

A Evolução do Manejo da Linfangioleiomiomatose (LAM): Da Manipulação Hormonal à Inibição Direcionada da Via *mammalian target of rapamycin* (mTOR)
The Evolution of Lymphangioleiomyomatosis (LAM) Management: From Hormonal Manipulation to Targeted Inhibition of the *mammalian target of rapamycin* (mTOR) Pathway
La Evolución del Manejo de la Linfangioleiomiomatosis (LAM): De la Manipulación Hormonal a la Inhibición Dirigida de la Vía *mammalian target of rapamycin* (mTOR)

Recebido: 09/04/2025 | Revisado: 15/04/2025 | Aceitado: 15/04/2025 | Publicado: 18/04/2025

Lucas Bissacotti Brandão¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9896-7871>
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: lb.brandao@hotmail.com

Ana Carolina Sales Mayer¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0201-0934>
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: mayer.anacarolina@gmail.com

Nicole Hitomi Castilho Suguimoto¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2341-786X>
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: ni_suguimoto@hotmail.com

Resumo

A Linfangioleiomiomatose (LAM), doença pulmonar rara e progressiva que afeta predominantemente mulheres, passou por uma significativa transformação em seu manejo terapêutico nas últimas décadas. Esta revisão objetiva analisar criticamente essa evolução, contrastando as estratégias históricas de manipulação hormonal com a terapia moderna direcionada à inibição da via *mammalian target of rapamycin* (mTOR), elucidando a transição para o padrão de tratamento atual. Conduzida como uma revisão narrativa da literatura científica, a análise demonstra que as abordagens hormonais, apesar de um racional biológico inicial envolvendo receptores e interações estrogênicas, não apresentaram eficácia robusta para modificar a progressão da doença pulmonar. O ponto de inflexão ocorreu com a identificação da via mTOR como central na patogênese da LAM, impulsionada por mutações nos genes TSC. Esta descoberta levou ao desenvolvimento e validação clínica de inibidores de mTOR, como sirolimo e everolimo, que demonstraram estabilizar a função pulmonar e melhorar os desfechos das pacientes. Atualmente, os inibidores de mTOR constituem o padrão-ouro terapêutico, representando um marco da medicina de precisão no tratamento da LAM. Ao consolidar a evidência que sustenta essa mudança de paradigma, esta revisão também destaca os desafios persistentes e as direções para pesquisas futuras, incluindo a otimização da terapia, a identificação de novos biomarcadores e a busca por tratamentos complementares.

Palavras-chave: Linfangioleiomiomatose; Inibidores de mTOR; Doenças Raras; Sirolimo; Everolimo.

Abstract

Lymphangioleiomyomatosis (LAM), a rare and progressive lung disease predominantly affecting women, has undergone a significant transformation in its therapeutic management over recent decades. This review aims to critically analyze this evolution, contrasting historical hormonal manipulation strategies with modern therapy targeted at inhibiting the *mammalian target of rapamycin* (mTOR) pathway, elucidating the transition to the current treatment standard. Conducted as a narrative review of scientific literature, the analysis demonstrates that hormonal approaches, despite an initial biological rationale involving receptors and estrogenic interactions, did not show robust efficacy in modifying the progression of lung disease. The turning point occurred with the identification of the mTOR pathway as central to LAM pathogenesis, driven by TSC gene mutations. This discovery led to the development and clinical validation of mTOR inhibitors, such as sirolimus and everolimus, which have been shown to stabilize lung function and improve patient outcomes. Currently, mTOR inhibitors constitute the therapeutic gold standard, representing a milestone in precision medicine for LAM treatment. While consolidating the evidence supporting this paradigm shift,

¹ Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - Humap-UFMS, Brasil.

this review also highlights persistent challenges and directions for future research, including treatment optimization, the identification of new biomarkers, and the search for complementary therapies.

Keywords: Lymphangioleiomyomatosis; *mTOR* Inhibitors; Rare Diseases; Sirolimus; Everolimus.

Resumen

La Linfangioleiomiomatosis (LAM), una enfermedad pulmonar rara y progresiva que afecta predominantemente a mujeres, ha experimentado una significativa transformación en su manejo terapéutico en las últimas décadas. Esta revisión objetiva analizar críticamente dicha evolución, contrastando las estrategias históricas de manipulación hormonal con la terapia moderna dirigida a la inhibición de la vía *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, dilucidando la transición al estándar de tratamiento actual. Realizada como una revisión narrativa de la literatura científica, el análisis demuestra que los enfoques hormonales, a pesar de un racional biológico inicial que involucraba receptores e interacciones estrogénicas, no presentaron una eficacia robusta para modificar la progresión de la enfermedad pulmonar. El punto de inflexión ocurrió con la identificación de la vía *mTOR* como central en la patogénesis de la LAM, impulsada por mutaciones en los genes TSC. Este descubrimiento condujo al desarrollo y validación clínica de inhibidores de *mTOR*, como sirolimus y everolimus, que han demostrado estabilizar la función pulmonar y mejorar los resultados de las pacientes. Actualmente, los inhibidores de *mTOR* constituyen el estándar de oro terapéutico, representando un hito de la medicina de precisión en el tratamiento de la LAM. Al consolidar la evidencia que respalda este cambio de paradigma, esta revisión también destaca los desafíos persistentes y las direcciones para futuras investigaciones, incluyendo la optimización de la terapia, la identificación de nuevos biomarcadores y la búsqueda de tratamientos complementarios.

Palabras clave: Linfangioleiomiomatosis; Inhibidores de *mTOR*; Enfermedades Raras; Sirolimus; Everolimus.

1. Introdução

A Linfangioleiomiomatose (LAM), doença pulmonar rara e multissistêmica, teve seu manejo terapêutico transformado nas últimas décadas: de uma condição com opções limitadas, evoluiu para uma doença crônica potencialmente manejável com terapias direcionadas (McCarthy et al., 2021; Prizant & Hammes, 2016). Representando um importante exemplo entre as Doenças Pulmonares Císticas Difusas (DCLD) (Franciosi et al., 2025), a LAM é caracterizada pela proliferação de células atípicas semelhantes a músculo liso (células LAM) que levam à destruição progressiva do parênquima pulmonar, resultando em dispneia, pneumotórax recorrente e eventual insuficiência respiratória (Gupta et al., 2017; Henske & McCormack, 2012; Kundu & Holz, 2023). A LAM afeta quase exclusivamente mulheres em idade fértil (Taveira-DaSilva & Moss, 2014), ocorrendo de forma esporádica (S-LAM) ou associada à condição genética Complexo Esclerose Tuberosa (TSC-LAM), causada por mutações germinativas nos genes TSC1 ou TSC2 (Baldi et al., 2014; Crino et al., 2006; Northrup et al., 2024). Esta forte predileção por mulheres e relatos de piora da doença durante a gravidez ou com uso de estrogênios exógenos (Shen et al., 1987), juntamente com a detecção de receptores de estrogênio e progesterona nas células LAM (Ohuri et al., 1991; Torres et al., 1995), levaram à hipótese inicial de que a doença era dependente de hormônios femininos. Consequentemente, as primeiras estratégias terapêuticas focaram na manipulação endócrina (Johnson et al., 2010; McCormack, 2008; Taveira-DaSilva & Moss, 2016).

No entanto, o desafio histórico persistia. Essas abordagens hormonais não demonstraram consistentemente modificar o curso progressivo da doença pulmonar (Wang et al., 2020; Lu et al., 2017), e estudos epidemiológicos não confirmaram uma associação causal direta com contraceptivos orais (Wahedna et al., 1994). Esse cenário evidenciava uma lacuna na compreensão dos mecanismos fundamentais da LAM. Apesar disso, a complexa interação estrogênica na patogênese continua sendo objeto de pesquisa ativa (Tai et al., 2024; Minor et al., 2023; Gibbons et al., 2023; El-Hashemite et al., 2005). A eficácia limitada das abordagens hormonais impulsionou a busca por mecanismos patogênicos mais centrais, culminando na descoberta crucial de que mutações inativadoras nos genes TSC1 ou TSC2 (sejam germinativas no TSC-LAM ou somáticas na S-LAM) são a causa subjacente da doença (Carsillo et al., 2000; Crino et al., 2006; Northrup et al., 2024; Krymskaya & McCormack, 2017). Essas mutações levam à hiperativação constitutiva da via de sinalização do mechanistic target of rapamycin complex 1 (*mTORC1*), um regulador chave do crescimento e metabolismo celular (Guertin & Sabatini, 2007; Laplante & Sabatini, 2012; Hammes & Krymskaya, 2013). Esta elucidação molecular não apenas unificou a compreensão da S-LAM e TSC-LAM, mas

também redefiniu a LAM como uma neoplasia de baixo grau dependente da sinalização *mTOR* (Henske & McCormack, 2012; Kundu & Holz, 2023), abrindo assim um caminho promissor para o desenvolvimento de terapias alvo (Moir, 2016).

Compreender a trajetória dessa evolução terapêutica é fundamental para a prática clínica atual e futura (Harari et al., 2018). Esta revisão objetiva analisar criticamente essa evolução, contrastando as estratégias históricas de manipulação hormonal com a terapia moderna direcionada à inibição da via *mTOR*, elucidando a transição para o padrão de tratamento atual. A pergunta de pesquisa que norteia este estudo é: como o manejo terapêutico da LAM evoluiu ao longo do tempo e quais avanços na compreensão da doença e nas evidências clínicas justificaram a transição das abordagens hormonais para a terapia direcionada à via *mTOR* como padrão atual?

2. Metodologia

Realizou-se um estudo de natureza qualitativa em relação à discussão realizada (Pereira et al., 2018). Este estudo configura-se como sendo uma revisão narrativa com análise crítica da literatura (Rother, 2007), focada na evolução histórica e científica do tratamento da Linfangioleiomiomatose (LAM). A metodologia adotada visou sintetizar e avaliar o conhecimento publicado sobre as abordagens terapêuticas, desde as hipóteses hormonais iniciais até a implementação da terapia alvo com inibidores da via *mTOR* (Hammes & Krymskaya, 2013). Foi realizada uma busca sistemática e abrangente por publicações científicas nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Scopus. A estratégia de busca combinou descritores controlados (MeSH e DeCS) e palavras-chave livres relevantes (em inglês e português), incluindo termos como "Lymphangioleiomyomatosis", "LAM", "treatment", "hormonal therapy", "anti-estrogen therapy", "*mTOR* inhibitors", "sirolimus", "everolimus", "pathogenesis", entre outros, utilizando operadores booleanos apropriados. Priorizou-se a inclusão de artigos publicados majoritariamente nos últimos 10 anos (janeiro de 2015 a março de 2025), para assegurar a atualidade das informações e discussões (Gibbons et al., 2023; Kundu & Holz, 2023). Contudo, artigos seminais anteriores a este período, essenciais para a compreensão do contexto histórico, fisiopatológico ou que reportaram resultados de ensaios clínicos pivotais (como o MILES - McCormack et al., 2011), foram também incorporados para garantir a profundidade necessária à análise evolutiva (ex: Carsillo et al., 2000; Crino et al., 2006; Wahedna et al., 1994; Torres et al., 1995).

Os critérios de inclusão abrangeram: estudos que investigaram o tratamento ou manejo da LAM em humanos; artigos que avaliaram ou discutissem terapias hormonais/antiestrogênicas e/ou inibidores da via *mTOR* (Wang et al., 2020; Lu et al., 2017); tipos de estudo como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais relevantes, séries de casos significativas, revisões sistemáticas, diretrizes de prática clínica e revisões narrativas (Harari et al., 2018; Moir, 2016; Taveira-DaSilva & Moss, 2014); publicações nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram excluídos estudos exclusivamente pré-clínicos (in vitro/animais) sem discussão de correlação clínica direta (exceto aqueles fundamentais para o racional, como El-Hashemite et al., 2005), editoriais, cartas ou resumos sem dados substanciais, e artigos sobre diagnóstico ou outras condições não pertinentes ao tratamento da LAM.

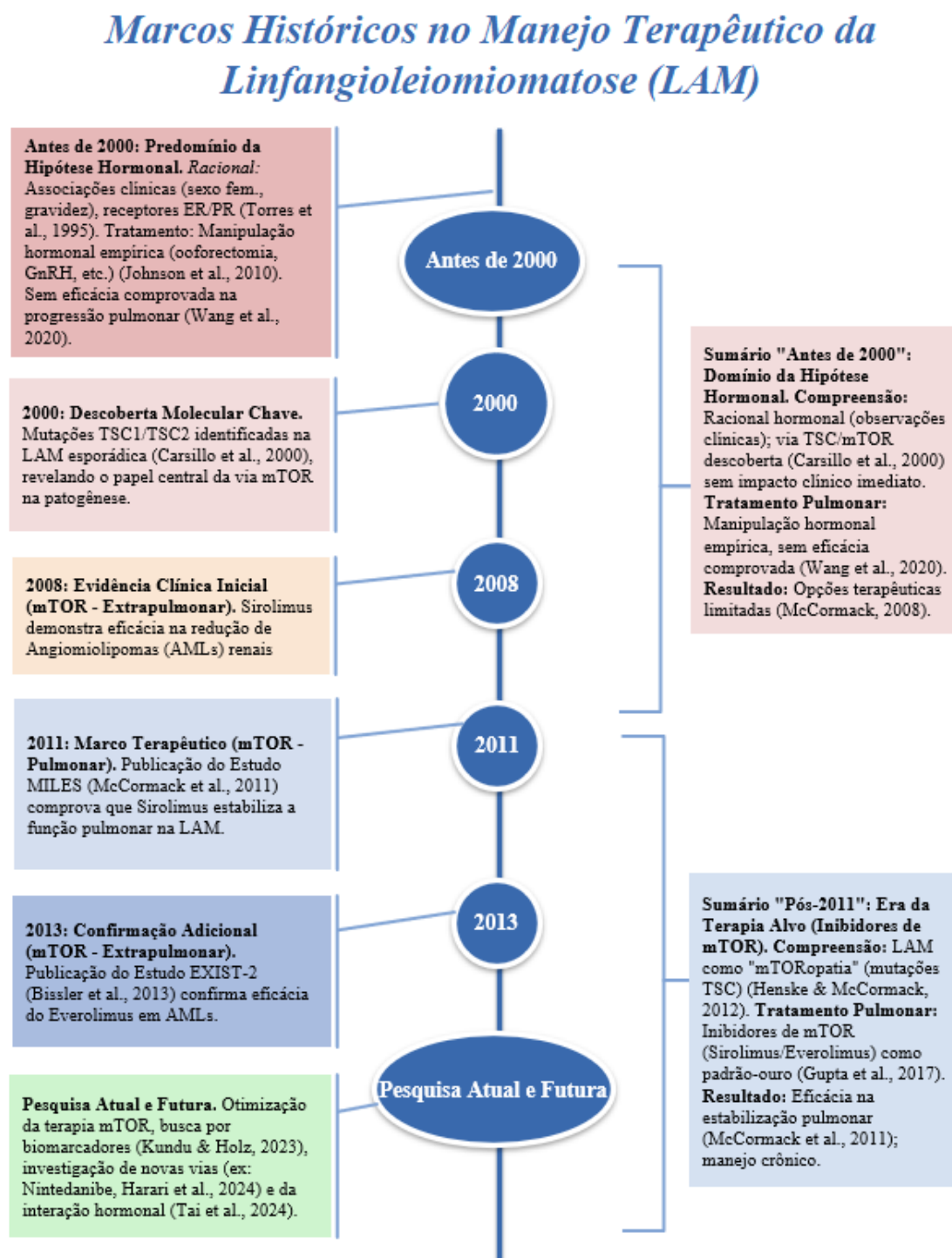
A seleção dos artigos ocorreu em duas fases: triagem inicial por títulos e resumos, seguida pela avaliação do texto completo dos artigos pré-selecionados. As informações relevantes sobre a base racional, eficácia, segurança das terapias (Courtwright et al., 2017), e a cronologia da evolução do tratamento foram extraídas e organizadas tematicamente. A síntese dos dados envolveu uma análise crítica e comparativa das diferentes estratégias terapêuticas. Esta análise considerou a força das evidências que sustentaram a transição para o paradigma atual, levando em conta aspectos como o desenho dos estudos (por exemplo, ensaios clínicos randomizados [McCormack et al., 2011; Bissler et al., 2013] versus relatos de caso ou séries não controladas [Torres et al., 1995]), a consistência dos achados na literatura (Wang et al., 2020) e a relevância clínica dos resultados apresentados (Argula et al., 2016; Takada et al., 2016; Cottin et al., 2025). Esta revisão fundamentou-se na análise de aproximadamente 50-60 publicações científicas relevantes. Conforme a Resolução CNS nº 510/2016, por se tratar de uma

revisão de literatura que utiliza fontes secundárias de dados publicamente disponíveis, este estudo dispensou submissão e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3. Resultados e Discussão

Esta seção detalha a evolução histórica e científica do manejo da LAM, desde as primeiras hipóteses até as terapias atuais (Moir, 2016; Prizant & Hammes, 2016). A Figura 1 ilustra os principais marcos dessa trajetória temporal.

Figura 1 – Marcos Históricos no Manejo Terapêutico da Linfangioleiomiomatose.



Fonte Elaborado pelos Autores (2025).

Como visualizado na Figura 1, a trajetória do tratamento da LAM pode ser dividida em uma era inicial dominada pela hipótese hormonal (Torres et al., 1995), seguida por descobertas moleculares cruciais por volta do ano 2000 (Carsillo et al., 2000), e culminando na era da terapia alvo a partir da validação clínica dos inibidores de *mTOR* em 2011 (McCormack et al., 2011), que representa a mudança de paradigma central abordada nesta revisão.

3.1 A Hipótese Hormonal e as Primeiras Tentativas Terapêuticas

A observação de que a LAM afeta quase exclusivamente mulheres em idade reprodutiva e pode piorar com a gravidez ou uso de estrogênios (Shen et al., 1987), juntamente com a detecção de receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR) em células LAM (Otori et al., 1991; Torres et al., 1995), formou a base da hipótese hormonal (McCormack, 2008; Prizant & Hammes, 2016). Estudos pré-clínicos adicionaram suporte, demonstrando que o estrogênio poderia promover o crescimento e a sobrevivência de células TSC2-nulas (El-Hashemite et al., 2005; Yu et al., 2004; Yu et al., 2009). Consequentemente, as primeiras tentativas terapêuticas focaram na manipulação hormonal, incluindo ooforectomia, uso de análogos de GnRH, tamoxifeno (um SERM) e progestinas (Eliasson et al., 1989; Johnson et al., 2010).

No entanto, a literatura que reporta essas intervenções consiste quase inteiramente em relatos de casos isolados ou pequenas séries não controladas, com resultados sobre a função pulmonar marcadamente inconsistentes e, em muitos casos, decepcionantes, além dos significativos efeitos adversos da menopausa induzida (Johnson et al., 2010; McCormack, 2008; Wang et al., 2020). Um estudo caso-controle nacional no Reino Unido não encontrou associação entre o uso de contraceptivos orais e o desenvolvimento de LAM (Wahedna et al., 1994), questionando uma ligação causal direta simples. Um ensaio clínico randomizado com letrozol, um inibidor da aromatase, em mulheres na pós-menopausa com LAM foi subdimensionado, não permitindo conclusões definitivas sobre a eficácia, embora o tratamento tenha sido bem tolerado (Lu et al., 2017).

Em suma, apesar de um racional biológico persistente e ainda em investigação (Tai et al., 2024; Hammes & Krymskaya, 2013; Gibbons et al., 2023), a manipulação hormonal falhou em prover uma solução terapêutica consistentemente eficaz para a LAM pulmonar (Wang et al., 2020). Nenhuma estratégia antiestrogênica clássica demonstrou, em estudos bem controlados, a capacidade de alterar o curso progressivo da perda de função pulmonar (Gupta et al., 2017; Johnson et al., 2010; McCormack, 2008; Lu et al., 2017). Pesquisas recentes continuam a desvendar a complexa interação entre sinalização estrogênica e as vias de crescimento celular na LAM, incluindo crosstalk com a via *mTOR* e o microambiente imune (Minor et al., 2023), sugerindo mecanismos mais intrincados que podem explicar parcialmente a resposta limitada às terapias hormonais clássicas que focavam apenas no bloqueio ou supressão estrogênica (Tai et al., 2024; Gibbons et al., 2023). Esta evidente lacuna entre a hipótese hormonal inicial e os resultados clínicos impulsionou decisivamente a investigação de vias moleculares alternativas, como a via *mTOR*, para compreender e tratar a LAM (Krymskaya & McCormack, 2017). A única recomendação hormonal que permanece nas diretrizes atuais é a de evitar estrogênios exógenos (Baldi et al., 2025; Gupta et al., 2017).

3.2 A Revolução Molecular: O Papel Central da Via TSC/*mTOR*

Uma mudança fundamental na compreensão da LAM ocorreu com a identificação de mutações inativadoras de perda de função nos genes supressores de tumor TSC1 ou, mais comumente, TSC2 como a causa genética subjacente da doença, tanto na forma esporádica quanto na associada ao Complexo Esclerose Tuberosa (TSC) (Carsillo et al., 2000; Crino et al., 2006; Northrup et al., 2024; Hammes & Krymskaya, 2013). O complexo proteico funcional TSC1/TSC2 (hamartina/tuberina) atua como um freio crítico na via de sinalização do mechanistic target of rapamycin complex 1 (*mTORC1*), um importante regulador do anabolismo celular (Guertin & Sabatini, 2007; Krymskaya & McCormack, 2017). A perda da função supressora do complexo TSC leva à ativação constitutiva (independente de fatores de crescimento) do *mTORC1*, resultando em consequências celulares significativas que impulsionam a doença: aumento da síntese proteica, crescimento e proliferação

celular descontrolados, reprogramação metabólica favorecendo a glicólise (Warburg effect), estímulo à angiogênese e linfangiogênese, e alterações na autofagia (Henske & McCormack, 2012; Laplante & Sabatini, 2012; McCarthy et al., 2021; Moir, 2016).

Esta descoberta foi um divisor de águas (Krymskaya & McCormack, 2017). Primeiramente, forneceu um mecanismo molecular unificado para S-LAM e TSC-LAM (Kundu & Holz, 2023). Em segundo lugar, redefiniu a LAM não como uma doença primariamente hormonal, mas como uma neoplasia metastática de baixo grau, impulsionada por uma via de sinalização de crescimento desregulada (Henske & McCormack, 2012; Kundu & Holz, 2023; Gibbons et al., 2023). Crucialmente, a identificação da hiperativação do *mTORC1* como evento essencial revelou um 'calcanhar de Aquiles' molecular, apontando diretamente para esta via como o alvo terapêutico mais racional e promissor (Hammes & Krymskaya, 2013). A compreensão de que a LAM era, em sua essência, uma "*mTOR*opatia" – uma doença causada pela disfunção da via *mTOR* – direcionou de forma inequívoca o desenvolvimento das terapias alvo que revolucionariam seu tratamento (Prizant & Hammes, 2016; Moir, 2016).

3.3 A Era da Terapia Alvo: Eficácia Comprovada dos Inibidores de *mTOR*

A identificação da via *mTOR* como alvo terapêutico central na LAM levou rapidamente à investigação clínica de seus inibidores, primariamente o sirolimo (rapamicina) e seu análogo everolimo (Taveira-DaSilva & Moss, 2014). O ensaio clínico MILES (McCormack et al., 2011), publicado em 2011, representou um marco fundamental. Neste estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o sirolimo demonstrou, pela primeira vez, a capacidade de modificar favoravelmente o curso da doença pulmonar: ele estabilizou a função pulmonar, resultando em uma taxa de declínio do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) significativamente menor em comparação ao grupo placebo durante o período de tratamento de 12 meses. Além disso, o tratamento com sirolimo foi associado à melhora em parâmetros de qualidade de vida e capacidade funcional, e à redução dos níveis séricos do biomarcador VEGF-D (McCormack et al., 2011; Young et al., 2013). Dados de TC quantitativa do estudo MILES sugeriram que o sirolimo atenua o aprisionamento aéreo progressivo, consistente com um efeito benéfico sobre a obstrução do fluxo aéreo (Argula et al., 2016). Estudos subsequentes confirmaram a segurança e eficácia do sirolimo a longo prazo em diferentes populações, incluindo pacientes asiáticas (Yao et al., 2014; Takada et al., 2016; Cai et al., 2021; Cottin et al., 2025).

A eficácia dos inibidores de *mTOR* não se limitou ao pulmão; eles também se provaram valiosos no tratamento de manifestações extrapulmonares importantes, como os angiomiolipomas renais (AMLs), comuns na TSC e LAM (Bissler et al., 2008; Vaggers et al., 2020). O estudo EXIST-2 (Bissler et al., 2013), um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, demonstrou que o everolimo reduziu significativamente o volume dos AMLs em pacientes com TSC ou LAM esporádica. Dados de extensão deste estudo confirmaram a eficácia sustentada e o perfil de segurança gerenciável do everolimo a longo prazo (Bissler et al., 2016).

Embora um ensaio clínico randomizado de Fase III específico para LAM pulmonar, nos moldes do MILES, não tenha sido realizado para o everolimo, sua comprovada eficácia nos AMLs (uma manifestação da mesma via *mTOR* desregulada), seu mecanismo de ação similar e dados de um estudo de Fase II (Goldberg et al., 2015) o estabelecem como uma alternativa terapêutica aceita ao sirolimo (Baldi et al., 2025; McCarthy et al., 2021; Wang et al., 2020). A escolha entre os agentes pode depender da indicação primária (doença pulmonar vs. AMLs), do perfil de tolerabilidade individual (Courtwright et al., 2017) ou das formulações disponíveis. É importante notar que a descontinuação do tratamento com everolimo pode levar ao crescimento rebote dos AMLs, embora geralmente não excedendo o volume inicial (Bissler et al., 2018).

Fundamentalmente, os inibidores de *mTOR* atuam bloqueando a atividade de *mTORC1*, o que atenua a proliferação e o crescimento das células LAM (Laplante & Sabatini, 2012; Hammes & Krymskaya, 2013). Eles representam, portanto, a

primeira e única classe de medicamentos com comprovação robusta de modificar o curso natural da doença pulmonar na LAM (Wang et al., 2020; Harari et al., 2018).

O Quadro 1 resume as principais diferenças entre as abordagens hormonais históricas e a terapia alvo com inibidores de *mTOR*.

Quadro 1 - Diferenças entre as abordagens hormonais históricas e a terapia alvo com inibidores de *mTOR*.

Característica	Manipulação Hormonal	Inibidores da Via <i>mTOR</i>
Racional Principal	Dependência estrogênica (ligação epidemiológica [Torres et al., 1995], receptores ER/PR [Ohuri et al., 1991]) (McCormack, 2008; Prizant & Hammes, 2016)	Inibição da via <i>mTORC1</i> hiperativada devido a mutações TSC1/TSC2 (Carsillo et al., 2000; Crino et al., 2006; Guertin & Sabatini, 2007; Henske & McCormack, 2012; Laplante & Sabatini, 2012; McCarthy et al., 2021; Krymskaya & McCormack, 2017)
Exemplos	Ooforectomia, Análogos GnRH, Tamoxifeno, Inibidores Aromatase (Eliasson et al., 1989; McCormack, 2008; Taveira-DaSilva & Moss, 2016; Lu et al., 2017)	Sirolimo, Everolimo (McCormack et al., 2011; Bissler et al., 2013; Goldberg et al., 2015)
Nível de Evidência (Pulmonar)	Baixo (relatos de caso, séries não controladas [Torres et al., 1995], estudos caso-controle negativos [Wahedna et al., 1994], ensaios clínicos subdimensionados [Lu et al., 2017]) (Gupta et al., 2017; Johnson et al., 2010; McCormack, 2008; Taveira-DaSilva & Moss, 2016; Wang et al., 2020)	Alto (Ensaio clínico randomizado controlado - MILES [McCormack et al., 2011], estudos de Fase II [Goldberg et al., 2015], estudos de longo prazo [Yao et al., 2014; Takada et al., 2016; Cai et al., 2021; Cottin et al., 2025])
Eficácia Comprovada (Função Pulmonar)	Não comprovada para alterar a progressão da doença (Gupta et al., 2017; Johnson et al., 2010; McCormack, 2008; Tai et al., 2024; Taveira-DaSilva & Moss, 2016; Lu et al., 2017; Wang et al., 2020)	Sim, estabiliza a função pulmonar e reduz a taxa de declínio do VEF1 (McCormack et al., 2011; Goldberg et al., 2015; Argula et al., 2016; Wang et al., 2020)
Papel Atual (Doença Pulmonar)	Histórico / Não recomendado (Wang et al., 2020). Evitar estrogênios exógenos é a única recomendação hormonal (Baldi et al., 2025; Gupta et al., 2017).	Padrão-ouro / 1ª Linha para pacientes com doença significativa ou progressiva (Baldi et al., 2025; Franciosi et al., 2025; Gupta et al., 2017; Harari et al., 2018)

Fonte: Elaborado pelos Autores (2025).

Conforme detalhado no Quadro 1, a análise comparativa ressalta a disparidade fundamental entre as estratégias terapêuticas para a LAM pulmonar. Fica evidente que, enquanto a manipulação hormonal se baseava em um racional indireto e carecia de evidências robustas de eficácia sobre a progressão da doença (Wang et al., 2020), a terapia direcionada aos inibidores de *mTOR* atua sobre o mecanismo patogênico central da doença (Krymskaya & McCormack, 2017), com benefícios clínicos significativos comprovados por estudos de alta qualidade (McCormack et al., 2011; Goldberg et al., 2015). Essa diferença substancial na base de evidências e nos resultados observados fundamenta a transição para o paradigma atual e o status dos inibidores de *mTOR* como padrão-ouro no tratamento de pacientes elegíveis (Harari et al., 2018; Gupta et al., 2017).

3.4 Mudança de Paradigma e Prática Atual

As evidências robustas de eficácia dos inibidores de *mTOR* (McCormack et al., 2011; Goldberg et al., 2015; Wang et al., 2020), contrastando com a ausência de comprovação de benefício das terapias hormonais para a doença pulmonar (Lu et al., 2017; Johnson et al., 2010), solidificaram uma inequívoca mudança de paradigma no manejo da LAM (Harari et al., 2018).

As principais diretrizes de sociedades internacionais (ATS/JRS - Gupta et al., 2017) e nacionais (como as da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT - Baldi et al., 2025), bem como revisões clínicas recentes sobre o manejo de Doenças Pulmonares Císticas Difusas (Franciosi et al., 2025), recomendam o sirolimo, ou o everolimo como

alternativa, como tratamento farmacológico de primeira linha para pacientes com LAM que apresentam comprometimento funcional pulmonar significativo (tipicamente VEF1 < 70-80% do previsto) ou declínio funcional progressivo documentado.

Além da indicação pulmonar, a terapia é recomendada para o manejo de angiomiolipomas (AMLs) renais grandes (>3-4 cm), sintomáticos ou em crescimento (Bissler et al., 2013; Bissler et al., 2016; Vaggers et al., 2020), e para o controle de efusões quilosas recorrentes ou problemáticas (Baldi et al., 2025; Franciosi et al., 2025; Gupta et al., 2017; Taveira-DaSilva et al., 2011). Essa abordagem direcionada à via molecular central da doença transformou a perspectiva da LAM, convertendo-a, para muitas pacientes, de uma condição com progressão frequentemente rápida para uma doença crônica potencialmente manejável (McCarthy et al., 2021; Taveira-DaSilva & Moss, 2014; Cottin et al., 2025).

O manejo clínico atual, idealmente conduzido em centros de referência com abordagem multidisciplinar (Harari et al., 2018), envolve a seleção criteriosa de pacientes para o início da terapia (baseada em parâmetros funcionais, taxa de declínio, sintomas e manifestações sistêmicas), a monitorização de níveis séricos (especialmente para sirolimus) para otimizar a dose, e o gerenciamento ativo dos potenciais efeitos colaterais (Takada et al., 2016; Courtwright et al., 2017). A decisão terapêutica, incluindo a escolha do agente e o momento de início, deve ser individualizada, considerando que o tratamento é supressivo e não curativo, com risco de rebote após a descontinuação (McCormack et al., 2011; Bissler et al., 2018).

A transição das abordagens hormonais, agora consideradas ineficazes (Wang et al., 2020) e relegadas a um papel histórico no controle da doença pulmonar, para a terapia alvo com inibidores de *mTOR* é, portanto, completa e solidamente embasada nas evidências científicas atuais (Gupta et al., 2017; Harari et al., 2018).

4. Considerações Finais

A evolução do manejo terapêutico da Linfangioleiomiomatose (LAM), conforme analisada nesta revisão, representa uma jornada marcante na medicina moderna, ilustrando o poder da pesquisa translacional em transformar o prognóstico de uma doença rara (Krymskaya & McCormack, 2017). A trajetória partiu de abordagens baseadas na hipótese de dependência hormonal (Torres et al., 1995; Prizant & Hammes, 2016), que se mostraram insuficientes para alterar o curso da doença pulmonar (McCormack, 2008; Taveira-DaSilva & Moss, 2016; Gupta et al., 2017; Wang et al., 2020), culminando em um profundo entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes. A identificação da hiperativação da via *mTOR*, consequente a mutações nos genes TSC1 ou TSC2, foi o ponto de inflexão decisivo (Carsillo et al., 2000; Crino et al., 2006; Hammes & Krymskaya, 2013). Esta descoberta não apenas elucidou a patogênese da LAM (Kundu & Holz, 2023), mas, crucialmente, abriu caminho para o desenvolvimento de terapias alvo (Moir, 2016). O advento dos inibidores de *mTOR*, sirolimo e everolimus, comprovados em ensaios clínicos robustos (McCormack et al., 2011; Goldberg et al., 2015; Bissler et al., 2013) e confirmados em estudos de longo prazo e de mundo real (Yao et al., 2014; Takada et al., 2016; Bissler et al., 2016; Cottin et al., 2025), revolucionou o tratamento.

Esta revisão cumpriu seu objetivo ao analisar criticamente essa transição histórica e científica, contrastando as limitações das estratégias hormonais (Wahedna et al., 1994; Lu et al., 2017) com a eficácia da inibição direcionada da via *mTOR* (Wang et al., 2020). Fica claro que os inibidores de *mTOR* se estabeleceram como o padrão-ouro no tratamento da LAM para pacientes com doença significativa ou progressiva, um fato refletido nas diretrizes clínicas atuais (Baldi et al., 2025; Franciosi et al., 2025; Gupta et al., 2017). Este avanço representa um triunfo da medicina de precisão (Harari et al., 2018).

Contudo, apesar do progresso notável, a jornada não está completa (Krymskaya & McCormack, 2017). Desafios importantes persistem e direcionam a pesquisa futura. A necessidade de terapia contínua com inibidores de *mTOR* para manter o benefício (Bissler et al., 2018) e o manejo de efeitos colaterais (Courtwright et al., 2017; Takada et al., 2016) motivam a busca por estratégias de otimização de dose e terapias combinadas (Taveira-DaSilva & Moss, 2014). A busca por novos alvos terapêuticos é ativa, explorando vias alternativas ou complementares (Moir, 2016), como demonstrado pela investigação

recente do nintedanibe na LAM (Harari et al., 2024). Além disso, a identificação de biomarcadores robustos para diagnóstico precoce, prognóstico e predição de resposta ao tratamento é uma prioridade, com pesquisas em 'ômicas' oferecendo novas ferramentas para essa busca (Huang et al., 2024; Zhang et al., 2024; Kundu & Holz, 2023). Mesmo a complexa interação hormonal e imune, embora não seja um alvo primário de tratamento atualmente, continua sob investigação para um entendimento mais completo da doença e seu microambiente (Tai et al., 2024; Minor et al., 2023; Gibbons et al., 2023). A história da LAM continua a ser um modelo inspirador de como a pesquisa translacional pode impactar doenças raras (Krymskaya & McCormack, 2017).

Referências

- Argula, R. G., Kokosi, M., Lo, P., Kim, H. J., Ravenel, J. G., Meyer, C., Goldin, J., Lee, H.-S., Strange, C., & McCormack, F. X. (2016). A novel quantitative computed tomographic analysis suggests how sirolimus stabilizes progressive air trapping in lymphangioleiomyomatosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(3), 342–349. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-631OC>
- Baldi, B. G., Feitosa, P. H. R., Rubin, A. S., Amaral, A. F., Freitas, C. S. G., Costa, C. H. da, Mancuzo, E. V., Nascimento, E. C. T. do, Araujo, M. S., Rocha, M. J. J., Oliveira, M. R. de, Galvão, T. S., Torres, P. P. T. e S., Carvalho, C. R. R., ... [verificar regra APA 7ª para lista completa >20 autores]. (2025). Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of lymphangioleiomyomatosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 51(1), e20240378. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20240378>
- Baldi, B. G., Freitas, C. S., Araujo, M. S., Dias, O. M., Pereira, D. A., Pimenta, S. P., Kairalla, R. A., & Carvalho, C. R. R. (2014). Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, 31(2), 129–135.
- Bissler, J. J., Kingswood, J. C., Radzikowska, E., Zonnenberg, B. A., Frost, M., Belousova, E., Sauter, M., Nonomura, N., Brakemeier, S., de Vries, P. J., Berkowitz, N., Miao, S., Segal, S., Peyrard, S., & Budde, K. (2016). Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: Extension of a randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(1), 111–119. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv249>
- Bissler, J. J., Kingswood, J. C., Radzikowska, E., Zonnenberg, B. A., Frost, M., Belousova, E., Sauter, M., Nonomura, N., Brakemeier, S., de Vries, P. J., Whittemore, V. H., Chen, D., Sahmoud, T., Shah, G., Lms, G., & Budde, K. (2013). Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 381(9869), 817–824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X)
- Bissler, J. J., McCormack, F. X., Young, L. R., Elwing, J. M., Chuck, G., Leonard, J. M., Schmithorst, V. J., Laor, T., Brody, A. S., Bean, J., Salisbury, S., & Franz, D. N. (2008). Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *New England Journal of Medicine*, 358(2), 140–151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564>
- Bissler, J. J., Nonomura, N., Budde, K., Zonnenberg, B. A., Fischereder, M., Voi, M., Louveau, A.-L., Herbst, F., Bebin, E. M., Curatolo, P., Zonta, A., & Belousova, E. (2018). Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PLoS ONE*, 13(9), e0201005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201005>
- Cai, X., Zhang, L., Xu, W., Zhang, J., Tian, X., Gu, S., ... & Xu, K. F. (2021). Long-term efficacy and safety of sirolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: A pooled analysis of 638 patients in China. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01776-7>
- Carsillo, T., Astrinidis, A., & Henske, E. P. (2000). Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), 6085–6090. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.11.6085>
- Cottin, V., Cases, A., Bourdin, V., Reynaud-Gaubert, M., Hirschi, S., Kerjouan, M., Diesler, R., Chardès, B., Fiévez, S., Assi, N., Schmidt, A., Denis, H., Wémeau-Stervinou, L., & Uzunhan, Y. (2025). Characteristics and outcomes of patients with LAM receiving sirolimus in France based on real-life data. *Frontiers in Medicine*, 11, 1494713. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1494713>
- Courtwright, A. M., Goldberg, H. J., Henske, E. P., & El-Chemaly, S. (2017). The effect of mTOR inhibitors on respiratory infections in lymphangioleiomyomatosis. *European Respiratory Review*, 26(143), 160004. <https://doi.org/10.1183/16000617.0004-2016>
- Crino, P. B., Nathanson, K. L., & Henske, E. P. (2006). The tuberous sclerosis complex. *New England Journal of Medicine*, 355(13), 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMra055323>
- El-Hashemite, N., Walker, V., & Kwiatkowski, D. J. (2005). Estrogen enhances whereas tamoxifen retards development of Tsc mouse liver hemangioma: A tumor related to renal angiomyolipoma and pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Research*, 65(6), 2474–2481. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3840>
- Eliasson, A. H., Phillips, Y. Y., & Tenholder, M. F. (1989). Treatment of lymphangioleiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest*, 96(6), 1352–1355. <https://doi.org/10.1378/chest.96.6.1352>
- Franciosi, A. N., Gupta, N., Murphy, D. J., Wikenheiser-Brokamp, K. A., & McCarthy, C. (2025). Diffuse cystic lung disease: A clinical guide to recognition and management. *Chest*, 167(2), 529–547. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.08.008>

- Gibbons, E., Minor, B. M. N., & Hammes, S. R. (2023). Lymphangioleiomyomatosis: Where endocrinology, immunology and tumor biology meet. *Endocrine-Related Cancer*, 30(9), e230102. <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0102>
- Goldberg, H. J., Harari, S., Cottin, V., Rosas, I. O., Peters, E., Biswal, S., Cheng, Y., Khindri, S., Kovarik, J. M., Ma, S., McCormack, F. X., & Henske, E. P. (2015). Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: A phase II study. *European Respiratory Journal*, 46(3), 783–794. <https://doi.org/10.1183/09031936.00210714>
- Guertin, D. A., & Sabatini, D. M. (2007). Defining the role of *mTOR* in cancer. *Cancer Cell*, 12(1), 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.05.008>
- 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>
- Hammes, S. R., & Krymskaya, V. P. (2013). Targeted approaches toward understanding and treating pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hormones and Cancer*, 4(2), 70–77. <https://doi.org/10.1007/s12672-012-0128-4>
- Harari, S., Elia, D., Caminati, A., Geginat, J., Luisi, F., Pelosi, G., Specchia, C., Torre, O., Trevisan, R., Vasco, C., Zompatori, M., & Cassandro, R. (2024). Nintedanib for patients with lymphangioleiomyomatosis: A phase 2, open-label, single-arm study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 12(12), 967–974. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00217-0)
- Harari, S., Spagnolo, P., Cocconcelli, E., Luisi, F., & Cottin, V. (2018). Recent advances in the pathobiology and clinical management of lymphangioleiomyomatosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 24(5), 469–476. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000502>
- Henske, E. P., & McCormack, F. X. (2012). Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *Journal of Clinical Investigation*, 122(11), 3807–3816. <https://doi.org/10.1172/JCI58709>
- Huang, L., Xiao, Y., Yang, L., & Ren, S. (2024). The development for emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 445. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03455-9>
- Johnson, S. R., Cordier, J. F., Lazor, R., Cottin, V., Costabel, U., Harari, S., Reynaud-Gaubert, M., Boehler, A., Brauner, M., Popper, H., Bonetti, F., Kingswood, C., & Review Panel of the ERS LAM Task Force. (2010). European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *European Respiratory Journal*, 35(1), 14–26. <https://doi.org/10.1183/09031936.00076209>
- Krymskaya, V. P., & McCormack, F. X. (2017). Lymphangioleiomyomatosis: A monogenic model of malignancy. *Annual Review of Medicine*, 68, 69–83. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104245>
- Kundu, N., & Holz, M. K. (2023). Lymphangioleiomyomatosis: A metastatic lung disease. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 324(2), C320–C326. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00202.2022>
- Laplane, M., & Sabatini, D. M. (2012). *mTOR* signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274–293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>
- Lu, C., Lee, H.-S., Pappas, G. P., Dilling, D. F., Burger, C. D., Shifren, A., Veeraraghavan, S., Chapman, J. T., Parambil, J., Ruoss, S. J., Young, L. R., Hammes, S. R., Kopras, E. J., Roads, T., Krischer, J. P., & McCormack, F. X. (2017). A phase II clinical trial of an aromatase inhibitor for postmenopausal women with lymphangioleiomyomatosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(6), 919–928. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201610-824OC>
- McCarthy, C., Gupta, N., Johnson, S. R., Yu, J. J., & McCormack, F. X. (2021). Lymphangioleiomyomatosis: Pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(11), 1313–1327. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00228-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00228-9)
- McCormack, F. X. (2008). Lymphangioleiomyomatosis: A clinical update. *Chest*, 133(2), 507–516. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0898>
- McCormack, F. X., Inoue, Y., Moss, J., Singer, L. G., Strange, C., Nakata, K., Barker, A. F., Chapman, J. T., Brantly, M. L., Stocks, J. M., Brown, K. K., Lynch, J. P., III, Goldberg, H. J., Young, L. R., Kinder, B. W., Downey, G. P., Sullivan, E. J., Colby, T. V., McKay, R. T., Cohen, M. M., ... MILES Trial Group. (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *New England Journal of Medicine*, 364(17), 1595–1606. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100391>
- Minor, B. M. N., LeMoine, D., Seger, C., Gibbons, E., Koudouovoh, J., Taya, M., Kurtz, D., Xu, Y., & Hammes, S. R. (2023). Estradiol augments tumor-induced neutrophil production to promote tumor cell actions in lymphangioleiomyomatosis models. *Endocrinology*, 164(6), bqad061. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad061>
- Moir, L. M. (2016). Lymphangioleiomyomatosis: Current understanding and potential treatments. *Pharmacology & Therapeutics*, 158, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.008>
- Northrup, H., Koenig, M. K., Pearson, D. A., & Au, K. S. (2024). Tuberous sclerosis complex. In M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
- Otori, N. P., Yousem, S. A., Sonmez-Alpan, E., & Colby, T. V. (1991). Estrogen and progesterone receptors in lymphangioleiomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. *American Journal of Clinical Pathology*, 96(4), 529–535.
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM. (Referência adicionada)
- Prizant, H., & Hammes, S. R. (2016). Minireview: Lymphangioleiomyomatosis (LAM): The "other" steroid-sensitive cancer. *Endocrinology*, 157(9), 3374–3383. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1395>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa [Systematic review X narrative review]. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>

- Shen, A., Iseman, M. D., Waldron, J. A., & King, T. E. (1987). Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest*, 91(5), 782–785.
- Tai, J., Liu, S., Yan, X., Huang, L., Pan, Y., Huang, H., Zhao, Z., Xu, B., & Liu, J. (2024). Novel developments in the study of estrogen in the pathogenesis and therapeutic intervention of lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 236. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03239-1>
- Takada, T., Mikami, A., Kitamura, N., Seyama, K., Inoue, Y., Nagai, K., Suzuki, M., Moriyama, H., Akasaka, K., Tazawa, R., Hirai, T., Mishima, M., Hayashida, M., Hirose, M., Sugimoto, C., Arai, T., Hattori, N., Watanabe, K., Tamada, T., ... Nakata, K. (2016). Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioleiomyomatosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(11), 1912–1922. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-335OC>
- Taveira-DaSilva, A. M., Hathaway, O., Stylianou, M., & Moss, J. (2011). Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Annals of Internal Medicine*, 154(12), 797–805, W-292–W-293.
- Taveira-DaSilva, A. M., & Moss, J. (2014). Management of lymphangioleiomyomatosis. *F1000Prime Reports*, 6, 116. <https://doi.org/10.12703/P6-116>
- 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>
- Torres, V. E., Björnsson, J., King, B. F., Kumar, R., Zincke, H., Edell, E. S., Wilson, T. O., Hattery, R. R., & Gomez, M. R. (1995). Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis and lymphangiomatous cysts in tuberous sclerosis complex. *Mayo Clinic Proceedings*, 70(7), 641–648. <https://doi.org/10.4065/70.7.641>
- Vaggers, S., Rice, P., Somani, B. K., Veeratterapillay, R., & Rai, B. P. (2020). Evidence-based protocol-led management of renal angiomyolipoma: A review of literature. *Turkish Journal of Urology*, 47(Suppl. 1), S9–S18. <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20343>
- Wahedna, I., Cooper, S., Williams, J., Paterson, I. C., Britton, J. R., & Tattersfield, A. E. (1994). Relation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: A national case control study. *Thorax*, 49(9), 910–914. <https://doi.org/10.1136/thx.49.9.910>
- Wang, Q., Luo, M., Xiang, B., Chen, S., & Ji, Y. (2020). The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respiratory Research*, 21(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1316-3>
- Yao, J., Taveira-DaSilva, A. M., Jones, A. M., Julien-Williams, P., Stylianou, M., & Moss, J. (2014). Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(11), 1273–1282.
- Young, L. R., Lee, H.-S., Inoue, Y., Moss, J., Singer, L. G., Strange, C., Nakata, K., Barker, A. F., Chapman, J. T., Brantly, M. L., ... MILES Trial Group. (2013). Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: A prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(6), 445–452. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70090-0)
- Yu, J., Astrinidis, A., Howard, S., & Henske, E. P. (2004). Estradiol and tamoxifen stimulate LAM-associated angiomyolipoma cell growth and activate both genomic and nongenomic signaling pathways. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 286(4), L694–L700. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00204.2003>
- Yu, J. J., Robb, V. A., Morrison, T. A., Ariazi, E. A., Karbowniczek, M., Astrinidis, A., Wang, C., Hernandez-Cuebas, L., Seeholzer, L. F., Nicolas, E., ... Henske, E. P. (2009). Estrogen promotes the survival and pulmonary metastasis of tuberin-null cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2635–2640. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810790106>
- Zhang, X., Liu, S., Yang, L., Cheng, C., Wang, H., Hu, D., Zhang, X., Zhang, M., Liu, Y., Tian, X., Zhang, H., & Xu, K. F. (2024). Omics research in lymphangioleiomyomatosis: Status and challenges. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 18(10), 805–814. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2403498>