

LIMFANGIOLEIOMIOMATOSIS DALAM SPEKTRUM PENYAKIT PARU INTERSTISIAL : LAPORAN KASUS

Habiburrahman^{1*}, Rudi Satriawan²

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, RSUD Praya, Kabupaten Lombok Tengah, Provinsi NTB^{1,2}

*Corresponding Author : smdihr@gmail.com

ABSTRAK

Limfangioleiomiomatosis (LAM) merupakan salah satu bentuk *Interstitial Lung Disease* (ILD), yang bersifat langka dan progresif yang ditandai oleh proliferasi sel otot polos atipikal dengan pembentukan kista paru multipel. Kelainan ini dapat menyebabkan gangguan pertukaran gas, sesak napas progresif, dan komplikasi pneumotoraks berulang. LAM banyak terjadi pada perempuan usia produktif. LAM juga berkaitan dengan mutasi gen TSC1 atau TSC2 yang menyebabkan proliferasi abnormal dari sel. Prevalensi LAM di tujuh negara di Amerika Serikat berkisar antara 3,4 hingga 7,8 per juta wanita dengan manifestasi klinis yang variatif. Belum ada laporan khusus yang menunjukkan jumlah kejadian LAM di Indonesia. Laporan kasus ini disusun untuk memperluas pemahaman klinis tentang presentasi LAM, meningkatkan kewaspadaan terhadap diagnosis penyakit ini pada pasien dengan gejala paru kronik dan gambaran kistik paru. Seorang perempuan 41 tahun mengeluh sesak napas memberat sejak satu minggu disertai batuk berdahak kuning dan nyeri dada saat batuk; pasien memiliki riwayat sesak napas kronik sejak tiga tahun terakhir dengan riwayat hipertensi dan penyakit jantung, tanpa riwayat tuberkulosis. Pasien tinggal di lingkungan padat dengan paparan asap rokok dan asbestos. Pemeriksaan fisik didapatkan ronki di seluruh lapang paru, sementara pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis (13.000/ μ L) dengan neutrofilia (93,2%) dan hiperglikemia (306 mg/dL). Foto toraks menunjukkan corakan bronkovaskular kasar dengan gambaran *honeycomb* dengan *fluid level*, sedangkan CT-scan toraks non-kontras memperlihatkan pelebaran bronkus berbentuk kistik di hampir seluruh lobus paru bilateral, konsisten dengan bronkiektasis kistik. Kasus ini menekankan bahwa pendekatan multidisiplin dengan pemahaman klinis dan radiologis yang komprehensif sangat penting untuk menegakkan diagnosis tepat pada penyakit paru kistik multipel serta mencegah progresivitas dan komplikasi melalui penatalaksanaan dini.

Kata kunci : interstitial lung disease, ILD, LAM, limfangioleiomiomatosis

ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare and progressive form of interstitial lung disease (ILD), characterized by abnormal proliferation of atypical smooth muscle-like cells with the formation of multiple pulmonary cysts. This condition may result in impaired gas exchange, progressive dyspnea, and recurrent pneumothorax as a complication. LAM predominantly affects women of reproductive age and is associated with mutations in the TSC1 or TSC2 genes, leading to abnormal cellular proliferation. A 41-year-old woman presented with worsening shortness of breath for one week, accompanied by productive cough with yellow sputum and chest pain during coughing. She had a history of chronic dyspnea for the past three years, along with hypertension and heart disease, and no history of tuberculosis. The patient lived in a densely populated area with exposure to cigarette smoke and asbestos. Physical examination revealed crackles over both lung fields. Laboratory evaluation demonstrated leukocytosis (13,000/ μ L) with neutrophilia (93.2%) and hyperglycemia (306 mg/dL). Chest radiography showed coarse bronchovascular markings with a honeycomb appearance and fluid levels, while non-contrast chest computed tomography revealed cystic bronchial dilatation involving nearly all bilateral lung lobes, consistent with cystic bronchiectasis. This case highlights that a multidisciplinary approach with comprehensive clinical and radiological understanding is essential to establish an accurate diagnosis of multiple cystic lung diseases and to prevent disease progression and complications through early and appropriate management.

Keywords : interstitial lung disease, ILD, lymphangioleiomyomatosis, LAM

PENDAHULUAN

Penyakit paru interstisial merupakan penyakit paru dengan gambaran klinis bervariasi sangat tinggi meliputi 200 lebih penyakit paru interstisial.ILD dicirikan oleh peradangan dan/atau fibrosis (jaringan parut) pada interstitium, yang menyebabkan penurunan fungsi paru, gangguan pertukaran gas, dan sesak napas progresif. Salah satu bentuk penyakit interstisial paru adalah Limfangioleiomiomatosis (LAM) yang merupakan penyakit paru langka, progresif dan bersifat neoplastik jinak. LAM ditandai oleh proliferasi abnormal sel otot polos atipikal yang menginfiltrasi parenkim paru, pembuluh limfe, dan pembuluh darah, sehingga menyebabkan pembentukan kista paru multipel yang difus. LAM hampir secara eksklusif terjadi pada perempuan usia reproduktif, hal ini berhubungan dengan hormon estrogen. LAM dapat muncul dalam dua bentuk, yaitu LAM sporadik dan LAM yang berasosiasi dengan *Tuberous Sclerosis Complex* (TSC-LAM) (Zhang, T., Feng, R., Zhang, W., Wang, S.-T., Yang, Y., Tian, X., Yu, J., Liu, S., Xu, W., & Xu, K.-F. (2020).

Data global menunjukkan bahwa angka kejadian ILD bervariasi antar negara. Sebagai contoh, sebuah studi global melaporkan insidens ILD di seluruh dunia rata-rata sekitar 1,2 per 100.000 orang dengan peningkatan kasus di beberapa negara seperti Jepang dan Korea. Sedangkan prevalensi LAM menurut Harknett dan kolega, di tujuh negara (Amerika Serikat, Inggris, Kanada, Selandia Baru, Jerman, Australia, dan Swiss), mencapai sekitar 5 kasus per satu juta perempuan, dengan kisaran 3,4–7,8 kasus per satu juta perempuan. Manifestasi klinis LAM umumnya berkembang perlahan dan progresif, serta sering tidak spesifik pada fase awal sehingga diagnosis kerap terlambat. Gejala tersering pada LAM adalah sesak napas progresif, batuk kronis, pneumotoraks spontan berulang, dan nyeri dada terutama saat menarik napas. Diagnosis LAM ditegakkan melalui pendekatan terpadu yang mencakup kecurigaan klinis, pencitraan, biomarker, dan pemeriksaan histopatologi bila diperlukan. HRCT (*High-Resolution Computed Tomography*) toraks menjadi pemeriksaan utama dalam mendiagnosis LAM. Diagnosis dapat ditegakkan tanpa biopsi apabila gambaran HRCT khas disertai salah satu temuan pendukung seperti *tuberous sclerosis complex* (TSC), angiomyolipoma ginjal, efusi kilosa, atau peningkatan kadar VEGF-D (Taveira-DaSilva, A. M., & Moss, J. (2016).

Laporan kasus ini disusun untuk memperluas pemahaman klinis tentang presentasi LAM, meningkatkan kewaspadaan terhadap diagnosis penyakit ini pada pasien dengan gejala paru kronik dan gambaran kistik paru.

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan usia 41 tahun datang dengan keluhan sesak napas yang memberat sejak 1 minggu terakhir, disertai dengan batuk berdahak warna kuning dan nyeri dada ketika batuk. Demam, batuk darah, keringat malam dan penurunan berat badan drastis disangkal. Sesak napas dirasakan sejak 3 tahun yang lalu dan dirawat dengan diagnosa gagal jantung. Pasien memiliki komorbid hipertensi dan penyakit jantung, tanpa riwayat alergi atau TB paru sebelumnya. Tidak ada anggota keluarga terdekat yang memiliki keluhan serupa. Pasien merupakan seorang ibu rumah tangga yang tinggal dalam lingkungan yang cukup padat dengan atap dan plafon dari bahan asbes, serta lantai berbahan semen. Pasien merupakan perokok pasif dari suami pasien yang sering merokok di sekitar pasien. Selama ini pasien mengonsumsi obat Bisoprolol 2,5 mg satu kali sehari, namun tidak teratur. Pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan darah 110/60 mmHg, denyut nadi 102 x/menit, suhu 36,8°C, laju pernapasan 25 x/menit, saturasi oksigen perifer 95% pada udara ruangan dan 98% dengan pemberian oksigen dosis 6 lpm via nasal kanul. Pemeriksaan fisik toraks didapatkan gerak dada simetris kanan dan kiri, tidak didapatkan retraksi, fremitus taktil meningkat, suara nafas

vesikuler, terdapat suara tambahan ronkhi pada seluruh lapang paru. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien antara lain, pemeriksaan laboratorium dengan hasil leukositosis ($13.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$) didominasi neutrofil (93,2%), serta peningkatan gula darah sewaktu (306 mg/dL).

Pemeriksaan rontgen toraks didapatkan hasil corakan bronkovaskular meningkat dan gambaran honeycomb pada regio hilus bilateral. Pemeriksaan CT-scan toraks didapatkan gambaran infected bronchiectasis bilateral. Evaluasi dilanjutkan dengan MSCT tanpa kontras dan didapatkan gambaran pelebaran bronkus bentuk cystic di lobus superior, medius et inferior pulmo dextra dan lobus superior et inferior pulmo sinistra. Pasien diberikan terapi bronkodilator, oksigenasi dan antibiotik spektrum luas.

PEMBAHASAN

Penyakit paru kistik multipel merupakan bagian dari spektrum interstitial lung disease (ILD) yang langka dan sering menimbulkan tantangan diagnostik karena kemiripan gambaran klinis dan radiologis antar entitas penyakit. Pada kasus ini, pasien perempuan usia 41 tahun datang dengan keluhan sesak napas kronik yang memberat akut disertai batuk produktif, dengan temuan radiologis berupa gambaran kista paru multipel bilateral. Presentasi ini sesuai dengan karakteristik umum penyakit paru kistik multiple, khususnya LAM (Limfangioleiomiomatosis). LAM merupakan penyakit paru langka, progresif dan bersifat neoplastik jinak. LAM ditandai oleh proliferasi abnormal sel otot polos atipikal yang menginfiltrasi parenkim paru, pembuluh limfe, dan pembuluh darah, sehingga menyebabkan pembentukan kista paru multipel yang difus. LAM terbanyak mengenai perempuan usia produktif dan progresivitasnya menurun setelah menopause (Gupta, N., Finlay, G. A., Kotloff, R. M., Strange, C., Wilson, K. C., Young, L. R., Taveira-DaSilva, A. M., Johnson, S. R., Cottin, V., Sahn, S. A., Ryu, J. H., Seyama, K., Inoue, Y., Downey, G. P., Han, M. K., Colby, T. V., Wikenheiser-Brokamp, K. A., Meyer, C. A., Smith, K., Moss, J., ... ATS Assembly on Clinical Problems (2017)).

Jenis kelamin perempuan rentan terhadap penyakit LAM karena terkait dengan pengaruh hormon estrogen. Kondisi ini juga memburuk selama kehamilan dan setelah menggunakan alat kontrasepsi yang mengandung estrogen. Permukaan sel LAM memiliki reseptor estrogen (ER) yang dapat meningkatkan kemampuan sel LAM untuk menginvasi jaringan paru dan memicu degradasi matriks ekstraseluler, sehingga mempercepat destruksi parenkim paru. Aktivasi ER juga berinteraksi dengan jalur mTOR (*mammalian target of rapamycin*), yang sudah terganggu pada LAM akibat mutasi TSC1 dan TSC2, sehingga memperkuat proliferasi sel LAM dan resistensi terhadap apoptosis. Berdasarkan hubungan dengan TSC, LAM diklasifikasikan menjadi dua tipe utama, yaitu *sporadic* LAM dan *TSC-associated* LAM. *Sporadic* LAM (S-LAM) merupakan bentuk yang paling sering ditemukan dan terjadi pada perempuan tanpa riwayat TSC, dengan mutasi somatik gen TSC2 spontan. *TSC-associated* (TSC-LAM) terjadi pada pasien dengan TSC, suatu penyakit genetik autosomal dominan akibat mutasi germline gen TSC1 atau TSC2, dan dapat mengenai hingga 30–40% perempuan dengan TSC (Harknett, E. C., Chang, W. Y., Byrnes, S., Johnson, J., Lazor, R., Cohen, M. M., Gray, B., Geiling, S., Telford, H., Tattersfield, A. E., Hubbard, R. B., & Johnson, S. R. (2011)).

Faktor risiko lainnya adalah paparan asap rokok dan bahan asbes. Kedua faktor tersebut tidak terlibat dalam proses patogenesis LAM, namun diduga memiliki peran tidak langsung dalam memperberat kerusakan paru dan progresivitas klinis pada pasien LAM. Paparan asap rokok dan asbes menyebabkan inflamasi kronik, stres oksidatif, dan fibrosis paru melalui aktivasi makrofag dan pelepasan sitokin proinflamasi. Pada paru yang telah mengalami kerapuhan struktur akibat pembentukan kista pada LAM, inflamasi kronik dapat

mempercepat kerusakan jaringan paru, menurunkan cadangan respirasi, serta memperberat gejala sesak napas. Beberapa studi menunjukkan bahwa merokok aktif maupun pasif dapat memperburuk fungsi paru dan meningkatkan risiko pneumotoraks pada penyakit paru kistik.

Manifestasi klinis LAM umumnya berkembang perlahan dan progresif, serta sering tidak spesifik pada fase awal sehingga diagnosis kerap terlambat. Manifestasi klinis terutama berkaitan dengan keterlibatan paru dan sistem limfatik. Gejala yang paling sering timbul adalah sesak napas yang progresif, awalnya muncul saat aktivitas fisik berat, kemudian memberat seiring progresi penyakit. Kondisi ini disebabkan oleh destruksi parenkim paru dan penurunan fungsi difusi akibat pembentukan kista paru multipel. Keluhan dapat disertai batuk kering kronis, namun dapat menjadi produktif bila disertai infeksi saluran napas. Nyeri dada pleuritik dapat muncul, yaitu nyeri dada yang muncul terutama saat menarik napas, berkaitan dengan pneumotoraks atau iritasi pleura. Sekitar 63,1% pasien LAM mengalami pneumotoraks spontan, yang sering bersifat berulang. Pneumotoraks dapat menjadi manifestasi awal dan sering terjadi akibat ruptur kista paru berdinding tipis. Keterlibatan pembuluh limfatik oleh sel LAM menyebabkan obstruksi aliran limfe dan kebocoran cairan kaya trigliserida, sehingga timbul chylothorax, chylous ascites, dan efusi pleura yang memperberat gangguan pernapasan. Selain itu, infiltrasi dinding pembuluh darah dapat menimbulkan hemoptisis, meskipun umumnya ringan. Gangguan pertukaran gas dan hipoksemia progresif mengakibatkan penurunan toleransi aktivitas dan kelelahan. Gejala pada TSC-LAM dapat ditemukan angiomiolipoma ginjal dengan keluhan berupa nyeri pinggang atau benjolan pada perut dan manifestasi kulit dan neurologis khas TSC lainnya (Cheng, C., Xu, W., Wang, Y., Zhang, T., Yang, L., Zhou, W., Hu, D., Yang, Y., Tian, X., & Xu, K. F. (2022)).

Temuan pemeriksaan fisik pada LAM sering kali tidak spesifik, terutama pada stadium awal, namun beberapa tanda dapat ditemukan seiring progresivitas penyakit dan adanya komplikasi. Pemeriksaan toraks dapat dijumpai takipnea dan penggunaan otot bantu napas akibat gangguan ventilasi. Auskultasi paru sering menunjukkan suara napas menurun atau ronki halus dan/atau wheezing, terutama bila terdapat obstruksi jalan napas kecil; pada kasus dengan bronkiektasis atau infeksi sekunder dapat terdengar ronki basah. Perkusi dapat memberikan kesan hipersonor pada pasien dengan pneumotoraks, sedangkan pada efusi pleura kilosa (chylothorax) dapat ditemukan redup pada daerah basal paru disertai penurunan fremitus. Pemeriksaan umum pasien dapat terlihat sianosis atau tanda hipoksemia lainnya pada penyakit lanjut. Pemeriksaan ekstra-paru dapat menunjukkan tanda TSC-LAM, seperti angiofibroma wajah, hipopigmentasi (*ash-leaf spots*), atau fibroma periungual, serta massa abdomen atau nyeri pinggang yang mengarah pada angiomiolipoma ginjal (McCormack, F. X., Gupta, N., Finlay, G. R., Young, L. R., Taveira-DaSilva, A. M., Glasgow, C. G., Steagall, W. K., Johnson, S. R., Sahn, S. A., Ryu, J. H., Strange, C., Seyama, K., Sullivan, E. J., Kotloff, R. M., Downey, G. P., Chapman, J. T., Han, M. K., D'Armiento, J. M., Inoue, Y., Henske, E. P., ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis (2016)).

Pemeriksaan pencitraan memegang peranan kunci dalam evaluasi penyakit paru kistik multipel. Foto toraks pasien ini ditemukan gambaran corakan bronkovaskular kasar dan *honeycomb* dengan *fluid level*, sedangkan CT- scan toraks non-kontras menunjukkan pelebaran bronkus berbentuk kistik yang melibatkan hampir seluruh lobus paru bilateral. Literatur menyebutkan bahwa *high-resolution computed tomography* (HRCT) merupakan modalitas terbaik untuk mengevaluasi morfologi, distribusi, dan karakteristik kista paru, serta membantu membedakan berbagai penyebab penyakit paru kistik multipel tanpa perlu biopsi paru terbuka pada sebagian besar kasus. Diagnosis dapat ditegakkan tanpa biopsi apabila gambaran HRCT khas disertai salah satu temuan pendukung seperti TSC, angiomyolipoma ginjal, efusi kilosa, atau peningkatan kadar VEGF-D serum ≥ 800 pg/mL, yang memiliki spesifisitas tinggi untuk LAM. Pemeriksaan fungsi paru berperan dalam menilai derajat

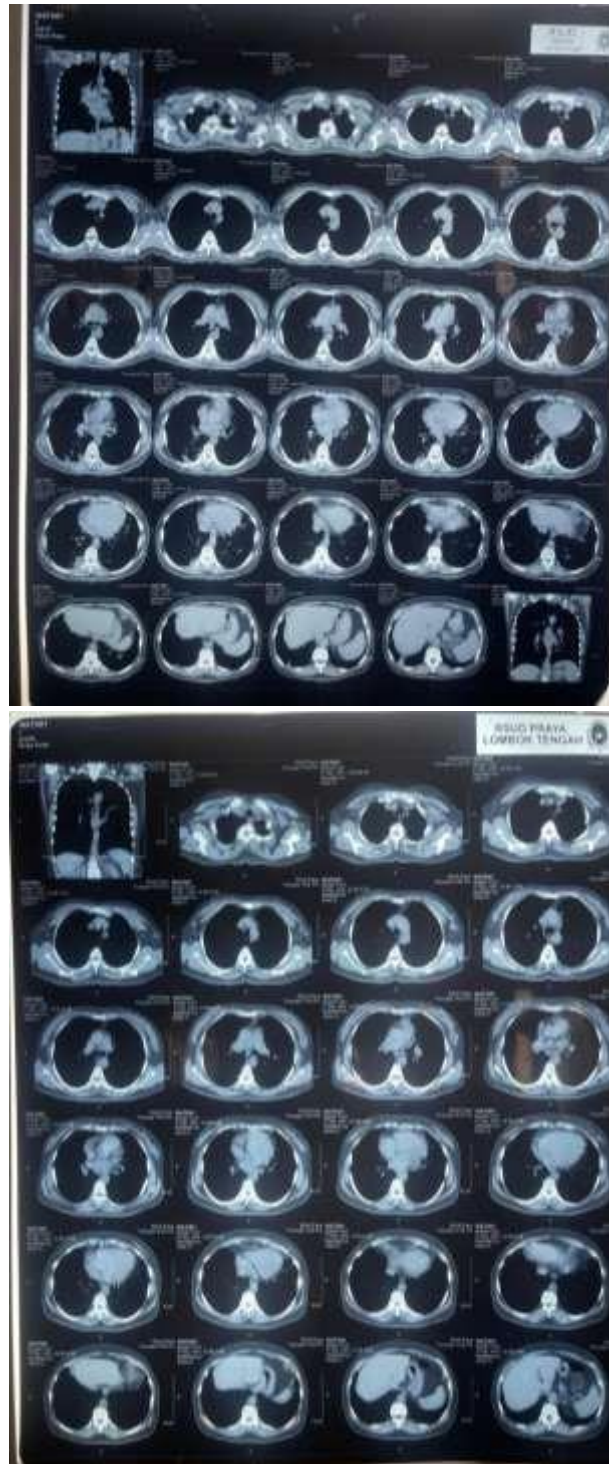
keparahan dan progresivitas penyakit, sedangkan biopsi paru dengan temuan proliferasi sel otot polos atipikal positif HMB-45 dilakukan bila diagnosis masih meragukan (Gupta, N., Finlay, G. A., Kotloff, R. M., Strange, C., Wilson, K. C., Young, L. R., Taveira-DaSilva, A. M., Johnson, S. R., Cottin, V., Sahn, S. A., Ryu, J. H., Seyama, K., Inoue, Y., Downey, G. P., Han, M. K., Colby, T. V., Wikenheiser-Brokamp, K. A., Meyer, C. A., Smith, K., Moss, J., ... ATS Assembly on Clinical Problems (2017).

Spektrum penyakit paru kistik multiple terdapat beberapa diagnosis banding utama perlu dipertimbangkan, antara lain limfangioleiomiomatosis (LAM), histiositosis sel Langerhans paru (LCH), pneumonia interstisial limfoid (LIP), dan sindrom Birt–Hogg–Dubé (BHD). LAM umumnya terjadi pada perempuan usia produktif dan ditandai oleh kista berdinding tipis berbentuk bulat atau oval yang tersebar merata di seluruh lapang paru. LCH lebih sering ditemukan pada perokok aktif dengan kista berdinding tebal dan distribusi dominan di lobus atas dan tengah. LIP biasanya berkaitan dengan penyakit autoimun atau imunodefisiensi dan menunjukkan kista multipel yang cenderung perivaskular dan dominan di lobus bawah. Sementara itu, BHD ditandai oleh kista tidak beraturan berbentuk elips atau segitiga yang dominan di lobus bawah serta dapat disertai manifestasi ekstra-paru seperti lesi kulit dan tumor ginjal (Ferreira Francisco, F. A., Soares Souza, A., Jr, Zanetti, G., & Marchiori, E. (2015).

Gambaran radiologis pada pasien ini menunjukkan kista paru multipel dengan pelebaran bronkus berbentuk kistik yang luas, sehingga mengarah pada kelompok multiple cystic lung diseases dalam spektrum ILD. Tidak ditemukannya riwayat merokok aktif, autoimun, maupun tanda khas BHD atau LIP mempersempit kemungkinan diagnosis, meskipun evaluasi lanjutan tetap diperlukan untuk menegaskan diagnosis definitif. Tatalaksana LAM bertujuan untuk memperlambat progresivitas penyakit, mengontrol gejala, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup, karena hingga saat ini belum tersedia terapi kuratif. Pendekatan utama meliputi terapi farmakologis, tatalaksana suportif, penanganan komplikasi, serta transplantasi paru pada stadium lanjut. Terapi farmakologis utama pada LAM adalah inhibitor mTOR, terutama sirolimus, yang direkomendasikan pada pasien dengan penurunan fungsi paru ($FEV_1 < 70\%$ prediksi), penurunan fungsi paru yang progresif, chylothorax simptomatik, atau angiomiolipoma ginjal besar. Keterlibatan hormon estrogen dalam pathogenesis LAM mendorong penggunaan berbagai terapi berbasis hormon, seperti ooforektomi bilateral, agonis gonadotropin-releasing hormone (GnRH), tamoksifen, atau progesterone, namun efikasinya masih kontroversial (Cheng, C., Xu, W., Wang, Y., Zhang, T., Yang, L., Zhou, W., Hu, D., Yang, Y., Tian, X., & Xu, K. F. (2022).

Tatalaksana suportif mencakup bronkodilator pada pasien dengan komponen obstruktif, oksigen tambahan pada hipoksemia, serta rehabilitasi paru untuk meningkatkan toleransi aktivitas. Pasien dianjurkan menghindari rokok aktif maupun pasif, serta menghindari terapi hormonal berbasis estrogen karena dapat mempercepat progresi penyakit (Henske, E. P., & McCormack, F. X. (2012). Vaksinasi influenza dan pneumokokus direkomendasikan untuk mencegah infeksi saluran napas yang dapat memperberat keluhan pada pasien LAM. Tatalaksana komplikasi LAM sesuai indikasi merupakan bagian penting dari terapi. Pada pasien dengan penyakit lanjut yang mengalami gagal napas progresif meskipun terapi optimal, transplantasi paru merupakan pilihan definitif dan telah menunjukkan angka ketahanan hidup yang baik (McCormack, F. X., Gupta, N., Finlay, G. R., Young, L. R., Taveira-DaSilva, A. M., Glasgow, C. G., Steagall, W. K., Johnson, S. R., Sahn, S. A., Ryu, J. H., Strange, C., Seyama, K., Sullivan, E. J., Kotloff, R. M., Downey, G. P., Chapman, J. T., Han, M. K., D'Armiento, J. M., Inoue, Y., Henske, E. P., ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis (2016).





Gambar 1. Hasil MSCT pada Pasien LAM

KESIMPULAN

Kasus ini menegaskan pentingnya pendekatan multidisiplin dalam menilai pasien dengan sesak napas kronik dan gambaran kista paru multipel. Pemahaman terhadap karakteristik klinis, faktor risiko, serta pola pencitraan sangat krusial untuk membedakan berbagai entitas penyakit paru kistik, menentukan strategi diagnostik yang tepat, dan mencegah komplikasi serta kerusakan paru lebih lanjut melalui penanganan dini dan adekuat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai. Terimakasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Althobiani, M. A., Russell, A. M., Jacob, J., Ranjan, Y., Folarin, A. A., Hurst, J. R., & Porter, J. C. (2024). *Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment*. *Frontiers in medicine*, 11, 1296890. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1296890>
- Chen, L., Wang, J., & Qu, J. (2025). *The burden of interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis lung cancer among adolescents and young adults from 1990 to 2021 and its projections: a comparative study between China and other G20 countries*. *Frontiers in medicine*, 12, 1680118. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1680118>
- Cheng, C., Xu, W., Wang, Y., Zhang, T., Yang, L., Zhou, W., Hu, D., Yang, Y., Tian, X., & Xu, K. F. (2022). *Sirolimus reduces the risk of pneumothorax recurrence in patients with lymphangioleiomyomatosis: a historical prospective self-controlled study*. *Orphanet journal of rare diseases*, 17(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02418-2>
- Ferreira Francisco, F. A., Soares Souza, A., Jr, Zanetti, G., & Marchiori, E. (2015). *Multiple cystic lung disease*. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 24(138), 552–564. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2015>
- Gupta, N., Finlay, G. A., Kotloff, R. M., Strange, C., Wilson, K. C., Young, L. R., Taveira-DaSilva, A. M., Johnson, S. R., Cottin, V., Sahn, S. A., Ryu, J. H., Seyama, K., Inoue, Y., Downey, G. P., Han, M. K., Colby, T. V., Wikenheiser-Brokamp, K. A., Meyer, C. A., Smith, K., Moss, J., ... ATS Assembly on Clinical Problems (2017). *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*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 196(10), 1337–1348. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1965ST>
- Harknett, E. C., Chang, W. Y., Byrnes, S., Johnson, J., Lazor, R., Cohen, M. M., Gray, B., Geiling, S., Telford, H., Tattersfield, A. E., Hubbard, R. B., & Johnson, S. R. (2011). *Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis*. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 104(11), 971–979. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr116>
- Henske, E. P., & McCormack, F. X. (2012). *Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing*. *The Journal of clinical investigation*, 122(11), 3807–3816. <https://doi.org/10.1172/JCI58709>
- Juvet, S. C., Hwang, D., & Downey, G. P. (2006). *Rare lung diseases I- Lymphangioleiomyomatosis*. *Canadian respiratory journal*, 13(7), 375–380. <https://doi.org/10.1155/2006/696573>
- Kamp D. W. (2009). *Asbestos-induced lung diseases: an update*. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 153(4), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2009.01.004>
- Lugg, S. T., Scott, A., Parekh, D., Naidu, B., & Thickett, D. R. (2022). *Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease*. *Thorax*, 77(1), 94–101. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216296>
- Marciniak, A., Nawrocka-Rutkowska, J., Brodowska, A., Starczewski, A., & Szydłowska, I.

- (2023). *Lymphangioleiomyomatosis with Tuberous Sclerosis Complex—A Case Study*. *Journal of Personalized Medicine*, 13(11), 1598. <https://doi.org/10.3390/jpm13111598>
- McCormack, F. X., Gupta, N., Finlay, G. R., Young, L. R., Taveira-DaSilva, A. M., Glasgow, C. G., Steagall, W. K., Johnson, S. R., Sahn, S. A., Ryu, J. H., Strange, C., Seyama, K., Sullivan, E. J., Kotloff, R. M., Downey, G. P., Chapman, J. T., Han, M. K., D'Armiento, J. M., Inoue, Y., Henske, E. P., ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis (2016). *Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194(6), 748–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
- Pulungan, A. M., & Fachrucha, F. (2022). *Early Diagnosis of Interstitial Lung Disease*. *Respiratory Science*, 3(1), 85-93. <https://doi.org/10.36497/respirsci.v3i1.43>
- Taveira-DaSilva, A. M., & Moss, J. (2016). *Epidemiology, Pathogenesis and Diagnosis of Lymphangioleiomyomatosis*. *Expert opinion on orphan drugs*, 4(4), 369–378. <https://doi.org/10.1517/21678707.2016.1148597>
- Zhang, T., Feng, R., Zhang, W., Wang, S.-T., Yang, Y., Tian, X., Yu, J., Liu, S., Xu, W., & Xu, K.-F. (2020). *Lymphangioleiomyomatosis*. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*, 41(2), 256–268. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702195>
- Zhang, X. & Travis, W. D. (2010). *Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis*. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 134(12), 1823–1828. <https://doi.org/10.5858/2009-0576-RS.1>
- Zhou, J., Diao, M. (2024). *Lymphangioleiomyomatosis and pregnancy: a mini-review*. *Arch Gynecol Obstet* 309, 2339–2346 <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07478-2>