang R, Luo H, Ren S, Chen P, Peng Y, et al. Efficacy of sirolimus for the prevention of recurrent pneumothorax in patients with lymphangioleiomyomatosis: a case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):168. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0915-2>
 105. Lama A, Ferreiro L, Golpe A, Gude F, Álvarez-Dobaño JM, González-Barcala FJ, et al. Characteristics of patients with lymphangioleiomyomatosis and pleural effusion: a systematic review. *Respiration.* 2016;91(3):256-64. <https://doi.org/10.1159/000444264>
 106. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2003;123(2):623-7. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.623>
 107. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med.* 2011;154(12):797-805. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00007>
 108. Karaganis J, Sheean PM. Managing secondary chylothorax: the implications for medical nutrition therapy. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(4):600-4. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.01.014>
 109. Cirilo MAS, Nascimento CX, Sousa BS. Enteral diet supply in medium chain triglycerid as a therapeutic coadjuvant in a case of bilateral chylothorax secondary to follicular lymphoma [Article in Portuguese]. *Nutri Clin Diet Hosp.* 2018;38(1):170-174. <https://doi.org/10.12873/381BSoares>
 110. Stanifer BP, Harris S, Nguyen SN, Vinogradsky AV, Trivedi N, Fonseca L, et al. Surgical management of pleural complications in lymphangioleiomyomatosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;S0022-5223(24)00772-4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.08.038>
 111. Schmid BP, Gilberto GM, Cunha MJS, Valler LGM, Foronda G, Arrieta SR, et al. The essential role of thoracic duct embolization in management of traumatic iatrogenic chylothorax. *J Vasc Bras.* 2023;22:e20230101. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.20230101>
 112. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9869):817-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X)
 113. Mekahli D, Muller RU, Marlais M, Włodkowska T, Haeberle S, Argumedo ML, et al. Clinical practice recommendations for kidney involvement in tuberous sclerosis complex: a consensus statement by the ERKNet Working Group for Autosomal Dominant Structural Kidney Disorders and the ERA Genes & KidneyWorking Group. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(6):402-20. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00818-0>
 114. Khaddam S, Gulati S. Spectrum of presentations and management strategies in renal angiomyolipoma. *J Kidney Cancer VHL.* 2022;9(1):42-7. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.v9i1.221>
 115. Toei H, Zhang X, Seyama K, Yashiro D, Kuwatsuru Y, Kuwatsuru R. Prophylactic renal artery embolization before pregnancy in patients with lymphangioleiomyomatosis and renal angiomyolipoma. *J Int Med Res.* 2022;50(9):1-12. <https://doi.org/10.1177/030060522123897>
 116. 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(2):140-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564>
 117. Cabrera-López C, Martí T, Catalá V, Torres F, Mateu S, Ballarín J, et al. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(87):1-9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-87>
 118. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res.* 2011;17(12):4071-81. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0445>
 119. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA,

- Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:111-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv249>
- 120.** Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(6):1000-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy132>
- 121.** Hatano T, Inaba H, Endo K, Egawa S. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Int J Urol.* 2017;24(11):780-5. <https://doi.org/10.1111/iju.13428>
- 122.** Mohammadih AAM, Bowler SD, Yates DH. Everolimus treatment of abdominal lymphangioleiomyoma in five women with sporadic lymphangioleiomyomatosis. *MJA.* 2013;199(2):121-3. <https://doi.org/10.5694/mja12.11567>
- 123.** Hirose K, Isomaru Y, Sakata S, Sakagami T. Rapid shrinkage of retroperitoneal lymphangioleiomyoma after sirolimus initiation. *Intern Med.* 2022;61(13):2081-2. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8685-21>
- 124.** Goeckl R, Nell C, Schneeberger T, Jarosch I, Boensch M, Watz H, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with advanced lymphangioleiomyomatosis (LAM) compared with COPD - a retrospective analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):255. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01540-3>
- 125.** Child CE, Kelly ML, Sizelove H, Garvin M, Guilliams J, Kim P, et al. A remote monitoring-enabled home exercise prescription for patients with interstitial lung disease at risk for exercise-induced desaturation. *Respir Med.* 2023;218:107397. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107397>
- 126.** Li X, Xu W, Zhang L, Zu Y, Li Y, Yang Y, et al. Effects of yoga on exercise capacity in patients with lymphangioleiomyomatosis: a nonrandomized controlled study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):72. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1344-6>
- 127.** Child CE, Ho LA, Lachant D, Gupta N, Moss J, Jones A, et al. Unsupervised exercise in interstitial lung disease: a Delphi study to develop a consensus preparticipation screening tool for lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2024;166(5):1108-1123. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.3803>
- 128.** Medeiros VMG, Gonçalves de Lima J, Rosa C, Rega J, Mediano MFF, Rodrigues Junior LF. Physiotherapy in lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *Ann Med.* 2022;54(1):2744-51. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2128401>
- 129.** Clemm C, Jehn U, Wolf-Hornung B, Siemon G, Walter G. Lymphangiomyomatosis: a report of three cases treated with tamoxifen. *Klin Wochenschr.* 1987;65(8):391-3. <https://doi.org/10.1007/BF01745582>
- 130.** 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(6):1867-74. <https://doi.org/10.1378/chest.126.6.1867>
- 131.** Harari S, Cassardino R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2008;133(2):448-54. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2277>
- 132.** Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA, Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment with goserelin in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Bras Pneumol.* 2011;37(3):375-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000300015>
- 133.** Lu C, Lee HS, Pappas GP, Dilling DF, Burger CD, Shifren A, et al. A phase II clinical trial of an aromatase inhibitor for postmenopausal women with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(6):919-28. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201610-8240C>
- 134.** Castellano MVCO, Pereira LFF, Feitosa PHR, Knorst MM, Salim C, Rodrigues MM, et al. 2022 Brazilian Thoracic Association recommendations for long-term home oxygen therapy. *J Bras Pneumol.* 2022;48(5):e20220179. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220179>
- 135.** Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):e121-e141. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3608ST>
- 136.** Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
- 137.** Warrior K, Dilling DF. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(1):40-52. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.09.021>
- 138.** Baldi BG, Samano MN, Campos SV, Oliveira MR, Junior JEA, Carraro RM, et al. Experience of lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis at a Brazilian reference centre. *Lung.* 2017;195(6):699-705. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0045-y>
- 139.** Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, Dilling DF, Gupta N. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):949-55. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.015>
- 140.** 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):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.09.014>
- 141.** Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis in Japan. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146749>
- 142.** Zhang J, Liu D, Yue B, Ban L, Zhou M, Wang H, et al. A retrospective study of lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis: challenges and outcomes. *Front Med.* 2021;8:584826. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.584826>
- 143.** Bittmann I, Rolf B, Amann G, Löhrs U. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol.* 2003;34(1):95-8. <https://doi.org/10.1053/hupa.2003.50>
- 144.** Sakurai T, Kanou T, Funaki S, Fukui E, Kimura T, Ose N, et al. Effect of mTOR inhibitors on the mortality and safety of patients with lymphangioleiomyomatosis on the lung transplantation waitlist: a retrospective cohort study. *Respir Investigig.* 2024;62(4):657-62. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.05.008>
- 145.** Warrior K, Leard LE, Nair AR, Gries CJ, Fisher AJ, Johnson SR, et al. A survey of use of mTOR inhibitors in patients with lymphangioleiomyomatosis listed for lung transplant. *Respir Med.* 2022;195:106779. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106779>
- 146.** El-Chemaly S, Goldberg HJ, Glanville AR. Should mammalian target of rapamycin inhibitors be stopped in women with lymphangioleiomyomatosis awaiting lung transplantation? *Expert Rev Respir Med.* 2014;8(6):657-60. <https://doi.org/10.1586/17476348.2014.956728>
- 147.** Worthy T, Jones A, Yang BE, Ishiwata-Endo H, Gupta N, Moss J. Effects of sirolimus on anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2024;165(2):303-6. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.09.014>
- 148.** Cottrell JJ. Altitude exposures during aircraft flight. Flying higher. *Chest.* 1988;93(1):81-4. <https://doi.org/10.1378/chest.93.1.81>
- 149.** Cortinas N, Liu J, Kopras E, Menon H, Burkes R, Gupta N. Impact of age, menopause and sirolimus on spontaneous pneumothoraces in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2022;162(6):1324-7. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.05.036>
- 150.** Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack CR. FX. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax.* 2007;62(2):176-80. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.058537>
- 151.** Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochicu BR, Avila NA, et al. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest.* 2009;136(3):665-70. <https://doi.org/10.1378/chest.08-3034>
- 152.** Bellinghausen AL, Mandel J. Assessing patients for air travel. *Chest.* 2021;159(5):1961-7. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.002>
- 153.** Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(6):980-6.
- 154.** Sponholz Araújo J. Viagens aéreas em portadores de doença pulmonar avançada. In: Augusto V. Manual de Assistência Domiciliar em Doença Pulmonar Avançada. São Paulo: Grupo Editorial Nacional; 2013. p. 246-65.
- 155.** Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(12):1656-65. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2794OC>

156. Gallay L, Uzunhan Y, Borie R, Lazor R, Rigaud P, Marchand-Adam S, et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):245-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2638LE>
157. Baldi BG, Radzikowska E, Cottin V, Dilling DF, Ataya A, Carvalho CRR, et al. COVID-19 in lymphangioleiomyomatosis: an international study of outcomes and impact of mechanistic target of rapamycin inhibition. *Chest.* 2022;161(6):1589-93. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.640>
158. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med.* 2009;103(5):766-72. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.007>
159. Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, Johnson J, Stylianou M, Moss J. Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. *Thorax.* 2020;75(10):904-7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214987>
160. Zhou J, Diao M. Lymphangioleiomyomatosis and pregnancy: a mini-review. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(6):2239-46. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07478-2>
161. Munshi A, Hyslop AD, Kopras EJ, Gupta N. Spontaneous pneumothoraces during pregnancy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Invest.* 2023;61(5):632-5. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.06.006>
162. Wang-Koehler E, Kern-Goldberger AR, Srinivas SK. Complications of lymphangioleiomyomatosis in pregnancy: a case report and review of the literature. *AJOG Glob Rep.* 2024;4(1):100309. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2024.100309>
163. Shen L, Xu W, Gao J, Wang J, Huang J, Wang Y, et al. Pregnancy after the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):133. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01776-7>
164. Champion ML, Maier JG, Bushman ET, Barney JB, Casey BM, Sinkey RG. Systematic review of lymphangioleiomyomatosis outcomes in pregnancy and a proposed management guideline. *Am J Perinatol.* 2024;41(Suppl 1):e1508-e1520. <https://doi.org/10.1055/a-2051-8395>
165. Iruloh C, Keriakos R, Smith DJ, Cleveland T. Renal angiomyolipoma and lymphangioleiomyomatosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(6):542-6. <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.812622>
166. Ponticelli C, Moroni G. Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *J Clin Med.* 2018;7(12):552. <https://doi.org/10.3390/jcm7120552>
167. Faehling M, Frohnmayr S, Leschke M, Trnajstic-Schulz B, Weber J, Liewald F. Successful pregnancy complicated by persistent pneumothorax in a patient with lymphangioleiomyomatosis (LAM) on sirolimus. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28(2):153-5.
168. Rose M, Ritter D, Gupta N, Tolusso L, Horn P, Wakefield E, et al. Healthcare provider recognition of pregnancy related risks and management considerations in patients with tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-03015-7>
169. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax.* 2002;57(12):1085-6. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.12.1085>
170. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1254-60. <https://doi.org/10.1056/NEJM199011013231807>
171. Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China. *Respir Med.* 2010;104(10):1521-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.05.003>
172. Watanabe EH, Neves PD, Balbo BE, Sampaio CA, Onuchic LF. Giant renal angiomyolipoma following ovarian stimulation therapy. *Urology.* 2018;112:e3-e4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.10.039>
173. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(1):61-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-701OC>
174. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung.* 2013;191(1):35-42. <https://doi.org/10.1007/s00408-012-9419-3>
175. 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(2 Pt 1):527-33. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842216>
176. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(4):479-84. <https://doi.org/10.1097/00000478-200104000-00007>
177. 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(1):14-26. <https://doi.org/10.1183/09031936.00076209>
178. Wahedha I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax.* 1994;49(9):910-4. <https://doi.org/10.1136/thx.49.9.910>
179. Chang WY, Cane JL, Blahey JD, Kumaran M, Pointon KS, Johnson SR. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res.* 2012;13(1):34. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-34>
180. Nunez O, Baldi BG, Radzikowska E, Carvalho CRR, Herranz C, Sobiecka M, et al. Risk of breast cancer in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Epidemiol.* 2019;61:154-156. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.06.004>
181. Torasawa M, Shukuya T, Uemura K, Hayashi T, Ueno T, Kohsaka S, et al. Lymphangioleiomyomatosis as a potent lung cancer risk factor: insights from a Japanese large cohort study. *Respirology.* 2024;29(9):815-824. <https://doi.org/10.1111/resp.14724>
182. Revilla-López E, Ruiz de Miguel V, López-Meseguer M, Berastegui C, Boada-Pérez M, Mendoza-Valderrey A, et al. Lymphangioleiomyomatosis: searching for potential biomarkers. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1079317. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1079317>
183. Esposito AJ, Imani J, Shrestha S, Bagwe S, Lamattina AM, Vivero M, et al. Lymphangioleiomyomatosis: circulating levels of FGF23 and pulmonary diffusion. *J Bras Pneumol.* 2023;49(2):e20220356. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220356>
184. Carthy NM, Franciosi A, Gupta N, Noonan K, Cormack FM, Curran K, et al. Machine Learning to identify novel serum biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *European Respiratory Society Congress 2024.* A1063. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.OA1063>
185. U.S. National Institutes of Health. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health. Multicenter Interventional Lymphangioleiomyomatosis (LAM) Early Disease Trial (MILED). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03150914>
186. Molina-Molina M. The challenge of therapeutic options for patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lancet Respir Med.* 2024;12(12):938-939. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00328-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00328-X)
187. El-Chemaly S, Taveira-DaSilva A, Goldberg HJ, Peters E, Haughey M, Bienfang D, et al. Sirolimus and autophagy inhibition in lymphangioleiomyomatosis: results of a phase I clinical trial. *Chest.* 2017;151(6):1302-1310. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.033>
188. Gupta N, Zhang B, Zhou Y, McCormack FX, Ingledue R, Robbins N, et al. Safety and efficacy of combined resveratrol and sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2023;163(5):1144-1155. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.01.007>
189. Harari S, Elia D, Caminati A, Geginat J, Luisi F, Pelosi G, et al. Nintedanib for patients with lymphangioleiomyomatosis: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2024;12(12):967-974. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00217-0)
190. Liu HJ, Krymskaya VP, Henske EP. Immunotherapy for lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis: progress and future directions. *Chest.* 2019;156(6):1062-1067. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.005>
191. Lu C, Lee HS, Pappas GP, Dilling DF, Burger CD, Shifren A, et al. A phase II clinical trial of an aromatase inhibitor for postmenopausal women with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(6):919-928. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201610-824OC>
192. Krymskaya VP, Courtwright AM, Fleck V, Dorgan D, Kotloff R, McCormack FX, et al. A phase II clinical trial of the safety of simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and with tuberous sclerosis complex. *Respir Med.* 2020;163:105898. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105898>
193. Bähr S, Rue RW, Smith CJ, Evans JF, Köster H, Krymskaya VP, et al. Repurposing Nitazoxanide for potential treatment of rare disease lymphangioleiomyomatosis. *Biomolecules.* 2024;14(10):1236. <https://doi.org/10.3390/biom14101236>