

## Etiologi dan Patogenesis Limfangioleiomiomatosis

Yovita Harmiatun

Bagian Biologi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

### Abstrak

Limfangioleiomiomatosis (LAM) adalah penyakit progresif, yang menyerang perempuan pada usia produktif. Secara patologis, LAM ini ditandai oleh proliferasi abnormal sel yang menyerupai otot polos muda, yang tumbuh menyimpang di dalam paru, bronkus, jaringan parenkim, pembuluh limfe, dan pembuluh darah. Pertumbuhan sel LAM yang tidak terkendali mengarah pada kegagalan respirasi dan kematian. Lesi LAM dihasilkan oleh proliferasi sel yang mengalami mutasi pada salah satu dari gen *tuberous sclerosis complex* (TSC). LAM adalah penyakit yang jarang terjadi, dan seringkali didiagnosis sebagai asma, emfisema atau bronkitis. Penelitian baru-baru ini mengindikasikan bahwa sel LAM dapat bermigrasi ke berbagai organ, membentuk lesi baru, walaupun menunjukkan morfologi jinak. Diperkirakan jumlah penderita LAM di seluruh dunia sekitar 300.000 orang. Kemajuan yang telah dihasilkan saat ini adalah pemahaman yang lebih dalam mengenai patogenesis LAM. Telah diteliti tentang penyakit dan identifikasi target terapi, yang bertujuan untuk meniadakan proliferasi selular yang menyimpang yang karakteristik LAM.

Kata kunci: limfangioleiomiomatosis; penyakit paru progresif, proliferasi abnormal, sel serupa otot polos imatur

## The Etiology and Pathogenesis of Lymphangiomyomatosis

### Abstract

*LAM stands for lymphangiomyomatosis, is a progressive lung disease which affects women of all races. Usually the disease manifested during their reproductive age. Pathologically, it is characterized by the abnormal proliferation of immature smooth muscle-like cells that grow aberrantly in the lung, pulmonary airway, parenchyma, lymphatics, and blood vessels. The relentless growth of LAM cells leads to respiratory failure and death. LAM lesions are generated by the proliferation of LAM cells with mutations of one of the tuberous sclerosis complex (TSC) genes. LAM is a rare disease and often goes misdiagnosed as asthma, emphysema, and pulmonary bronchitis. Recent studies indicate that LAM cells can migrate or metastasize to form new lesions in multiple organs, although they show a morphologically benign appearance. Scientists estimate that there could be 300.000 LAM patients worldwide. Recent progress has been made in understanding more about pathogenesis of LAM, and facilitate the identification of potential therapeutic targets, aimed at abrogating the aberrant cellular proliferation characteristic of LAM.*

Keywords: *lymphangiomyomatosis; progressive lung disease; abnormal proliferation; immature smooth muscle-like cells.*

### Pendahuluan

Limfangioleiomiomatosis (LAM) adalah penyakit yang berhubungan dengan pembuluh limfe dan pembuluh darah. Leiomiomatosis menunjukkan terjadinya pembentukan bundel sel yang menyerupai otot polos. LAM merupakan penyakit paru progresif yang jarang ditemukan, menyerang perempuan pada usia produktif, dan

ditemukan pada semua ras. Penyakit itu ditandai oleh proliferasi abnormal sel yang menyerupai otot polos muda di dalam paru-paru. Pertumbuhan sel LAM yang menyimpang pada saluran pernapasan, parenkim, limfe, dan pembuluh darah paru menyebabkan kegagalan respirasi yang dapat berakhir dengan kematian. Diagnosis LAM sangat sulit ditegakkan, sebab gejala awal penyakit itu serupa dengan penyakit paru lain seperti asma,

emfisema, atau bronkitis pulmoner. Penderita LAM seringkali didiagnosis sebagai penderita penyakit asma, emfisema, atau bronkitis. Gejala LAM meliputi napas pendek, batuk, nyeri dada, dan kelelahan. Gejala yang diasosiasikan dengan LAM disebabkan oleh pertumbuhan ekksesif sel yang menyerupai otot polos di dinding saluran napas, pembuluh darah, dan pembuluh limfe.<sup>1</sup>

Dalam makalah ini akan dibahas tentang sel LAM, etiologi, dan patogenesis LAM. Pengungkapan patogenesis LAM merupakan langkah awal penting dalam upaya memberikan terapi yang tepat bagi penyakit yang bersangkutan.

### Sel Limfangioleiomiomatosis

Untuk memahami patogenesis LAM, diperlukan pemahaman yang mendalam tentang sifat sel atipikal yang spesifik LAM. Cornog dan Enterline<sup>2</sup> mendeskripsikan bahwa pada LAM, sel yang ada dalam paru penderita LAM mirip otot polos, tidak terdapat ciri keganasan, dan mungkin mempunyai asal genetik yang umum. Sel LAM menunjukkan hasil positif bila diwarnai dengan pewarnaan untuk penanda otot polos seperti  $\alpha$ -aktin, desmin, dan vimentin otot polos.<sup>1</sup> Menurut Bonetti *et al.*,<sup>3</sup> hal yang tidak biasa adalah bahwa LAM tidak hanya disebabkan oleh proliferasi satu tipe sel monoklonal saja, tetapi disebabkan oleh infiltrasi dan proliferasi sekelompok sel otot polos yang secara fenotipik heterogen, banyak di antaranya mempunyai ciri-ciri seperti miofibroblas dan epiteloid.

Sel LAM biasanya tidak reaktif terhadap antibodi monoklonal tikus HMB45. Antibodi tersebut bereaksi dengan suatu glikoprotein (gp100) yang dijumpai pada melanosit muda. Karena sering ditemukan variabilitas positifitas HMB45, maka cara tersebut tidak mutlak diperlukan untuk diagnosis LAM.<sup>3</sup> Relevansi hasil positifitas HMB45 dan antigennya (gp100) belum diteliti, namun keterkaitan terbalik telah dideskripsikan pada sel otot polos LAM yaitu uji *immunostaining* untuk HMB45 dan uji *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) petanda proliferasi sel.<sup>3,4</sup>

Sel otot polos berbentuk spindle, tipis, kurang reaktif terhadap HMB45, tetapi reaktif, dan positif terhadap PCNA. Sebaliknya sel otot polos yang menyerupai epitel (epithel ioid cell), lebih besar, lebih menunjukkan hasil positif dengan *immunostaining* untuk HMB45 dan hampir tidak bereaksi dengan PCNA.

Observasi itu telah mengarahkan jalan menuju hipotesis, bahwa sel LAM adalah populasi sel otot polos, yang pada suatu titik tertentu, waktu tertentu, dapat mencapai tahap diferensiasi yang berbeda-beda. Selanjutnya hal ini sangat beralasan untuk mempostulasikan bahwa setiap fenotip berkaitan dengan suatu fungsi spesifik sel, minimal dalam bentuk kapasitas proliferasinya. Keterkaitan antara fenotip sel dengan fungsinya tersebut dapat membantu menjelaskan faktor penyebab penyakit LAM, dan faktor yang mempengaruhi respons LAM yang berbeda-beda terhadap terapi dan hasilnya.<sup>3</sup>

### Etiologi LAM

Penyakit ini ditandai oleh sel yang serupa otot polos (sel otot polos abnormal) yang menginvasi jaringan paru. sehingga menyebabkan kerusakan pada bronkus, pembuluh darah, dan pembuluh limfe. Selanjutnya sel otot menghalangi aliran dalam pembuluh darah dan limfe dari dan ke paru, sehingga mencegah paru-paru memberikan oksigen ke seluruh tubuh. Sel otot dalam paru juga menghalangi aliran udara, memerangkap udara di dalam alveoli sehingga menyulitkan pengeluaran udara dari paru. Hal itu menyebabkan hancurnya jaringan paru dan terjadinya pembentukan kista-kista kecil berisi udara. Bila jumlah kista yang terbentuk bertambah, maka bentuk paru menyerupai sarang lebah madu. Pertumbuhan sel otot yang ekstensif di dalam paru-paru juga menyebabkan bocornya cairan ke dalam rongga dada (efusi pleural).<sup>1</sup>

Penelitian tentang peran mutasi somatik gen TSC2 pada LAM sporadik (pertumbuhan otot abnormal terjadi di sana-sini, jadi tidak seluruh paru terserang LAM) menyatakan bahwa sel pulmo normal mengalami mutasi spontan, dan menghasilkan proliferasi lokal yang menyimpang.<sup>5,6</sup>

Sel otot polos yang mengalami mutasi demikian ialah sel otot polos paru, terutama pada saluran napas dan sistem pembuluh darah dan sejumlah kecil sel otot polos pada interstisium paru. Berdasarkan observasi terhadap lesi LAM pada pembuluh darah, dibuat hipotesis yang berbunyi: sel LAM merupakan derivat otot polos pembuluh darah. Telah ditunjukkan empat fenotip otot polos yang terdapat di dalam aorta sapi dan bahwa setiap fenotip berkaitan dengan profil ekspresi gen spesifik.<sup>7</sup> Di dalam kultur, setiap fenotip sel otot polos mempunyai kapasitas proliferasi yang berbeda. Hal serupa juga terdapat pada LAM, fenotip sel otot polos yang berbeda juga ditemukan, masing-masing mengekspresikan petanda yang mengindikasikan fenotip yang berbeda dalam pertumbuhannya. Observasi paralel dengan metode biologi seluler pada otot polos LAM dan pembuluh darah telah mengarahkan pada hipotesis bahwa sel otot polos LAM mungkin merupakan derivat sel otot polos pembuluh darah yang berdiferensiasi menjadi suatu fenotip pengembara atau proliferasi yang unik, karena mutasi spontan<sup>3</sup>.

LAM adalah penyakit multisistem, jadi penelitian tidak terbatas pada jaringan paru saja, tetapi juga melibatkan kelenjar getah bening, ginjal, dan kolon. Observasi pada ginjal dan paru memperlihatkan mutasi identik pada lesi ginjal dan paru. Berdasarkan hal itu dikembangkan hipotesis bahwa sel LAM pulmo dapat berasal dari tempat yang jaraknya jauh. Sel LAM dapat bermigrasi atau metastasis ke berbagai organ, membentuk lesi baru, walaupun sel LAM tersebut menunjukkan morfologi jinak.<sup>8</sup> Tumor ginjal angiomiolipoma sering terjadi pada penderita LAM. Sekitar 40% perempuan penderita LAM diketahui menderita tumor ginjal jinak angiomiolipoma (AML).<sup>1,9</sup> Tumor tersebut mengandung elemen vaskular dan elemen otot polos yang secara histologis serupa dengan LAM pulmo dan juga imunoreaktif terhadap HMB45. AML yang terjadi pada LAM pulmo sporadik menggambarkan terjadinya mutasi identik gen TSC2, hal itu mengindikasikan bahwa AML dan LAM berkaitan secara genetik. Carbowiczek *et al*<sup>10</sup> mendemonstrasikan lima fenotip pembuluh darah

yang morfologinya berbeda pada pasien LAM. Empat diantara AML ginjal menunjukkan karakter neoplastik, mengindikasikan kecenderungan metastasis. Selain itu, kadang-kadang tumor leiomiomata uterus dapat metastasis ke paru, menghasilkan sindroma klinik yang mirip LAM.<sup>11</sup>

Strizeheva *et al*.<sup>6</sup> mengindikasikan terjadi lalu lintas sel antara fetus dan ibu selama kehamilan, dan jumlah sel atau DNA yang beredar dalam sirkulasi darah ibu rendah pada tahun-tahun sesudah melahirkan. Proses tersebut dikenal sebagai *microchimerism* yang banyak terjadi pada penyakit yang terutama ditemukan pada perempuan, misalnya penyakit autoimun. Hal itu juga dijumpai pada kondisi lain seperti pada pasien yang menerima transplantasi jaringan atau transfusi darah. Pada kondisi itu sumber sel *nonhost* berasal dari organ atau darah donor.<sup>12</sup> Dari hasil penelitian tentang LAM di berbagai negara, disimpulkan LAM menyerang 3-5 orang per 1 juta perempuan usia reproduktif. Diperkirakan di seluruh dunia terdapat penderita LAM sebanyak 250.000-300.000, (dikutip dari Sullivan.<sup>1</sup>)

### Patogenesis Limfangioleiomiomatosis

Cornog dan Enterline 2 menyatakan bahwa sel otot polos tersebut mempunyai asal genetik umum. LAM pulmoner secara histologis tidak berbeda dengan lesi pulmoner pada *tuberous sclerosis complex* (TSC), dan bahwa LAM mempunyai prevalensi sebesar 39% pada penderita TSC.<sup>2,1,13</sup> TSC dikarakterisasi oleh proliferasi *hamartomatous* pada otak, ginjal, kulit, jantung, dan paru, karena mutasi gen *germline* TSC1 atau TSC2. Gen TSC1 terletak pada kromosom 9q34 dan gen TSC2 terletak pada kromosom 16p13.<sup>6</sup> Kedua gen tersebut adalah gen supresor tumor, menyandi hamartin (TSC1) dan tuberin (TSC2).<sup>5,6</sup> Tumor yang berasosiasi dengan TSC telah kehilangan heterozigositasnya atau *loss of heterozygosity* (LOH). LOH gen TSC2 ditemukan pada AML dan kelenjar getah bening perempuan penderita LAM.<sup>14</sup> Analisis mutasi terhadap 41 *exon* menyandi gen TSC2 atau TSC1 pada pasien LAM menggambarkan terjadinya mutasi *germ*

*lines* gen TSC2 atau TSC1.<sup>15</sup> Selain itu, hasil analisis *microdissection* sel otot polos AML ginjal dan lesi LAM pulmo menggambarkan bahwa mutasi gen TSC2 pada sel otot polos ginjal dan pulmo, tidak dijumpai pada keadaan normal.<sup>5</sup> Hasil analisis *single strand conformation polymorphism* (SSCP) terhadap sel otot polos lesi AML ginjal dan LAM pulmoner sporadik menggambarkan spektrum mutasi gen TSC2 sel otot polos dijumpai di sekeliling jaringan ginjal dan paru normal.<sup>6</sup> Penelitian tersebut menyokong hipotesis bahwa LAM disebabkan oleh mutasi somatik pada gen TSC2 yang tidak selalu terdeteksi pada setiap pasien. Hal itu mungkin disebabkan beberapa faktor, keterbatasan SSCP pada deteksi mutasi, kontaminasi spesimen mikrodiseksi dengan sel pulmo lain, yang tidak mengekspresikan mutasi gen TSC2, atau barangkali karena inkonsistensi mutasi gen TSC2 pada sel LAM. Walaupun terdapat keterbatasan pada SSPC, namun ada bukti meyakinkan yaitu ada suatu asosiasi kuat antara mutasi gen TSC2 dan LAM sporadik.

Investigasi LAM pada tingkat selular terhambat karena tidak ada kesepakatan tentang konstituen sel LAM. Selain itu juga tidak tersedia hewan model untuk penyakit tersebut. Sel LAM bukanlah fenotip tunggal, tetapi memiliki banyak fenotip, dengan profil protein sel yang spesifik dan kapasitas proliferasi yang berbeda-beda. Penggunaan teknik mikrodiseksi untuk jaringan LAM hanya memungkinkan evaluasi terbatas, yaitu untuk satu tipe sel saja. Sekelompok sel yang diamati dengan teknik mikrodiseksi dapat memberikan gambaran yang sangat berbeda karena beberapa alasan: (1) sel yang dimikrodiseksi berasal dari lesi LAM yang lain pada pasien yang sama, (2) sel yang dimikrodiseksi berasal dari pasien yang lain, (3) kontaminasi oleh sel yang terletak tidak jauh, mempengaruhi gambaran stadium penyakit, dan (4) terapi hormonal dapat menghambat ekspresi genetik dan fenotip sel paru.<sup>6,7</sup>

Goncharova *et al.*<sup>16</sup> mendemonstrasikan dengan jelas aktivasi S6, protein ribosomal yang terlibat dalam regulasi siklus sel otot polos paru penderita LAM yang dimikrodiseksi (jaringan

dipotong dengan ultramikrotom). Sel itu mengekspresikan bentuk penyimpangan TSC2. Reekspresi tuberin, produk protein TSC2 dalam sel otot polos derivat LAM, menyebabkan berkurangnya proliferasi sel LAM dan fosforilasi S6. Ini adalah penelitian pertama yang menyatakan bahwa ekspresi mutan TSC2 di dalam sel otot polos LAM paru mengarah pada penyimpangan proliferasi selular. Penemuan tersebut paralel dengan penyelidikan biologi TSC2 yang mencatat bahwa tuberin melawan jalur *downstream* (regulasi negatif) yang diaktifkan oleh fosforilasi reseptor tirosin kinase.<sup>17</sup>

Mengingat LAM menjangkiti perempuan pada usia produktif, maka penyakit itu dipertimbangkan berkaitan dengan faktor hormonal, dan mengarah pada reseptor estrogen sel. Oleh karena itu penelitian lima tahun terakhir, diarahkan pada reseptor estrogen sel. Dari hasil penelitian telah dapat didemonstrasikan bahwa tuberin berikatan dan berinteraksi dengan target of rapamycin (TOR), suatu protein selular yang seringkali diaktifkan dalam respons terhadap stimulasi faktor pertumbuhan. Aktivasi TOR mamalia kemudian mengakibatkan aktivasi *downstream* dan fosforilasi S6.<sup>16</sup> Hasil penelitian Goncharova *et al.*<sup>16</sup> mengindikasikan bahwa jalur serupa tersebut di atas diaktifkan secara berlebihan pada LAM, dan berharap agar penelitian regulasi jalur sinyal oleh tuberin memberikan manfaat tentang bagaimana sel LAM tumbuh.

Karena kekurangan jaringan LAM dan tidak ada *cell line* yang ideal dalam penelitian jalur sinyal pada LAM, maka banyak peneliti yang tergantung pada model selular alternatif. Sel otot polos AML ginjal mempunyai kemiripan morfologis dengan sel otot polos LAM pulmo. Yu *et al.*<sup>18</sup> mendeskripsikan perkembangan *cell line* AML dari pasien LAM yang mengekspresikan mutasi inaktivasi pada kedua alel gen TSC2. Ditemukan hal yang serupa dengan sel LAM pulmo, yaitu reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ) dan ER $\beta$  pada sel AML ginjal derivat LAM, mengalami kelainan akibat terjadinya penyimpangan ekspresi gen protein reseptor. Pertumbuhan sel tersebut berkaitan dengan respons sel itu terhadap stimulasi hormonal dan pertumbuhan sel AML ginjal ( yang

berasosiasi dengan LAM) yang diperantarai oleh hormon, mengaktifkan mediator pertumbuhan sel yang poten (misalnya ERK dan *c-myc*). Penelitian itu paralel dengan penemuan kelompok peneliti lain yang menunjukkan respons pertumbuhan positif terhadap estrogen pada sel otot polos yang mempunyai gen mutan *TSC2* dan *TSC1*.<sup>19</sup> Yu *et al*<sup>18</sup> juga menunjukkan bahwa tamoxifen mempunyai potensi sebanding dengan estrogen sebagai aktivator pertumbuhan sel AML derivat LAM. Observasi itu mendukung fakta bahwa tamoxifen, dan pada beberapa kasus, progesteron, berfungsi sebagai agonis estrogen dan antagonis estrogen.<sup>10</sup> Ekspresi penyimpangan ER dan faktor pertumbuhan berikut reseptornya di dalam paru pasien LAM telah menarik perhatian para peneliti. Penelitian imunohistokimia menunjukkan bahwa protein-2,-4,-6 pengikat IGF (*insulin-like growth factor*) diasosiasikan dengan sel LAM bentuk spindle, sedangkan protein-5 pengikat IGF diasosiasikan dengan sel LAM epitelioid.<sup>20</sup>

Fibroblast growth factor receptor (FGFR-2) diekspresikan terutama dalam sel otot polos LAM, sedangkan FGFR-1 diekspresikan dalam sel epitel yang berdekatan dengan sel otot polos LAM.<sup>21</sup> Matsui *et al*.<sup>22</sup> mendemonstrasikan bahwa ER, yang dilokalisasi dalam nuklei sel LAM epitelioid (nonproliferasif) dengan terapi hormonal, akan mengalami regulasi negatif (*downstream*). Sebaliknya, sel LAM berbentuk spindle (proliferasif) yang mengekspresikan sedikit ER, namun mengekspresikan sejumlah besar enzim membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT-1 MMP). MT-1 MMP adalah enzim yang berikatan dengan membran yang mengaktifkan MMP-2. MMP-2 adalah enzim degradasi matriks yang diregulasi positif di dalam paru LAM.<sup>22</sup> MMP meregulasi matriks, tetapi MMP juga dapat menginduksi pertumbuhan sel, oleh aktivasi protein pengikat IGF. Ekspresi faktor pertumbuhan dan reseptor yang berbeda-beda dalam LAM menghasilkan fungsi spesifik sel untuk mewujudkan efek fibrogenik, proliferasif, dan regulasi matriks. Analisis imunohistokimia terhadap jaringan LAM menunjukkan bukti baru tentang peranan potensial ER, faktor pertumbuhan, dan MMP di dalam LAM. Hal itu menunjukkan pembatasan peranan protein tersebut terhadap fungsi selulernya.<sup>22</sup>

## Penutup

LAM adalah penyakit progresif, yang mengenai berbagai organ seperti paru, ginjal, uterus, pembuluh darah, pembuluh getah bening. LAM menjangkiti perempuan usia produktif dari semua ras. Simptom yang diasosiasikan dengan LAM meliputi batuk, napas pendek, nyeri dada, kelelahan, disebabkan oleh pertumbuhan ekksesif populasi sel otot abnormal dalam paru, dinding saluran napas, dan pembuluh limfe. LAM menyebabkan kerusakan progresif jaringan paru dan organ lain. Sel-sel LAM merupakan populasi sel seperti otot polos (*immature*) yang heterogen. Pertumbuhan sel LAM berasosiasi dengan ekspresi mutan gen *TSC2* kromosom 16p13. Pertumbuhan ekksesif sel LAM pada paru, saluran pernapasan, parenkim, pembuluh darah, dan limfatik pulmo dapat menyebabkan kegagalan respirasi. Sel LAM dapat bermetastasis ke berbagai organ, membentuk lesi baru, walaupun sel LAM tersebut menunjukkan morfologi jinak. Pasien yang menderita *tuberous sclerosis complex* dapat mengembangkan LAM.

Tumor ginjal AML dijumpai pada 40%-50% pasien LAM. AML dan LAM berkaitan secara genetik LAM dihubungkan dengan faktor hormonal. Penderita LAM selama dua sampai tiga tahun pertama seringkali didiagnosis sebagai penderita asma, amfisema, atau bronkitis pulmonar, sebab gejala awalnya menyerupai penyakit paru lain.

## Daftar Pustaka

1. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689-703.
2. Cornog JL Jr, Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer* 1966;19:1909-30.
3. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G, Iuzzolino P. Cellular heterogeneity lymphangiomyomatosis of the lung. *Hum Pathol* 1995; 22:727-38.
4. Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J. Markers of cell proliferation and expression of melanosomal and antigen in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:327-36.
5. Carsilio T, Astrinidis A, Henske EP. Mutation in the tuberous sclerosis complex gene *TSC2* are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6085-90.

6. Strizheva GD, Carsillo T, Kruger WD, Sullivan EJ, Ryu JH, Henske EP. The spectrum of mutations in TSC1 and TSC2 in women with tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:253-8.
7. Weiser-Evans MC, Schwartz PE, Grieshaber NA, Quinn BE, Grieshaber SS, Belknap JK, *et al.* Novel embryonic genes are preferentially expressed by autonomously replicating rat embryonic and neointimal smooth muscle cells. *Sirc Res* 2000; 87:608-15.
8. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, *et al.* Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell cluster as a mechanism for dissemination in lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2005;10:1356-66.
9. Bernstein SM, Newl JD Jr, Adamczyk D, Mortenson RI, King TE Jr, and Lynch DA. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2138-43.
10. Carboniczek M, Yu C, Henske EP. Renal angiomyolipomas from patients with sporadic lymphangiomyomatosis contain both neoplastic and non-neoplastic vascular structures. *Am J Pathol* 2003;162:491-500.
11. Esteban JM, Allen WM, Schaerf RH. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: histologic and immunohistochemical characterization of primary and metastatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:960-12.
12. Lambert N, Nelson JL. Microchimerism in autoimmune disease: more questions than answers? *Autoimmune Rev* 2003;2:133-9.
13. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzemberger RA, Bechtle J, Brooks PG, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669-71.
14. Yu J, Astrinidis A, Henske EP. Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1537-40.
15. Astrinidis A, Khare I, Carsillo T, Smolarek T, Au KS, Northrup H, *et al.* Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Med Genet* 2000;37:55-67.
16. Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS *et al.* Tuberin regulates p70 S6-kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation: a role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Biol Chem* 2002; 3:3-5.
17. Gao X, Zhang Y, Arrazola P, Hino O, Kobayashi T, Yeung RS, *et al.* TSC tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signaling. *Nat Cell Biol* 2002; 4 :699-704.
18. Yu J, Astrinidis A, Howard S, and Henske EP. Estradiol and tamoxifen stimulate LAM-associated angiomyolipoma cell growth and activate both genomic and nongenomic signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286:L694-L700.
19. Finlay GA, Hunter DS, Walker CL, Paulson KE, Fanburg BL. Regulation of PDGF production and ERK activation by estrogen is associated with TSC2 gene expression. *Am J Cell Physiol* 2003;285:C409-18.
20. Valencia JC, Matsui K, Bondy C, Zhou J, Rasmussen A, Cullen K, *et al.* Distribution and m-RNA expression of insulin-like growth factor system in pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Investig Med* 2001;49:421-33.
21. Inoue Y, King TE Jr, Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:765-73.
22. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:267-75.
23. The LAM Foundation. International Support Organization for LAM patients. Diunduh dari [www.LAM.org.au](http://www.LAM.org.au) tanggal 10 Januari 2007;01-8.