

Pulmoner Lenfanjiioleiyomiyomatozis: İki Olgu Nedeniyle

Pulmonary Lymphangiomyomatosis: Report of Two Cases

Elif Tanrıverdio¹, Şule Gül¹, Zehra Yaşar², Mehmet Akif Özgül¹, Mehmet Zeki Günlüoğlu³, Halide Nur Ürer⁴, Erdoğan Çetinkaya¹

Özet

Pulmoner lenfanjiioleiyomiyomatozis (LAM) daha çok doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen akciğerin nadir kistik hastalığıdır. Progresif dispne, tekrarlayan spontan pnömotoraks, şilotoraks ve bazen tekrarlayan hemoptizi görülebilen semptomlardır. Hastalığın tanısı tipik klinik bulguları olan hastalarda akciğer biyopsisi veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi (YRBT) bulguları ile konabilir. OLGU 1: Otuz iki yaşında bayan hasta tekrarlayan spontan pnömotoraks ve sağ böbrekte anjiyomiyolipom öyküsü olan hastaya videotorakoskopi eşliğinde akciğer biyopsisi yapıldı. Sonucu LAM ile uyumlu idi. Hasta takibe alındı. OLGU 2: Kırk üç yaşında bayan hasta hemoptizi şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hasta beş yıldır aralıklı olan nefes darlığı ve göğüs ağrısından şikâyetçiydi. YRBT' de bilateral ince duvarlı hava kistleri izlendi. Torakotomi eşliğinde wedge rezeksiyon uygulandı. Histopatolojik bulguları LAM ile uyumlu olarak raporlandı. Hasta takibe alındı. Sporadik LAM tanısı alan iki farklı klinik özellikteki olgu literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Lenfanjiioleiyomiyomatozis, ayırıcı tanı, tedavi, sirolimus.

Abstract

Lymphangiomyomatosis (LAM) is an uncommon cystic lung disease, primarily affecting women of childbearing age. The clinical presentation is generally progressive dyspnea, recurrent spontaneous pneumothorax, chyloous effusion, and occasional hemoptysis. The diagnosis of the disease can be established by lung biopsy or high-resolution computed tomography (HRCT) combined with typical clinical features. CASE 1: A 32-year-old women had recurrent spontaneous pneumothorax and right renal angiomyolipoma. A lung biopsy was performed via videothoracoscopy. The histopathological results were reported as LAM. The patient was followed up. CASE 2: A 43-year-old woman was admitted to our clinic due to hemoptysis after each cough. She complained about chest pain and stridorous breathing for five years. HRCT revealed bilateral thin-walled air cysts. A wedge resection was performed via thoracotomy. The patient was diagnosed with LAM based on the histopathological examination. The patient was monitored. The two rare cases with two different clinical presentations were reported with a literature review.

Key words: Lymphangiomyomatosis, differential diagnosis, treatment, sirolimus.

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

⁴Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul

¹Department of Chest Diseases, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Chest Diseases, Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Bolu, Turkey

³Department of Chest Surgery, Medipol University, Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

⁴Department of Pathology, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Education And Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 26.10.2014 **Kabul tarihi (Accepted):** 18.12.2014

İletişim (Correspondence): Elif Tanrıverdio, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

e-mail: dr.elif06@myynet.com



Pulmoner lenfanjiioleiyomiyomatozis (LAM) genellikle doğurganlık çağı kadınları etkileyen oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık, LAM hücreleri olarak da tanımlanan düz kas benzeri hücrelerin perivasküler, peribronşial ve perilenfatik alanda progresif proliferasyonu ve infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu durum, akciğer parankiminin kistik destrüksiyonu, hava yolu, kan damarları ve lenfatiklerin obstrüksiyonu ve solunum fonksiyonlarında kayıp ile sonuçlanır (1,2). Hastalar sıklıkla progresif dispne, tekrarlayan pnömotoraks, şilöz effüzyon ve ara sıra olan hemoptizi ile başvurabilirler (3). Hastalığın tanısı doku biyopsisi ile (genellikle akciğerden ve lenf nodlarından) hastanın hikayesi ve/veya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi kombine edilerek konulur (4). Histopatolojik incelemede, kistik lezyonlar çevresinde immatür düz kas benzeri hücrelerin oluşturduğu plak ve nodüller bulunur. Hücreler kontraktil protein (düz kas aktin, desmin) ve melanositik belirteçler (HMB-45, MART-1, Melan-A) ile immünreaktifdir (5). Kliniğimizde tanı konulan ve takip edilen LAM olgularımızı tekrarlayan pnömotoraks ve hemoptizi gibi farklı iki klinik tablonun olması ile literatürler eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU

Olgu 1: Aktif yakınması olmayan 32 yaşında bayan hasta, LAM tanısı ile yönlendirilmişti. Hastanın öyküsünde 2004 yılından bu yana 3 kez sol ve sağ taraftan tekrarlayan pnömotoraksları olduğu öğrenildi. Dış merkezde yapılan tetkiklerinde 2011 yılında sağ böbrekte kitle saptanarak opere edilmişti. Tanı anjiomyolipom olarak gelmişti. Daha sonra 2013 başında tekrar sol pnömotoraks gelişen hastadan videotorakoskopi ile akciğer biyopsisi yapılmış ve patoloji sonucu LAM olarak gelen hasta servisimize gönderildi. Soy geçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesinde vücut ısısı 36,8°C, solunum sayısı 16/dakika, kan basıncı 125/90 mmHg, nabız 98/dakika, SaO₂:%99 olarak ölçüldü. Solunum sistemi muayenesinde sağda solunum sesleri azalmıştı, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Biyokimyasal ve hemogram testleri normaldi. Solunum fonksiyon testinde zorlu vital kapasite (FVC) %84 (2800 ml), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) %82 (2400 ml), FEV1/FVC %85, difüzyon kapasitesi (DLCO) %117 olarak ölçüldü. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı ve bronkovasküler dallanmada artış mevcuttu (Şekil 1). Toraks BT'sinde solda yaygın, sağda major fissür komşuluğunda pnömotoraks, akciğer parankiminde yaygın, multipl sayıda uniform hava kistlerine ait görünüm mevcuttu (Şekil 2). Çekilen kranial MR'da pons orta serebellar pedinküler

düzeyinde sol paramedian kesimde kontrast madde sonrasında milimetrik tutulum gösteren fokal alan (kapiller telenjektazi?) saptandı. Hastanın tüm tetkikleri birlikte değerlendirildiğinde sporadik LAM tanısı kondu ve takibe alındı.



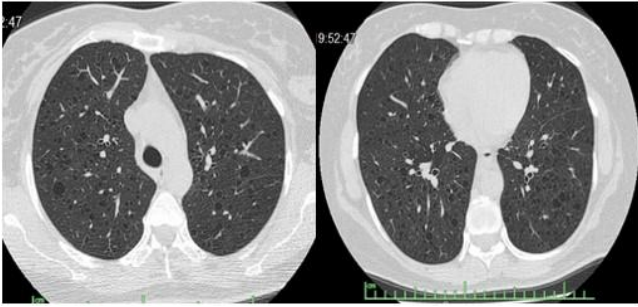
Şekil 1: PA akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı.



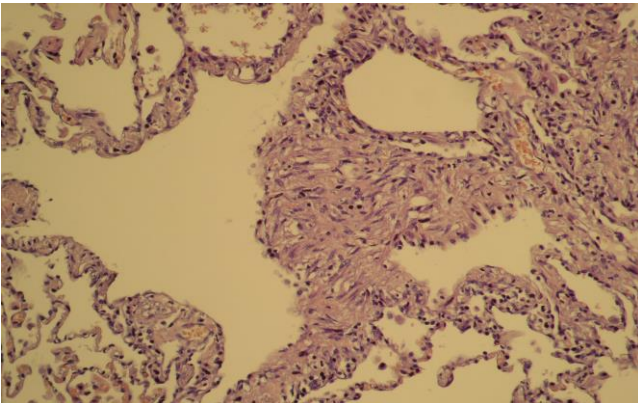
Şekil 2: Toraks BT'de solda yaygın, sağda major fissür komşuluğunda pnömotoraks, akciğer parankiminde yaygın, multipl sayıda uniform hava kistleri.

Olgu 2: Kırk üç yaşında bayan hasta öksürmekle balgamdan kan gelmesi yakınması ile kliniğimize başvurdu. Her iki göğsünde, 4-5 yıldır, aralıklı batma tarzında olan ağrılarında ve aralıklı olan hırıltılı solunumdan şikâyetçiydi. Daha çok yaz aylarında nefes darlığında artış olan hasta o dönemde başvurduğu kliniklerde önerilen inhaler tedavileri kullanıyor şikâyetleri geçince tedavisini bıraktığını ifade ediyordu. Dört yıl içinde 3 kez az miktarda olan balgamdan kan gelmesi şikâyeti olmuştu. Fizik muayenesi normaldi. Hastaya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. Her iki akciğerde çapları birkaç milimetre ile 12 mm arasında değişen ince düzgün duvar-

lı çok sayıda hava kistleri izlendi (Şekil 3 ve 4). Hastaya açık akciğer biyopsisi planlandı. Sağ üst lob posterior ve sağ alt lob süperior wedge rezeksiyon yapıldı. Kesitlerde akciğerde parankimal çatinın korunduğu ve bronş/bronşiol odaklı farklı çaplarda kistler mevcut olup kist çevresinde oval iğsi nükleuslu hücrelerinde oluşan lineer ve nodüler proliferasyonlar dikkati çekmekte idi. İmmünohistokimyasal çalışmada lezyonlar SMA (Biocare Medical, USA), desmin (Spring Bioscience, USA), progesteron (Biocare Medical, USA) ve HMB-45 (Biocare Medical, USA) ile pozitif reaksiyon gösterdi (Şekil 5 ve 6). Hastaya mevcut bulgularla LAM tanısı kondu. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde total kolesterol 258 mg/dl (N:<200 mg/dl), LDL kolesterol 181 mg/dl (N:60–130 mg/dl), trigliserid 156 mg/dl (N: <150 mg/dl) idi. Diğer tetkikleri normaldi. Batın USG, batın MR ve kranial MR sonuçlarında özellik yoktu. Solunum fonksiyonları testinde zorlu vital kapasite (FVC) %75 (2600 ml), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) %59 (1700 ml), FEV1/FVC %67, difüzyon kapasitesi (DLCO) %57 idi. Hasta takibe alındı.



Şekil 3 ve 4: Olgu 2'nin toraks BT kesitlerinde çok sayıda düzgün ince duvarlı hava kistleri.

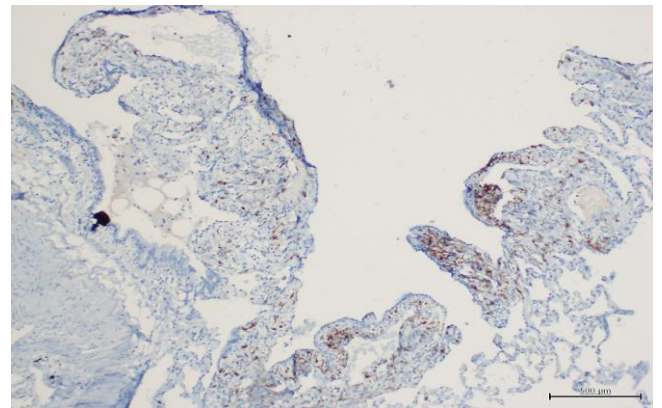


Şekil 5: Kist cidarında lineer düz kas benzeri hücre proliferasyonu (H&E, x200).

TARTIŞMA

LAM histolojik olarak özellikle akciğerde (küçük hava yolları çevresi, venüller ve lenfatik damarlar), mediasten-

de ve abdomende düz kasların anormal proliferasyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Bu proliferasyon bronşiolerin progresif obstrüksiyonu, air trapping ve bül formasyonu oluşumu ile sonuçlanır. Lenfatik sistemde obstrüksiyon şilotoraks ve şilöz asite sebep olabilir. Venüllerin obstrüksiyonu hemoptizi ve hemosiderozisle sonuçlanabilir (6). Pnömotoraks ve şilöz plevral effüzyon en sık klinik belirtilerdir. Dispne en sık semptomdur, hava yolu obstrüksiyonu ve akciğer parankiminin kistik destrüksiyonu sonucudur. Diğer solunumsal semptomlar öksürük, şiloptizi ve hemoptizidir. Hemoptizi pulmoner damarların LAM hücreleri ile obstrüksiyonundan kaynaklanır. Ayrıca LAM primer olarak böbrekleri tutan benign bir tümör olan anjiyomiyolipomların yüksek prevalansı ile karakterizedir (7). Birinci olgumuz tekrarlayan pnömotoraks hikâyesi ve böbrekte anjiyomiyolipoma bağlı operasyon öyküsü ile LAM tanısı ilk akla gelebilecek bir olgu idi. Ancak ikinci olgumuz progresif, mevsimsel dispne atakları ile daha nonspesifik bir klinik presentasyona sahipti. Bu nedenle olsa gerek bir süre astım tanısı ile takip öyküsü vardı. Diğer bir şikayeti olan aralıklı hemoptizi ise LAM'da nadir görülen bir semptom idi. Tanıdan şüphelendiren ise hemoptizi etyolojisi sebebiyle çekilen YRBT'si olmuştur. LAM hastalığı için BT en önemli tanı testlerinden biridir. Korunmuş akciğer alanları ile birlikte tüm akciğer alanlarında homojen dağılım gösteren multipl ince duvarlı kistlerle karakterizedir. Kist boyutları pnömotoraks riski ile ilişkilidir ve boyut 5 mm'den büyükse yüksek olasılık söz konusudur. YRBT ayrıca pnömotoraks, şilotoraks, lenfanjiyoleiyomiyomlar ve anjiyomiyolipomların değerlendirilmesi açısından da önemlidir (8).



Şekil 6: Kist duvarında immünohistokimyasal çalışmada HMB-45 pozitifliği. (x100).

LAM iki formda görülebilir. Tuberoskleroz kompleks ilişkili LAM (TSC-LAM) ve sporadik LAM (S-LAM). Tuberosklerozlu hastaların %30'unda LAM görülürken LAM ile takip edilen hastaların sadece %15'ine tuberoskleroz eşlik eder

(9). Tuberoskleroz hastalarda santral sinir sistemi hamartomları, gelişme geriliği, epilepsi, kognitif bozukluklar, ciltte Shagreen lekeleri ve hipomelanotik maküller ile kendini gösteren otozomal dominant bir hastalıktır (9,10). Bizim iki olgumuz da tuberoskleroz açısından değerlendirilmiş, klinik ve radyolojik olarak bir bulgu saptanmamış ve sporadik LAM tanısı almıştı.

LAM tanısı her ne kadar semptom ve radyolojik bulgularla desteklense de kesin tanı için mutlaka akciğer doku biyopsilerinin immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi gerekmektedir (2). LAM hastalığının seyri boyunca akciğerler ve lenfatiklerde LAM hücreleri progressif olarak birikmeye devam ederler. LAM hücreleri normal düz kaslarda bulunan aktin, desmin ve vimentin içerirler. Morfolojik olarak LAM hücreleri iğsi-şekilli küçük düz kas benzeri hücrelerden geniş epitelooid benzeri hücrelere kadar heterojen bir dağılım gösterir. Bu hücreler nodüller oluşturacak şekilde birikirler. Yüksek proliferasyon yeteneği olan iğsi hücreler santral yerleşimli iken daha az proliferasyon yeteneği olan epitelooid hücreler genelde LAM nodülünün periferinde yerleşirler. Hastalık progrese oldukça bu hücreler irregüler olarak dağılmaya başlar. Özellikle epitelooid tip olmak üzere LAM hücreleri melanoma spesifik antijen eksprese ederler ve HMB-45 antikor ile reaksiyon verirler (11,12). Bu durum immünohistokimyasal olarak LAM tanısı için karakteristiktir. Her iki olgumuzda da patolojik olarak aktin ve desmin pozitif idi ve HMB-45 ile pozitif reaksiyon gözlenerek LAM tanısı desteklenmişti. Olgularımızda klinik ve radyolojik olarak LAM tanısı desteklense de biyopsi ile de kesin tanı sağlanmıştı. Hastaların çoğunda hava akımı obstrüksiyonu ve olguların üçte birinde β_2 agonist inhalasyonuyla hafif bir düzelme olmasına rağmen, erken hastalık evresindeki hastalarda solunum fonksiyon testleri normal olabilir. Gaz alışverişi ise genellikle belirgin şekilde azalmıştır (13). Birinci olgumuzda solunum fonksiyon testleri ve difüzyon testleri normal iken ikinci olgumuzda obstrüktif hava yolu paterni ve difüzyon kapasitesinde azalma mevcuttu. Pulmoner LAM için faydası kanıtlanmış tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Spirometri ile hava yolu obstrüksiyonu görülen ve özellikle reversibilite testine yanıt veren hastalarda inhaler bronkodilatör ilaçlar semptomatik rahatlama sağlayabilirler (4). İkinci olgumuzun solunum fonksiyon testlerinde hava yolu obstrüksiyonu olması ve LAM tanısı almadan önce de astım tanısıyla uzun etkili beta2 mimetik - inhaler kortikosteroid kombine tedavisi alması ve tedaviden de fayda görmesi nedeniyle takibinde de inhalasyon tedavisine devam edildi. LAM hastalığının patogenezinde tuberoskleroz kompleks (TSC)

gen mutasyonu söz konusudur. TSC gen fonksiyonunun, kaybı çoklu hücre fonksiyonlarının (büyüme, hareket etme, yaşama vs) ve lenfanjiogenezi düzenleyen mTOR (mammalian target of rapamisin) sinyal yolağının uygunsuz aktivasyonuna sebep olur. Sirolimus (veya rapamisin) anormal mTOR aktivasyonunu inhibe eden LAM tedavisinde kullanılan bir ajandır. Ancak sirolimus ile plasebo tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalarda sirolimusun solunum fonksiyonlarında düzelme üzerine uzun dönemde pek etkili olmadığı gözlenmiştir (14). Lenfanjiyoleiyomiyomları ve şilotoraksı olan hastalarda ise sirolimus tedavisi ile her ikisinde de boyut olarak küçülme, sıvıda rezolüsyon ve nükslerde belirgin azalma saptanmıştır (15,16). Sirolimus ile uzun dönem tedavide ilaç toksisitesi ve ilaca direnç gelişimi söz konusu olabilir. LAM tedavisinde sirolimus endikasyonları henüz net olarak tanımlanmamıştır. Daha çok semptomatik şilöz sıvısı olan veya hızlı solunum fonksiyon kaybı gelişen hastalarda kullanılabilir. Solunum fonksiyon testleri normal veya normale yakın olan hastaların ise takibi önerilmektedir (17). LAM hücreleri aynı zamanda östrojen ve progesteron reseptörleri de içerir. Hormon tedavileri verilen LAM hastalarında tedavi başarısı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (18,19). Son dönem ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda akciğer transplantasyonu uygun tedavi yaklaşımıdır (20,21). Her iki hastamız solunum fonksiyon testleri ve klinik bulgularını değerlendirdikten sonra takibe alındı.

Sonuç olarak, LAM nadir görülen bir hastalıktır. Özellikle tekrarlayan pnömotoraks, anjiomiyolipom tanısı olan hastalarda LAM'dan şüphelenilmelidir. Kesin tanı akciğer biyopsisi ile olsa da klinik bulgular ve karakteristik HRCT bulguları tanıyı oldukça desteklemektedir. Tedavi yaklaşımları genelde patogeneze yöneliktir ancak efektif ve güvenli yeni tedavi rejimleri için çalışmalar gerekmektedir. Şu an için ciddi klinik sorunu olmayan hastalarda destek tedavisi (oksijen inhalasyon tedavisi, bronkodilatör tedavi, pulmoner rehabilitasyon) ve hastalık komplikasyonlarından kaçınmak (östrojen tedavisinden kaçınmak, doğum kontrol haplarından kaçınmak, gebe kalmamak gibi) en uygun yaklaşımdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - E.T., Ş.G., Z.Y., M.A.Ö., M.Z.G., H.N.Ü., E.Ç.;
Tasarım ve Dizayn - E.T., Ş.G., Z.Y., M.A.Ö., M.Z.G.,
H.N.Ü., E.Ç.; Denetleme - U.E.T., Ş.G., Z.Y., M.A.Ö.,
M.Z.G., H.N.Ü., E.Ç.; Malzemeler - E.Ç., M.Z.G.; Veri

Toplama ve/veya İşleme – E.T., E.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - E.T., Ş.G., E.Ç.; Literatür Taraması - E.T., Ş.G., E.Ç.; Yazıyı Yazan – E.T., E.Ç., M.A.Ö., H.N.Ü.; Eleştirel İnceleme – E.Ç., H.N.Ü., .M.A.Ö.

KAYNAKLAR

1. Ağackıran Y, Ertürk A, Yesiller Fİ, Hoca NT, Ustun LN, Capan N. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a rare case. *Türk Patoloji Derg* 2014; 30:233-6.
2. Karapolat S, Erbas M, Dumlu T, Erdem H, Karapolat B, Ereku S. Bilaterally recurrent spontaneous pneumothorax due to lymphangioleiomyomatosis. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013; 21:1118-22. [\[CrossRef\]](#)
3. Fan D, Ding L, Liu H, Wang J, Ran W, Li Y, et al. Effusion cytology: an effective method for the diagnosis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Thorac Dis* 2014; 6:54-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al; and the Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35:14-26. [\[CrossRef\]](#)
5. Zhang X, Travis WD. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:1823-8. [\[Cross-Ref\]](#)
6. Lamrani YA, Alami B, Sahnoun F, Boubbou M, Kamaoui I, Maaroufi M, et al. Lymphangioleiomyomatosis: An unusual age of diagnosis with literature review. *Inter J Diag Imag* 2014; 1:17- 20. [\[CrossRef\]](#)
7. Harari S, Torre O, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev* 2011; 20:34-44. [\[CrossRef\]](#)
8. Barrera EA, Franch NM, Vera-Sempere F, Alarcon JP. Lymphangioleiomyomatosis. *Arch Bronconeumol* 2011; 47:85-93.
9. Jain VV, Gupta OP, Jajoo S, Khiangate B. Recurrent pneumothorax in a young female with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report and overview of literature. *J Family Med Prim Care* 2014; 3: 86-8. [\[CrossRef\]](#)
10. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133:507-16. [\[CrossRef\]](#)
11. Grzegorek I, Drozd K, Podhorska-Okolow M, Szuba A, Dziegiel P. LAM cell biology and lymphangioleiomyomatosis. *Folia Histochem Cytobiol* 2013; 51:1-10. [\[Cross-Ref\]](#)
12. Kunter E. Lenfanjiyoleyomiyomatoz ve tuberoskleroz. *So-lunum* 2008; Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı: 92-8.
13. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006; 27:1056-65.
14. 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; 364:1595-606. [\[CrossRef\]](#)
15. Hussein M, Aljehani YM, Nizami I, Saleh W. Successful management of bilateral refractory chylothorax after double lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *Ann Thorac Med* 2014; 9:124-6. [\[CrossRef\]](#)
16. 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; 154:797-805. [\[CrossRef\]](#)
17. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Optimizing treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6:267-76. [\[CrossRef\]](#)
18. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126:1867-74.
19. Schiavina M, Contini P, Fabiani A, Cinelli F, Di Scioscio V, Zompatori M, et al. Efficacy of hormonal manipulation in lymphangioleiomyomatosis. A 20-year-experience in 36 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007; 24:39-50.
20. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335:1275-80. [\[CrossRef\]](#)
21. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1247-53. [\[CrossRef\]](#)