

# SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

2021

## LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination des  
**Pr Vincent Cottin & Dr Kaïs AHMAD**

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

( OrphaLung )



# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>3</b>
<b>1 Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>4</b>
1.1 Quand suspecter le diagnostic de LAM ?	4
1.2 Quelle conduite à tenir en cas de pneumothorax récidivants ou d'angiomyolipomes?	4
1.3 Comment est porté le diagnostic de LAM ?	5
1.4 Quels sont les principes de prise en charge ?	5
1.5 Comment s'organise le suivi de la patiente ?	6
<b>2 Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients ....</b>	<b>7</b>
2.1 Associations de patients atteintes de LAM ou LAM associée à la STB	9
2.2 Liens utiles pour les professionnels de santé et les patientes	10
<b>3 Liste des participants.....</b>	<b>11</b>
<b>4 Références bibliographiques .....</b>	<b>13</b>

## Liste des abréviations

ALD : affection de longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

HAS : Haute Autorité de Santé

LAM : lymphangioléiomyomatose

LAM – STB : LAM associée à la STB

mTOR : *mammalian target of rapamycin*

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

STB : sclérose tubéreuse de Bourneville

TDM : tomodensitométrie

VEGF-D: *vascular endothelial growth factor-D*

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare, caractérisée par une prolifération de cellules de type musculaire lisse qui entraîne la formation de kystes pulmonaires multiples. Elle survient de manière sporadique, ou dans le cadre d'une maladie d'origine génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

La LAM sporadique survient exclusivement chez la femme, le plus souvent en période d'activité génitale, plus rarement après la ménopause. Sa prévalence est estimée à 3,4 à 7,8 /million de femmes, et son incidence à 0,23 à 0,31/million de femmes/an. Au cours de la STB, la LAM survient chez 30 à 40% des femmes adultes ; chez les hommes et les enfants atteints de STB, elle peut être présente à l'imagerie mais est exceptionnellement symptomatique.

## 1.1 Quand suspecter le diagnostic de LAM ?

- Devant des pneumothorax récidivants chez une femme ;
- Devant une dyspnée d'effort avec présence d'images kystiques pulmonaires en tomodensitométrie (TDM) thoracique ;
- Au cours de la STB en présence :
  - d'une dyspnée d'effort
  - d'images kystiques à la TDM thoracique
    - Devant un angiomyolipome rénal (ou des angiomyolipomes bilatéraux) ou des lymphangiomes sous-diaphragmatiques ;
- Devant des kystes pulmonaires multiples au scanner thoracique, ou un aspect d'« emphysème » atypique à l'imagerie ou survenant en l'absence de tabagisme important, avec ou sans dyspnée d'effort;
- Plus rarement devant une pleurésie chyleuse ou une ascite chyleuse.

## 1.2 Quelle conduite à tenir en cas de pneumothorax récidivants ou d'angiomyolipomes ?

Une patiente présentant des pneumothorax récidivants doit bénéficier dès le second épisode d'une TDM thoracique en coupes fines (< 1,5 mm) sans injection de contraste à la recherche de kystes pulmonaires. La mise en évidence d'une maladie kystique pulmonaire conduira à adresser la patiente au pneumologue pour une exploration fonctionnelle respiratoire et un bilan diagnostique complémentaire.

Chez une patiente ayant un antécédent de pneumothorax ou des kystes pulmonaires, l'existence d'anomalies rénales pouvant correspondre à des angiomyolipomes rénaux, ou d'une lésion sous-diaphragmatique compatible avec un lymphangioléiomyome, doit conduire à une évaluation spécialisée avec interprétation de l'imagerie rénale et pelvienne par un radiologue spécialisé, afin de confirmer le diagnostic d'angiomyolipome et/ou de lymphangiome. Cette prise en charge sera effectuée idéalement dans un centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares, avec les référents radiologues du centre ayant une expertise en imagerie thoracique et rénale/pelvienne respectivement. Si besoin, le diagnostic peut être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans le cadre de la filière de santé des maladies respiratoires rares (RespiFIL) (<https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/#en-pratique>).

L'avis du centre spécialisé ([centre de référence ou de compétence](#)) permettra d'établir le diagnostic, souvent en évitant le recours aux prélèvements invasifs (pulmonaires, angiomyolipomes, lymphangiomes).

### 1.3 Comment est porté le diagnostic de LAM ?

Le scanner thoracique est essentiel pour évoquer le diagnostic de LAM. Il montre de multiples kystes pulmonaires à parois fines disséminés dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire. Cet aspect suggère le diagnostic de LAM s'il s'agit d'une femme, habituellement en période d'activité génitale. Toutefois le scanner seul n'est pas suffisant pour affirmer le diagnostic de LAM, qui nécessite l'association d'au moins un autre critère parmi les suivants :

- Angiomyolipome rénal ;
- Lymphangioléiomyome rétropéritonéal ou pelvien ;
- Taux élevé ( $\geq 800$  pg/mL) de VEGF-D sanguin ;
- Pleurésie ou ascite chyleuse ;
- Contexte de STB ;
- Confirmation histologique de LAM par un anatomopathologiste spécialisé sur une biopsie (pulmonaire, ganglionnaire, voire de lymphangioléiomyome), qui n'est nécessaire que chez une minorité de patientes.

### 1.4 Quels sont les principes de prise en charge ?

Le traitement symptomatique comporte :

- La prise en charge de l'obstruction des voies aériennes par des bronchodilatateurs s'il y a un bénéfice clinique ou une réversibilité partielle ;
- La réhabilitation respiratoire et la réadaptation à l'effort en cas de dyspnée invalidante et de déconditionnement ;
- Les vaccinations contre la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV2 ;
- La prise en charge nutritionnelle ;
- Le dépistage de l'ostéoporose ;
- La prise en charge psychologique ;
- L'oxygénothérapie et la transplantation pulmonaire en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

Le traitement spécifique repose sur les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus). Ce traitement n'est indiqué que chez une partie des patientes, pour l'atteinte pulmonaire de la LAM (retentissement fonctionnel significatif ou évolutif), ou pour des indications extra-pulmonaires en particulier au cours de la STB.

Les complications possibles de la LAM sont :

- Pleurales : pneumothorax (justifiant une pleurodèse par un chirurgien thoracique dès le premier épisode), ou chylothorax
- Rénales : hémorragie rétropéritonéale à partir d'un angiomyolipome. Une évaluation spécialisée du risque hémorragique des angiomyolipomes est indispensable, car la

prise en charge préventive (par embolisation artérielle, ou inhibiteurs de mTOR) en réduit le risque.

- Evolution vers l'insuffisance respiratoire chronique, qui peut être ralentie ou prévenue par les inhibiteurs de mTOR. La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique validée en cas d'insuffisance respiratoire chronique parvenue au stade terminal, si l'âge et les comorbidités la permettent.

## **1.5 Comment s'organise le suivi de la patiente ?**

L'équipe multidisciplinaire du centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares établit le diagnostic, évalue le risque de complications, informe la patiente, pose les indications thérapeutiques, débute le traitement spécifique le cas échéant et organise le suivi. L'équipe informe la patiente de l'association FLAM – France lymphangioléiomyomatose.

Un pneumologue de proximité, en collaboration avec le centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares, assure le suivi clinique et fonctionnel respiratoire, la surveillance du traitement spécifique le cas échéant, et la mise en place et la surveillance du traitement symptomatique.

Le médecin généraliste assure le suivi de la patiente avec le pneumologue de proximité en coordination avec le centre de référence ou de compétence, constitue le dossier de prise en charge avec le patient le cas échéant et assure un soutien psychologique.

## 2 Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr) et [respifil.fr](http://respifil.fr)).

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hospices Civils de Lyon (HCL)</b> Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 27 85 77 00
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Bobigny (AP-HP)</b> Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 51 29
	<b>Dijon</b> Hôpital François Mitterand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 20 44 59 48
	<b>Lille</b> Institut Coeur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Bichat – Claude Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	<b>Hôpital Pitié – Salpêtrière</b> (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Pr Christian STRAUS	01 42 17 85 78
	<b>Hôpital Tenon</b> 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47
<b>Centres de compétence</b>	<b>Besançon</b> Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Anne GONDOUIN	03 81 66 88 02
	<b>Bordeaux</b> Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Elodie BLANCHARD	05 57 65 63 38
	<b>Caen</b> Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	<b>Grenoble</b> Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUETANT	04 76 76 54 67

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centres de compétence</b>	<b>Le Kremlin-Bicêtre</b> Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	<b>Marseille</b> Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46 /47
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 60 91
	<b>Nancy</b> Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Emmanuel GOMEZ	03 83 15 40 21
	<b>Nice</b> Hôpital Pasteur 30 voie Romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Charles-Hugo MARQUETTE	04 92 03 88 83
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 20 00
	<b>Reims</b> Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 76 14
	<b>Rennes</b> Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAUN	02 32 88 82 47
	<b>Strasbourg</b> Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	<b>Toulouse</b> Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PREVOT	05 67 77 17 09
	<b>Tours</b> Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87



## 2.1 Associations de patientes atteintes de LAM ou LAM associée à la STB

	<p>Association FLAM – France lymphangioliéiomyomatose  <a href="https://francelam.org/">https://francelam.org/</a></p>
	<p>Association sclérose tubéreuse de Bourneville (ASTB)  <a href="https://astb.asso.fr/">https://astb.asso.fr/</a></p>
	<p>LAM foundation (USA)  <a href="http://www.thelamfoundation.org/">http://www.thelamfoundation.org/</a></p>
	<p>Alliance maladies rares  <a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a></p>
	<p>Maladies rares info services  <a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a></p>
	<p>Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades  <a href="https://www.eurordis.org/fr">https://www.eurordis.org/fr</a></p>

- **Vivre avec une maladie rare : infographie**

Cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques : être soigné à l'hôpital / en ville, vivre avec son handicap, poursuivre sa scolarité, mener sa vie professionnelle, connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement, se déplacer en transports, évoluer au quotidien, accompagner un malade comme aidant, s'informer : où s'adresser ?

<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/>

## 2.2 Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients

	Centre de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) <a href="http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr">www.maladies-pulmonaires-rares.fr</a>
	Filière de santé des maladies respiratoires rares <a href="https://respifil.fr/">https://respifil.fr/</a>
	Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>
	Maladies rares info services, service national d'écoute, d'information, d'orientation, de soutien par des professionnels <a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a>

### 3 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Kaïs AHMAD et le Professeur Vincent COTTIN, Centre de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Rédacteurs

- Dr K. AHMAD, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr E. BLANCHARD, Pneumologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux
- Pr V. COTTIN, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr M. KERJOUAN, Pneumologie, CHU de Rennes, Rennes
- Dr R. LAZOR, , Pneumologie, CHUV, Lausanne (Suisse)
- Pr M. REYNAUD-GAUBERT, Pneumologie, CHU Nord (AP-HM), Marseille
- Pr C. TAILLE, Pneumologie, Hôpital Bichat, AP-HP Paris
- Pr Y. UZUNHAN, Pneumologie, Hôpital Avicenne AP-HP, Paris
- Dr L. WEMEAU, Pneumologie, CHU de Lille, Lille

#### Groupe de lecture

- Pr C. ANDREJAK, Pneumologie, CHU Amiens, Amiens
- Dr D. BAUD, Pneumologie, Issy les Moulineaux
- Pr P. BONNIAUD, Pneumologue, CHU Dijon
- Pr P.Y. BRILLET, Radiologie, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris
- Pr A. CALENDER, Génétique, CHU de Lyon, Lyon
- Pr L. CHALABREYSSE, Anatomie et Cytologie Pathologique, CHU de Lyon, Lyon
- Pr J.M. CORREAS, Radiologie, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris
- Dr I. COURT-FORTUNE, Pneumologie, Hôpital Nord, St-Etienne
- M N.P. DESBAILLETS, Membre de l'association ASTB
- Pr G. FERRETTI, Radiologie, CHU Grenoble, Grenoble
- Mme A. GUILLEMOT, Infirmière coordinatrice maladies rares, CHU Lyon, Lyon
- Mme L. HARDELIN, Diététicienne, CHU Lyon, Lyon
- Pr M. KAMBOUCHNER, Anatomie et Cytologie Pathologique, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris
- Dr V. LECLERC, Membre du bureau de l'association FLAM
- Pr M. LEDERLIN, Radiologie, CHU de Rennes, Rennes
- Dr M.C. MALINGE, Génétique, CHU Angers, Angers
- M. A. MANCEL, Président de l'association FLAM
- Pr S. MARCHAND-ADAM, Pneumologie, CHU de Tours, Tours
- Dr JM. MAURY, Chirurgie thoracique, Lyon
- Dr J-M. NACCACHE, Pneumologie, Hôpital Saint Joseph, Paris
- Dr M. NASSER, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Pr H. NUNES, Pneumologie, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris
- Dr G. PAGNOUX, Radiologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr G. PRÉVOT, Pneumologie, CHU de Toulouse, Toulouse
- Dr C. ROUSSET-JABLONSKI, Gynécologie, Centre Léon Bérard, Lyon
- Pr O. ROUVIERE, Radiologie, CHU Lyon, Lyon
- Dr S. SI-MOHAMED, Radiologie, CHU Lyon, Lyon
- Pr R. TOURAINE, Génétique, CHU de St-Etienne, St-Etienne

- Dr J. TRACLET, Pneumologie, CHU de Lyon, Lyon
- Dr S. TURQUIER, Explorations fonctionnelles respiratoires, CHU de Lyon, Lyon
- M. S. VAGNARELLI, Psychologue, Hôpital Avicenne (AP-HP), Paris

### **Remerciements**

Nous remercions Mme Meryem SARI HASSOUN et Mme Céline LUSTREMANT (RespiFIL) pour leur aide à la réalisation de ce PNDS.

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

## 4 Références bibliographiques

1. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 803-828.
2. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, Maurer J, McCormack FX, Sahn SA. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274-1281.
3. Ando K, Okada Y, Akiba M, Kondo T, Kawamura T, Okumura M, Chen F, Date H, Shiraishi T, Iwasaki A, Yamasaki N, Nagayasu T, Chida M, Inoue Y, Hirai T, Seyama K, Mishima M. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in Japan. *PLoS One* 2016; 11: e0146749.
4. Anton E, Casanova A, Xaubet A, Roman A, Villena V, Montero MC, Molina-Molina M, Perez-Sanchez E, Sueiro A, Morell F, Giron RM, Ancochea J. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 85-91.
5. Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, Moss J. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology* 2000; 214: 441-446.
6. Avila NA, Dwyer AJ, Moss J. Active Surveillance of Nonfatty Renal Masses in Patients With Lymphangioleiomyomatosis: Use of CT Features and Patterns of Growth to Differentiate Angiomyolipoma From Renal Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 611-619.
7. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147-153.
8. Bassi I, Hollis G, Cottin V, Harari S, Zwanenburg E, Veltkamp M, Casanova A, Fletcher M, Masefield S, Powell P, Boyd J. Understanding the priorities for women diagnosed with lymphangioleiomyomatosis: a patient perspective. *Eur Respir J Open Res* 2016 (in press).
9. Bee J, Fuller S, Miller S, Johnson SR. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study. *Thorax* 2018; 73: 369-375.
10. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, Speich R, Boehler A. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1-7.
11. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, Sauter M, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Budde K. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One* 2017; 12: e0180939.
12. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Miao S, Segal S, Peyrard S, Budde K. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111-119.
13. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S, Franz DN. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-151.
14. Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, Zonnenberg BA, Fischereider M, Voi M, Louveau AL, Herbst F, Bebin EM, Curatolo P, Zonta A, Belousova E. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One* 2018; 13: e0201005.
15. Bittmann I, Rolf B, Amann G, Lohrs U. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 95-98.

16. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275-1280.
17. Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, Mariuzzi GM. Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1092-1102.
18. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 289-290.
19. Cai Y, Guo H, Wang W, Li H, Sun H, Shi B, Zhang Y. Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 43.
20. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex : renal imaging findings. *Radiology* 2002; 225: 451-456.
21. Chebib N, Khouatra C, Lazor R, Archer F, Leroux C, Gamondes D, Thivolet-Bejui F, Cordier JF, Cottin V. [Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: From pathogenesis to management]. *Rev Mal Respir* 2016; 33: 718-734.
22. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041-1052.
23. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2009; 103: 766-772.
24. Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, Leung AN, Love RB. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology* 1999; 210: 325-332.
25. Cordier JF, Lazor R. Perspectives on lymphangioleiomyomatosis in France. In: Moss J, editor. *Lymphangioleiomyomatosis and other diseases characterized by smooth muscle proliferation*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 9-31.
26. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591-594.
27. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmuller P, Jais X, Reynaud-Gaubert M, Prevot G, Lazor R, Taille C, Lacroque J, Zeghmar S, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630-640.
28. Cottin V, Si-Mohamed S, Ahmad K, Tracllet J, Nasser M. mTOR inhibitors for the management of difficult lymphangioma in adults. *Respir Med Res* 2020; 77: 8-10.
29. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL, Doyle T, Elmslie F, Saggarr A, de Vries PJ, Sampson JR. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 200-203.
30. Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 139-143.
31. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR, a Wengen D. Renal angiomyolipoma : optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 2006; 49: 281-286.
32. Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, Sethuraman G, Colby TV, Kwiatkowski DJ, McCormack FX. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661-668.
33. Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, Catanuto P, Potier M, Donahue R, Stetler-Stevenson W, Karl M. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1625-1633.

34. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, Cheng Y, Khindri S, Kovarik JM, Ma S, McCormack FX, Henske EP. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783-794.
35. Gonano C, Pasquier J, Daccord C, Johnson SR, Harari S, Leclerc V, Falconer L, Miano E, Cordier JF, Cottin V, Lazor R. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 222.
36. Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS, Walker CL, Noonan D, Kwiatkowski DJ, Chou MM, Panettieri RA, Jr., Krymskaya VP. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002; 277: 30958-30967.
37. Guo M, Yu JJ, Perl AK, Wikenheiser-Brokamp KA, Riccetti M, Zhang EY, Sudha P, Adam M, Potter A, Koprass EJ, Giannikou K, Potter SS, Sherman S, Hammes SR, Kwiatkowski DJ, Whitsett JA, McCormack FX, Xu Y. Single-Cell Transcriptomic Analysis Identifies a Unique Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis Cell. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1373-1387.
38. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Cottin V, Sahn SA, Ryu JH, Seyama K, Inoue Y, Downey GP, Han MK, Colby TV, Wikenheiser-Brokamp KA, Meyer CA, Smith K, Moss J, McCormack FX. 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: 1337-1348.
39. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, Taveira-DaSilva AM, Beck GJ, Lee JC, McCarthy K, Finlay GA, Brown KK, Ruoss SJ, Avila NA, Moss J, McCormack FX. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. *Chest* 2019; 155: 288-296.
40. Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Setchell K, Trapnell BC, Inoue Y, McCormack FX. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2019; 53.
41. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 17-29.
42. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1354-1366.
43. Harari S, Spagnolo P, Coconcelli E, Luisi F, Cottin V. Recent advances in the pathobiology and clinical management of lymphangioleiomyomatosis. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 469-476.
44. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2012; 106: 1286-1292.
45. Harari S, Torre O, Elia D, Caminati A, Pelosi G, Specchia C, Zompatori M, Cassandro R. Improving Survival in Lymphangioleiomyomatosis: A 16-Year Observational Study in a Large Cohort of Patients. *Respiration* 2021: 1-11.
46. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, Gray B, Geiling S, Telford H, Tattersfield AE, Hubbard RB, Johnson SR. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011; 104: 971-9.
47. Hasani AM, Matthew B, Goljamali M, Chen YC, Stylianou M, Pirooznia M, Taveira-DaSilva A, Chen MY, Wen H, Moss J. Effect of non-uniform cyst distribution in



- lymphangiomyomatosis on pulmonary function: a cross-sectional study. *Eur Respir J* 2021; 57.
48. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Terao Y, Watanabe M, Oide T, Nakatani Y, Hebisawa A, Konno R, Takahashi K, Yao T, Seyama K. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1776-1785.
  49. Hu S, Wu X, Xu W, Tian X, Yang Y, Wang ST, Liu S, Xu X, Xu KF. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 206.
  50. 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: 999-1002.
  51. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, Bonetti F, Kingswood C. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
  52. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628-633.
  53. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-1057.
  54. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800-803.
  55. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, McCormack FX, Henske EP. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 976-982.
  56. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, Dilling DF, Gupta N. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 949-955.
  57. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislumberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 2.
  58. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.
  59. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, Geha AS. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1247-1253.
  60. Kristof AS, Zhi Li P, Major P, Landry JS. Lymphangiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex in Quebec: Prevalence and Health-care Utilization. *Chest* 2015; 148: 444-449.
  61. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801-1811.
  62. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-265.



63. Lantuejoul S, Ferretti G, Negoescu A, Parent B, Brambilla E. Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. *Histopathology* 1997; 30: 570-575.
64. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2004; 98: 536-541.
65. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, Frijia J, Remy-Jardin M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 1990; 175: 329-334.
66. Li X, Xu W, Zhang L, Zu Y, Li Y, Yang Y, Xiang Y, Xiang Y, Chen L, Liu W, Chen L, Xu KF. Effects of yoga on exercise capacity in patients with lymphangioleiomyomatosis: a nonrandomized controlled study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 72.
67. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, Ferrans VJ, Moss J, Travis WD. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479-484.
68. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y, Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek JL, Smith K, Wilson KC, Moss J. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 748-761.
69. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-Dasilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-1606.
70. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, Hedin CJ, Hunsberger S, Kristof AS. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669-671.
71. Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA* 2001; 286: 1879-1881.
72. Moua T, Olson EJ, Jean HC, Ryu JH. Resolution of chylous pulmonary congestion and respiratory failure in lymphangioleiomyomatosis with sirolimus therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 389-390.
73. Muller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 1990; 175: 335-339.
74. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 714-719.
75. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254.
76. Oberstein EM, Fleming LE, Gomez-Marin O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 81-85.
77. Pechet TT, Singhal AK, Meyers BF, Guthrie RJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 174.

78. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2007; 62: 176-180.
79. Rebaïne Y, Cottin V. Tuberos sclerosis complex for the pulmonologist. *Eur Respir Rev* 2021.
80. Revilla-López E, Berastegui C, Méndez A, Sáez-Giménez B, Ruiz de Miguel V, López-Meseguer M, Monforte V, Bravo C, Pujana MA, Ramon MA, Gómez-Ollés S, Roman A. Long-term results of sirolimus treatment in lymphangioleiomyomatosis: a single referral centre experience. *Scientific reports* 2021; 11: 10171.
81. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quetant S, Leroy-Ladurie F, Guillemain R, Philit F, Dauriat G, Grenet D, Stern M. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008; 86: 515-520.
82. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003; 123: 623-627.
83. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, Raffin TA, Peavy HH, McCarthy K, Taveira-DaSilva A, McCormack FX, Avila NA, DeCastro RM, Jacobs SS, Stylianou M, Fanburg BL. The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105-111.
84. Salman J, Ius F, Sommer W, Siemeni T, Fleissner F, Alhadidi H, Kugler C, Avsar M, Haverich A, Warnecke G, Tudorache I, Kuhn C. Long-Term Results of Bilateral Lung Transplantation in Patients With End-Stage Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif)* 2019; 29: 115-121.
85. Sekimoto Y, Suzuki K, Okura M, Hayashi T, Ebana H, Kumasaka T, Mitani K, Nishino K, Okamoto S, Kobayashi E, Takahashi K, Seyama K. Uncommon radiologic computed tomography appearances of the chest in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Scientific reports* 2021; 11: 7170.
86. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782-785.
87. Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM, Avila NA, Taveira-Dasilva AM, Rabel A, Stylianou MP, Lin JP, Chen X, Moss J. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L800-808.
88. 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: 113-124.
89. Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, Moss J. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 665-670.
90. 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: 797-292.
91. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007; 132: 1573-1578.
92. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, Moss J. 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: 1072-1076.

93. 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: 904-907.
94. Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 61-67.
95. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, Travis WD, Moss J. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1427-1431.
96. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" P. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321-337.
97. Watanabe EH, Coelho FMA, Filho HL, Balbo BEP, Neves P, Franzin FM, Yamauchi FI, Onuchic LF. The effect of sirolimus on angiomyolipoma is determined by decrease of fat-poor compartments and includes striking reduction of vascular structures. *Scientific reports* 2021; 11: 8493.
98. Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, Donnelly LF, Bissler JJ. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 95-102.
99. Xu KF, Xu W, Liu S, Yu J, Tian X, Yang Y, Wang ST, Zhang W, Feng R, Zhang T. Lymphangioleiomyomatosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41: 256-268.
100. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78-82.
101. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002; 57: 1085-1086.
102. Yeoh ZW, Navaratnam V, Bhatt R, McCafferty I, Hubbard RB, Johnson SR. Natural history of angiomyolipoma in lymphangioleiomyomatosis: implications for screening and surveillance. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 151.
103. Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of low-dose Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 204.
104. Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP, 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX. Serum VEGF-D a 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: 445-452.
105. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 199-200.
106. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010; 138: 674-681.
107. Zhang J, Liu D, Yue B, Ban L, Zhou M, Wang H, Lv J, Wu B, Zhai Z, Xu KF, Chen W, Chen J. A Retrospective Study of Lung Transplantation in Patients With Lymphangioleiomyomatosis: Challenges and Outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 584826.
108. Zhou L, Ouyang R, Luo H, Ren S, Chen P, Peng Y, Liu T, Liu G. Efficacy of sirolimus for the prevention of recurrent pneumothorax in patients with lymphangioleiomyomatosis: a case series. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 168.