

Lenfanjiyoleiomyomatozis Tedavisi

Treatment of Lymphangiomyomatosis

 Uğur Gönlügür¹,  Serkan Bakırdöğen²

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.

ÖZ

Lenfanjiyoleiomyomatozis düşük dereceli metastaz yapabilen bir malignitedir. TSC1 ve TSC2 tümör süpresör genlerdeki bozukluk atipik hücrelerde “mammalian target of rapamycin” (mTOR) adı verilen bir sinyal yolağının aktivasyonuna neden olmaktadır. Sirolimus bu mTOR yolağını inhibe eden bir antibiyotik olup hastalığı stabilize eder ancak iyileştiremez. Kılavuzlar anormal solunum fonksiyon testi olan, şilöz veya plevral komplikasyonu olan veya oksijen tedavisine ihtiyaç duyan olgularda ilk aşama tedavi olarak sirolimus başlanmasını önermektedir. Losartan, loratadin, zoledronik asid, simvastatin ve klorokin sirolimus’un etkisini artırabilir. Sirolimus yan etkileri bulantı, ishal, ağız yaraları, akne ve hiperlipidemi gibi genellikle hafiftir. Son dönem akciğer hastalığı olan olgularda akciğer nakli uygun bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: lenfanjiyoleiomyomatozis, sirolimus, terapötikler

ABSTRACT

Lymphangiomyomatosis is a low-grade metastatic malignancy caused by defects in the TSC1 and TSC2 tumor suppressor genes, which activate a signaling pathway known as mammalian target of rapamycin (mTOR) in atypical cells. Sirolimus, an antibiotic, inhibits the mTOR pathway and stabilizes the disease, but cannot cure it. Sirolimus should be started as a first-line treatment option in patients with abnormal pulmonary function tests, pleural or chylous complications, or who require oxygen therapy, according to recommended guidelines. The effectiveness of sirolimus may be increased by the use of losartan, loratadine, zoledronic acid, simvastatin, and chloroquine. The side effects of sirolimus are generally mild and include nausea, diarrhea, stomatitis, acne, and hyperlipidemia. In end-stage lung disease, a lung transplant is an appropriate course of action.

Keywords: lymphangiomyomatosis, sirolimus, therapeutics

Gönderim Tarihi: 20.02.2023 **Kabul Tarihi:** 28.12.2023

Correspondence: Prof. Dr. Uğur Gönlügür, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.
E-mail: gonlugur@gmail.com

Atıf/ Cite as: Gonlugur U., Bakirdogen S. Treatment of Lymphangiomyomatosis. Kocaeli Med J 2023;12(3):417-420. doi: 10.5505/ktd.2023.44520

Copyright © Published by Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye.

ETİYOLOJİ

Lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM), Dünya Sağlık Örgütü tarafından perivasküler epitelooid hücre (PEC) kökenli düşük dereceli mezenkimal bir tümör olarak kabul edilmektedir (1). Genitoüriner olmayan neoplazmlar arasında cinsiyet farklılığı en belirgin olan tümördür (2). Perivasküler epitelooid hücre (PEC) aktin gibi kas kökenli, HMB45 (İnsan Melanoma Karası 45) gibi melanosit belirteci içeren atipik bir hücredir. Bu hücreler "PEComas" adı verilen tümör ailesinde gözlenen bazen iğsi bazen vaküollü olabilen, (alfa ve beta) östrojen ve progesteron reseptörleri içeren hücrelerdir. Bu tümörler otozomal dominant "Tuberous Sclerosis Complex (TSC)" genlerindeki bozukluk sonucunda oluşmaktadır. TSC1 geni 9q34, TSC2 geni 16p13.3 kromozom bölgesinde yer almaktadır. PEC hücreleri akciğerde havayolları, interstisyel bölge, damarlar ve lenfatikleri işgal etmekte (3) ve LAM adı verilen akciğer patolojisine neden olurken akciğer dışı dokularda daha çok kitle olarak kendini gösteren renal anjiyomyolipoma, menenjiyoma, retinal hamartom, kardiyak rabdomyom, fasiyal angiofibroma tablolarına yol açmaktadırlar. Klasik anjiyomyolipoma böbreğin en sık görülen mezenkimal tümördür. Anjiyomyolipoma hücreleri de LAM hücreleri ile aynı genetik, morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler taşımaktadır. Bu olgular mental retardasyon, epilepsi ve dermatolojik bulgularla doktora başvurabilmektedir (4). Ziggotta TSC1 veya TSC2 geni genetik hasarlı olan olgulara (%26-39 kadarında LAM oluşur) TSC-LAM adı verilirken TSC2 genindeki somatik mutasyon sonucu (400.000'de bir) sporadik LAM olguları görülebilmektedir (5). Anjiyomyolipoma TSC-LAM olgularının çoğunda sporadik LAM olgularının %30-40'nda görülmektedir. Lenfatik komplikasyonlar ise TSC-LAM olgularının %10 kadarında, sporadik LAM olgularının %30-40'nda saptanmaktadır (2). LAM'daki PEC hücreleri, diğer PEComa ailesi üyesi olan tümörlerden farklı olarak mitotik indeksleri son derece düşük, atipi kriterleri nerdeyse görülmeyen hücreler olmasına karşın hastalık progressif seyretmektedir (4). Anormal hücrelerin kökeninin neresi olduğu belli olmamakla beraber uterus kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (2).

PATOGENEZ

Hastalıkta iki tümör süpressör gen (TSC1 ve TSC2) kusurlu olduğu için hamartin ve tuberin proteinlerinin fonksiyonu olmaz. Bu da mTOR (mammalian target of rapamycin) sinyal mekanizmasının devamlı aktivasyonuna neden olarak pek çok sistemde bulunan anormal hücrelerde büyüme ve çoğalmayı (lenfanjiyogenezis gibi) tetiklemektedir. Akciğer interstisyel bölgeyi infiltre eden hücreler "elastic recoil" mekanizmasını bozarken havayollarını işgal eden hücreler havayolu direncinin artışına ve reversibl havayolu obstrüksiyonuna neden olurlar. Lenfatiklerin obstrüksiyonu ise şilöz komplikasyonlara (periton, plevra, perikarda şilöz sıvı birikimi, şilöz balgam çıkartma, alt ekstremitelerde lenfödem) yol açmaktadır (2). Hastalıktan sorumlu anormal hücrelerin (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) VEGF-D aracılığıyla vücutta yayıldığı düşünülmektedir (6). VEGF-D, anjiyogenezisi uyarak lenfatik kanalların oluşumunu tetikler ve anormal hücrelerin kana ulaşmalarına yardımcı olur. VEGF-D düzeyi hem tanısal hem de tedaviye verilen yanıtı gösteren bir belirteçtir. Serumda 600 pg/ml VEGF-D düzeyinin tanı koyduruculuğu (duyarlılık %84, özgüllük %98) iken 800 pg/ml düzeyinde duyarlılık %60-70 ama özgüllük %100 olduğu için biyopsi öncesi yapılması önerilmektedir (2).

TEDAVİ

Tedavinin amacı semptomların kontrolü, hayat kalitesini iyileştirmek, hastalık progresyonunu yavaşlatmaktır. Hipoksemi olanlarda oksijen tedavisi gibi destek tedavileri önerilir. Fonksiyonel kapasitesi düşmüş olgularda hayat kalitesini arttırmak için solunum rehabilitasyonu faydalı olabilir. Kılavuzun önerisi, FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second, 1.saniyede zorla çıkartılan ekspiratuar hacim) değeri %70 ve altı olanlarda, FEV1'de yıllık 90 ml ve üzeri kayıp olanlarda (progressif hastalık), şilöz komplikasyonu olanlarda, difüzyon kapasitesi düşük veya hava hapsi olanlarda veya oksijen tedavisi ihtiyacı olanlarda ilk önce sirolimus tedavisinin başlanması yönündedir (6). Solunum fonksiyon testi bozuk olan olguları tedavisiz takip yapmak yerine sirolimus tedavisi başlanmalıdır. Sirolimus tedavisi anjiyomyolipoma boyutlarını küçültmüş ve şilöz komplikasyonları tedavi etmiştir. Sirolimus, mTOR inhibitörü bir makrolid antibiyotik olup mTOR inhibitörleri T lenfosit aktivasyonunu ve B lenfosit farklılaşmasını önleyen antibiyotiklerdir. Sirolimus, akciğer parankimindeki atipik hücrelerin büyüme ve çoğalmasını durdurur (6). Bu ilaçlar böbrek nakli hastasında immünosupresyon amaçlı, böbrek hücreli karsinom, akut myeloid lösemi (4) ve LAM (7) tedavisinde kullanılmaktadırlar. MILES (Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus) çalışmasının 2011 yılında yayınlanmasından 4 yıl sonra yani 2015'de FDA, Sirolimus (rapamycin) tedavisini LAM tedavisinde onaylamıştır (8). Avrupa İlaç Ajansı dışında Japonya, Rusya, Brezilya, Güney Kore ve Uruguay gibi ülkelerde de sirolimus, LAM tedavisinde onay almıştır (2).

MILES çalışmasında FEV1 %70 altında olan 89 olgu rastgele 12 ay boyunca sirolimus ve sonra 12 ay boyunca plasebo almışlardır. Sirolimus serum düzeyi 5-15 ng/ml arasında tutulmuştur. MILES çalışmasında 12 aylık tedavi sürecinde iken sirolimus alanlarda FEV1 aylık 1 ml artarken plasebo alanlarda aylık 12 ml azalmıştır. MILES çalışması, sirolimus tedavisinin solunum fonksiyonlarındaki kötüye gidişi durdurduğunu, hayat kalitesini arttırdığını ve hastalık aktivitesini gösteren VEGF-D düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (9). VEGF-D düzeyi yüksek olanlar muhtemelen sirolimus tedavisine daha iyi yanıt vermektedir. VEGF-D düzeyleri havayolu obstrüksiyonu parametreleri ile ilişkilidir. Sirolimus kesildiğinde FEV1 değeri (rebound olmadan) tekrar düşmeye başlamıştır. Bu da sirolimus ile PEC hücrelerinin ölmediğinin ama büyüme/çoğalmalarının baskılandığını düşündürmektedir. Sirolimus tedavisinin 6 dakika yürüme testi ve difüzyon kapasitesi üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (9). Solunum fonksiyon testinde reverzibilite saptanan olgularda semptom kontrolü açısından bronkodilatatör kullanılır. Sadece sirolimus alanlara göre sirolimus + beta agonist alanlarda FEV1'deki stabilizasyonun daha iyi olduğu bildirilmiştir (10). Sirolimus başlangıç dozu günlük 1 mg oral tablet olup serumda 10 ng/ml düzeyini aşmamak şartıyla 2 mg/gün (genellikle ilk haftadan sonra) çıkılabileceği şeklindedir. Yan etkiler genellikle yüksek doza bağlı olup tedavinin ilk aylarında görülmekte ve daha sonra sıklığı azalmaktadır (11). Sirolimus yan etkileri genellikle hafiftir: İshal, stomatit (ağızda yaralar), dispepsi, bulantı, hiperkolesterolemi, akneiform döküntüdür. Nadiren görülebilecek yan etkiler ise böbrek yetmezliği, alt ekstremitte ödemi, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon, pnömonitis, over kisti oluşumu, dismenore, proteinüri, karaciğer enzimlerinde yükselme, alerjik reaksiyon ve anemidir (2). Hayvan modellerinde sirolimus fetus ölümü ile ilişkili bulunmuş olsa da insanda birisi böbrek nakilli olmak üzere 2 olguda fetus üzerinde anlamlı yan etki

saptanmamıştır. Retrospektif çalışma verileri 5 ng/ml altındaki dozlarda da ilacın etkili olabileceğini düşündürmektedir. Düşük dozlarda yan etki de daha az beklenecektir. Günde sabit 1 mg sirolimus tedavisi verilen olguların dahil edildiği MILED (Multicenter Interventional LAM Early Disease) çalışması 5 ng/ml altındaki dozların etkinliğini incelemektedir (6). Uzun dönemde sirolimus etkinlik ve güvenilirliği MIDAS çalışması sonuçlandırıldığında netleşecektir (2). Sirolimus'u tolere edemeyen olgularda everolimus kullanılabilir. Ancak bu ilaç FDA tarafından LAM tedavisinde onay almamıştır. Hormon tedavisi (progesteron, tamoksifen, ooforektomi, gonadotropin-releasing hormon agonistleri) veya doksisisiklin (matriksmetalloproteinaz inhibitörü olarak) tedavisi önerilmemektedir (6).

İlk tanı anında olguların %40 kadarında, hastalık seyrinde de %66 kadarında spontan pnömotoraks oluşmaktadır (5). Tekrarlama olasılığı %75 olduğu için spontan pnömotoraks olgularında ilk atakta kimyasal plörodezi önerilmektedir. Ancak sirolimus'un yara iyileşmesini geciktirici etkisi yüzünden pnömotoraks rezolüsyonundan sonra 2-4 hafta süreyle sirolimus tedavisi kesilmelidir. Rekürren pnömotoraks ile başvuran 5 kadın olguda sirolimus tedavisi ile pnömotoraksların tekrarlama oranı önlenmiştir (12). Bu olgularda sirolimus düzeyi 3-10 ng/ml arasında seyretmiştir. Sirolimus tedavisi kesilince pnömotoraks tekrarlamıştır. Anti-tüberküloz ilaçlar serum sirolimus düzeyini etkilemektedirler (12).

TSC2 geni defektif olan LAM hücrelerinde losartan gibi bir anjiyotensin-2 reseptör blokerinin apoptozisi tetiklediği bulunmuştur (13). Histamin-1 reseptör antagonisti loratadin veya L-histidin açısından fakir diyetin atipik hücrelerde sirolimus etkisini arttırdığı bildirilmiştir (14). Histamin düzeyinin yüksek olduğu olgularda solunum fonksiyonlarının daha kötü ve hastalığın daha ağır seyrettiği ifade edilmektedir. Kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan zoledronik asitin deney hayvanı modelinde TSC-2 geni defektif hücreleri sirolimus'tan daha fazla apoptozis yarattığı gözlenmiştir (3). İnsanda 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz enzimi kolesterol sentezinin ilk basamağında yer almaktadır. Statinler bu enzimi yarışmalı şekilde inhibe etmektedirler. Simvastatin TSC-2 geni defektif olan LAM hücrelerinin büyümesini durdurmaktadır (15). Sirolimus tedavisinin bir yan etkisinin hiperlipidemi olduğu düşünüldüğünde simvastatin ile kombine edilmesi akla mantıklı gelmektedir. Otofaji, hücrede anormal proteinlerin veya organellerin temizlenmesi ve geri dönüştürülmesi için lizozomlara dayanan bir tasarruf mekanizmasıdır. Yetersiz kaynak durumunda hücrenin yaşayabilmek için ihtiyaç duyabileceği molekülleri kendi iç kaynaklarıyla kullanması demektir. Otofaji süreci, mTOR aktivasyonu olduğunda azalmaktadır. Klorokin otofaji inhibitörü olduğu (hücre kendi iç kaynaklarını yapı taşı olarak kullanmadığı) için hücre ölümünü arttırmaktadır. Sirolimus tedavisi mTOR inhibisyonu yapmakla birlikte otofaji denilen süreci harekete geçirdiğinden TSC geni defektif hücrelerin yaşam sürelerini de uzatabilmektedir. Sirolimus tedavisi ile atipik hücrelerin deaktive olmalarına karşın ölmelerinin bir nedeni de sirolimus ile bu hücrelerde otofaji sürecinin aktiflenmesi olabilir. SAIL çalışmasında sirolimus ile beraber kullanılan klorokin (200-400 mg/gün) iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmada 24 hafta süreyle kombine ilaç kullanılmış takip eden 24 hafta ise gözlem yapılmıştır. Tedavi fazında post-bronkodilatör FEV1 ve 6 dakika yürüme mesafesi artmış, gözlem fazında azalmıştır. Ancak 48 hafta boyunca FVC (Forced Vital Capacity, Zorlu Vital Kapasite) ve DLCO (difüzyon kapasitesi)'nde anlamlı değişiklik olmamıştır (16).

Tıbbi tedaviye yanıt alınmayan olgularda akciğer nakli yapılmalıdır. Akciğer nakli yapılanlar en azından nakil yapılmayanlar kadar yaşamaktadır (2). Bazı olgularda nakil sonrası LAM rekürrensi olabilmektedir (6). Ancak rekürrens olsa da bu sağkalımı etkilemiyor gibi görülmektedir (5). Genellikle FEV1 veya DLCO düzeyi %25 seviyelerine inince nakil yapılmaktadır. Nakil özellikle 65 yaş altındakiler için tercih edilmektedir. Önceden plörodez yapılmış olan olgulara nakil operasyonu esnasında plevral kanama riskinin bulunduğu söylenmelidir.

PROGNOZ

Östrojen ve progesteron reseptörleri içeren hücrelerden oluştuğu için mens zamanlarında olguların %30 kadarında yakınmalar artar. Gebelik ve östrojen kullanımı hastalık progresyonunu tetiklerken menapoz sonrasında akciğer fonksiyonlarındaki kayıp azalır (2). Menapoz öncesi dönemde menapoz sonrasına göre FEV1 kaybı 2-5 kat daha fazladır. Gebelikte spontan pnömotoraks sıklığı da artmaktadır. Olguların %90'nda difüzyon kapasitesi düşmüş, olguların %20-30'unda reversibl havayolu obstrüksiyonu vardır (2). Reversibl havayolu obstrüksiyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (2). Ancak bu tespit MILES çalışmasında gösterilememiştir. FEV1 %70 altında olanlarda ve bronkodilatör cevap verenlerde FEV1'deki düşmenin daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Hastalık aktivitesini gösteren en iyi parametrenin FEV1 olduğu düşünülmektedir (6). FEV1 kaybının bazal FEV1 veya spontan pnömotoraks sıklığı ile ilişkisi yoktur. Bazı yayınlar DLCO tetkikinin de FEV1 gibi prognostik faktör olduğunu belirtmektedir (5). Tanı esnasında beklenen FEV1 düzeyinin yüksek olduğu olgularda prognoz daha iyidir.

Sirolimus tedavisine yanıt vermeyen şilotoraks durumunda cerrahi yöntemlere başvurmak gerekebilir. Ancak küçük efüzyonlarda yağdan fakir diyet yeterli olabilir. Sirolimus tedavisine ne kadar süreyle devam edileceği konusunda fikir birliği yoktur. Sirolimus tedavisi altında her 3 ayda bir solunum fonksiyon testi yapılmalıdır (5). Solunum fonksiyonlarındaki azalma olgudan olguya değiştiğinden tedavi kararı her hastada düşünülmelidir. Hastaların önemli bir kısmı klinik olarak stabil seyretmektedir. Az bir kısım olguda ise sirolimus tedavisine rağmen solunum fonksiyonları kötüleşmektedir. İspanya'da tek merkezde 5 yıl boyunca takip edilen 48 olgunun %59'unda sirolimus'a pozitif yanıt, %30'unda kısmi yanıt ancak %11'inde negatif yanıt alınmıştır (8). Bu durum PEC hücrelerinin üzerinde mTOR dışında başka mekanizmaların da etkili olduğunu düşündürmektedir. Sirolimus tedavisine rağmen akciğerdeki kistler büyümeye devam etmişlerdir. Sirolimus tedavisi sonrasında difüzyon kapasitesinin arttığı bildirilmiştir (17). Oysa ulusal veriler analiz edildiğinde sirolimus tedavisinin FEV1'deki düşüşü durdurmayı başardığı ancak difüzyon kapasitesindeki düşüş üzerine etkisinin sınırlı kaldığı ifade edilmiştir (18).

TSC-LAM ile sporadik LAM olgularının prognozu benzerdir (2). Başlıca ölüm sebebi solunum yetmezliğidir (1). Solunum yetmezliği nedeni olarak LAM sorumlu tutulmaktadır. Ortalama medyan yaşam süresi tanıdan sonra 23, semptomların başlangıcından sonra 29 yıldır (19). Semptomların başlangıcından 10 yıl sonra olguların yaklaşık yarısı MRC (Medical Research Council) ölçeğine göre evre 3 dispne (düz zeminde 100 metre veya birkaç dakika sonra) hissediler.

Sonuç olarak bu olgular mTOR inhibitör tedavi endikasyonu açısından değerlendirilmeli, hastalık progresyonuna neden olabileceğinden sigara

brakılmalıdır. Hastalar hamile kalmamalı, mümkün mertebe uçak yolculuğu yapmamalıdır. Östrojen içeren doğum kontrol haplarını kullanmamalıdır. Ancak progesteron içeren doğum kontrol hapı alabilirler. Bu olgularda kistik lezyonlara biyopsi veya aspirasyon yapılmamalıdır. Çünkü iyileşmeyen fistüller oluşabilir. Osteoporoz açısından takip edilmelidirler. İnfluenza ve pnömokok aşısı yaptırılmalıdır (2,6).

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24 Ekim 2022 tarih ve 325 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı: Tüm yazarlar makalenin tüm aşamalarına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmamız isimsiz ve retrospektif olarak yapıldığından hasta onamı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Dong X, Jin L, Wang A, et al. A Systematic Review of Lymphangioleiomyomatosis on Diagnosis and Molecular Mechanism [retracted in: Biomed Res Int. 2023 Jul 12;2023:9823193]. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6612776.
- McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(11): 1313-1327.
- Zhao D, Wu J, Zhao Y, Shao W, Cheng Q, Shao X, et al. Zoledronic acid inhibits TSC2-null cell tumor growth via RhoA/YAP signaling pathway in mouse models of lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Cell Int.* 2020;20:46.
- Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008; 452(2):119-132.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010; 35(1):14-26.
- 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): 748-761.
- Wang D, Eisen HJ. Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) inhibitors. *Handb Exp Pharmacol.* 2022; 272: 53-72.
- Revilla-López E, Berastegui C, Méndez A, Sáez-Giménez B, Ruiz de Miguel V, López-Meseguer M, et al. Multidisciplinary Cystic Lung Disease Group. Long-term results of sirolimus treatment in lymphangioleiomyomatosis: a single referral centre experience. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 10171.
- 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):1595-1606.
- Le K, Steagall WK, Stylianou M, Pacheco-Rodriguez G, Darling TN, Vaughan M, Moss J. Effect of beta-agonists on LAM progression and treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(5): E944-E953.
- Neurohr C, Hoffmann AL, Huppman P, Herrera VA, Ihle F, Leuschner S, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res.* 2011; 12(1):66.
- 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.
- Shrestha S, Adib E, Imani J, Aguiar DJ, Lamattina AM, Tassew DD, et al. Angiotensin II receptortype 1 block a deregulates Klotho expression to induce TSC2-deficient cell death. *J Biol Chem.* 2022; 298(11):102580.
- Herranz C, Mateo F, Baiges A, Ruiz de Garibay G, Junza A, Johnson SR, et al. Histamine signaling and metabolism identify potential biomarkers and therapies for lymphangioleiomyomatosis. *EMBO Mol Med.* 2021; 13(9): e13929.
- Goncharova EA, Goncharov DA, Fehrenbach M, et al. Prevention of alveolar destruction and airspace enlargement in a mouse model of pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Sci Transl Med.* 2012;4(154):154ra134.
- El-Chemaly S, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, et al. Sirolimus and Autophagy Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis: Results of a Phase I Clinical Trial. *Chest.* 2017;151(6):1302-1310.
- Kim C, Do KH, Cha J, Song JW, Lee SM, Lee KY. Effects of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis patients on lung cysts and pulmonary function: long-term follow-up observational study. *Eur Radiol.* 2020; 30(2):735-743.
- Johnson J, Stewart I, Johnson SR. Disease monitoring using lung function trajectory in lymphangioleiomyomatosis: assessment in two national cohorts. *Thorax.* 2023; 78(1): 61-68.
- 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.