



REVISIÓN

Linfedema primario

M.P. Crespo Cobo^{a,*}, M.E. López Blanco^a, M.S. Gil Hernández^a,
C. de Miguel Benadiba^b y B. Alonso Álvarez^b

^aServicio de Medicina Física y Rehabilitación, Instituto Provincial de Rehabilitación, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^bServicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 30 de mayo de 2010; aceptado el 31 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 7 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Linfedema primario;
Milroy;
Linfedema congénito;
Linfedema precoz;
Linfedema tardío

KEYWORDS

Primary lymphedema;
Milroy;
Congenital
lymphedema;
Precox lymphedema;
Tarda lymphedema

Resumen

El linfedema primario se origina por una alteración intrínseca del sistema linfático, que en función de la edad de aparición se clasifica en 3 grupos: congénito, precoz y tardío. El linfedema primario, sobre todo en las formas congénitas como la enfermedad de Milroy, se ha relacionado con alteraciones genéticas, encontrándose en muchos casos distintas mutaciones (VEGFR3, FOXC2, SOX 18 y HGF/MET). La valoración es fundamentalmente clínica, siendo necesaria la realización de pruebas complementarias que descarten otros procesos que cursen con edema. La linfogammagrafía es la prueba diagnóstica principal para su confirmación. Las formas hereditarias requieren una correcta historia familiar, debiendo ser valoradas en consultas específicas de consejo genético.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

Primary lymphedema

Abstract

Primary lymphedema is caused by an intrinsic abnormality of the lymphatic system. Based on the onset age, it is classified into three groups: congenital, precox and tarda. Primary lymphedema, especially in congenital forms as Milroy disease, has been linked to genetic alterations, different mutations being described in many cases: VEGFR3, FOXC2, SOX 18 and HGF/MET. Clinical assessment is the key stone in diagnosis, additional tests being necessary to rule out other kinds of edema. Lymphoscintigraphy is the gold standard confirmatory test. In hereditary forms, a careful family history is necessary, so specific genetic counseling must be provided.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SERMEF. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crespodonas@gmail.com (M.P. Crespo Cobo).

El linfedema primario es debido a una alteración intrínseca o constitucional en el drenaje linfático, que se puede poner de manifiesto a diferentes edades de la vida en función de la causa subyacente.

Habitualmente el linfedema se produce como resultado de las disfunciones o alteraciones a distintos niveles de las vías de drenaje (capilares, colectores, ganglios o troncos linfáticos principales). En ocasiones, malformaciones linfáticas localizadas, que habitualmente son asintomáticas, pueden interferir en el drenaje linfático produciendo un edema localizado.

La prevalencia de linfedema primario es difícil de determinar. Las estimaciones varían considerablemente según los estudios^{1,2}, desde una incidencia de 1/10.000 individuos a 1/33.000, siendo notablemente menor cuando se considera en el grupo de edad de menores de 20 años³ (1,5/100.000).

Aunque no se dispone de datos en España, en países como el Reino Unido se calcula que entre un 8–28% de los pacientes que se derivan a una unidad de linfedema presentan formas primarias^{4,5}.

El linfedema primario tradicionalmente se clasifica de acuerdo con la edad de aparición, aunque también pueden emplearse otros criterios como las variaciones anatómicas o las alteraciones fisiopatológicas que lo originan.

Clasificación en función de la edad de aparición del linfedema (fig. 1):

1) **Congénito**: el linfedema está presente al nacer o durante el primer año de vida. Supone entre el 6–12% de los linfedemas primarios⁶ (fig. 2).

A. Existen 2 tipos: de origen genético y el idiopático.

El linfedema congénito que afecta a varios miembros de la familia, nos permite atribuir la responsabilidad del proceso a una alteración genética.

Dicha alteración puede ocasionar el linfedema como el único signo clínico de la enfermedad, como en la enfermedad de Milroy o junto con otra serie de alteraciones fenotípicas como en el síndrome linfedema-distiquiasis, síndrome de las uñas amarillas o en la hipotricosis-linfedema-telangiectasia.

En los casos de linfedema presente en cromosopatías el defecto genético aparece en un cromosoma o segmento concreto del mismo, como es en el síndrome de Turner (XO), de Klinefelter (XXY) o de Down (trisomía 21), apareciendo de forma inconstante el linfedema como un signo más dentro del síndrome polimalformativo.

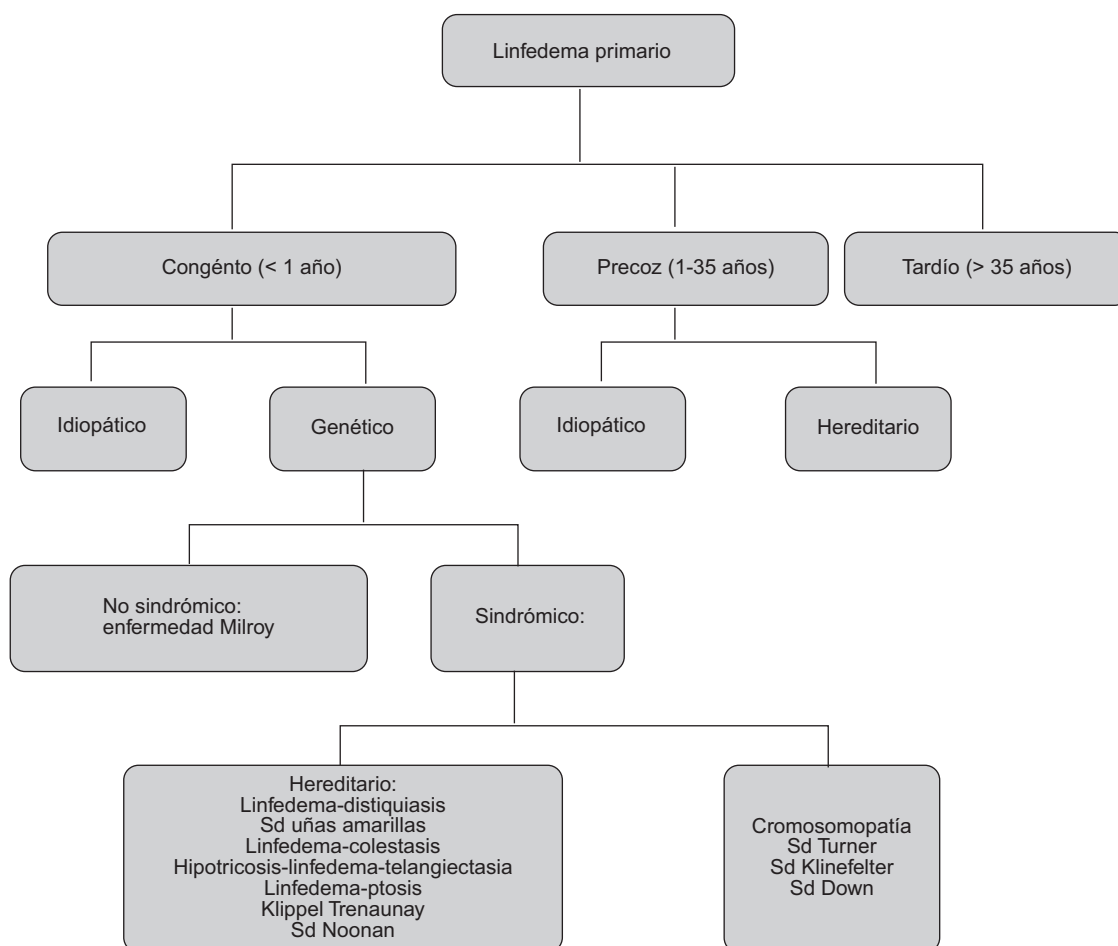


Figura 1

B. El linfedema congénito idiopático o simple afecta a un solo miembro de la familia, aparece desde el nacimiento y su diagnóstico se efectúa por exclusión.

- 2) **Precoz**: aparece entre 1–35 años de edad y en su mayoría son idiopáticos. Supone entre el 77–94% de los casos de linfedema primario⁶.

De los casos familiares se encuentra la *enfermedad de Meige*, que al igual que la de Milroy es un trastorno autosómico dominante con reducida penetrancia y fenotipo variable. El edema aparece con más frecuencia en mujeres, debutando en la pubertad y con afectación de los miembros inferiores.

La linfogammagrafía muestra aplasia y/o hipoplasia periférica de vías linfáticas, con dilatación de troncos linfáticos.

- 3) **Tardío** (11%): cuando aparece después de los 35 años. Este tipo de linfedema primario se produce por una anomalía del desarrollo del sistema linfático, que se vuelve clínicamente evidente solo después de los 35 años de edad y a menudo precipitado por un traumatismo, un proceso inflamatorio, infeccioso o tras un periodo de inmovilidad⁶ (fig. 3).



Figura 2



Figura 3

Existen múltiples estudios que han identificado mutaciones en diferentes genes en pacientes con linfedema primario. Estos genes son expresados progresivamente durante la embriogénesis de las células endoteliales hasta la adquisición del fenotipo de las células del endotelio linfático. Posteriormente, muchos de estos productos genéticos son necesarios para la diferenciación del sistema linfático.

Se han relacionado 4 mutaciones genéticas⁷ con la aparición de linfedema primario:

- 1) Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR-3), también denominado FLT4, en el cromosoma 5q35.3. Se trata de un receptor tirosin quinasa necesario para el normal desarrollo linfático. La mayoría de los casos de la *enfermedad de Milroy* son causados por mutaciones a este nivel.

La enfermedad de Milroy se hereda con un patrón autosómico dominante, pero con penetrancia incompleta (85–90%)⁸ y gran variabilidad fenotípica, pudiendo encontrar diferentes grados de afectación intra e interfamiliar. Su incidencia es de 1 caso por cada 33.000 nacimientos y afecta por igual a ambos sexos (en contraste con los linfedemas primarios precoces o tardíos en los que parece predominar la afectación unilateral y en el sexo femenino).

El edema por lo general es bilateral y por debajo de las rodillas, aunque puede ser asimétrico y localizado en miembros superiores (fig. 4). Puede aparecer asociado con venas safenas prominentes (23%), uñas de los pies displásicas (10%), papilomatosis, hidrocele (37%) y anomalías uretrales en los varones (4%). Aunque se han descrito casos de derrame pleural o ascitis quillosa⁹, en general no se asocia con anomalías linfáticas a otros niveles.



Figura 4

Estudios recientes¹⁰ han demostrado la presencia de esta mutación en el 75% de los pacientes con linfedema con características típicas de la enfermedad de Milroy (afectación desde el nacimiento y en miembros inferiores) y con historia familiar positiva, apareciendo en el 68% de aquellos en los que no existe agregación familiar.

- 2) Gen del factor de transcripción FOXC2 (en el cromosoma 16q24.3) descrito en pacientes con el *síndrome linfedema-distiquiasis*¹¹. Este síndrome se trata de un trastorno congénito autosómico dominante, que cursa con linfedema y con hileras dobles de pestañas. La fila extra de pestañas a menudo origina erosiones corneales y posteriormente su opacificación.

El linfedema por lo general aparece durante la pubertad o más tardíamente, aunque en ocasiones se presenta en la infancia. A diferencia del síndrome de Meige, que tiene una mayor incidencia y gravedad en las mujeres, en el linfedema-distiquiasis hay mayor afectación de los varones en la infancia y mayor severidad. Parece existir factores hormonales¹² involucrados, que explicarían el hecho de que la mayoría de los sujetos desarrollan linfedema en la pubertad y que en el caso de las mujeres está asociado con el empleo de los anticonceptivos orales y el embarazo.

Ocasionalmente, pueden tener un paladar hendido, defectos cardíacos y quistes extradurales. Recientemente¹³ se ha descubierto que casi todos los pacientes con mutaciones FOXC2 tienen alteración primaria de las válvulas del sistema venoso superficial y profundo de los miembros inferiores.

Esta mutación inicialmente se relacionó con la enfermedad de Meige¹², comprobándose posteriormente que se trataba de pacientes con formas leves de distiquiasis, inicialmente no diagnosticada¹⁴.

- 3) Gen que codifica el factor de transcripción SOX18 que se observa en pacientes con el síndrome de *hipotricosis – linfedema – telangiectasia*¹⁵. Se caracteriza por ausencia de pestañas, cejas escasamente pobladas, escaso crecimiento del pelo del cuero cabelludo con una línea de implantación alta, telangiectasias o nevus vasculares en particular en las palmas y plantas, y linfedema localizado en los miembros inferiores.
- 4) Gen que codifica el factor de crecimiento hepatocítico o HGF (cromosoma 7q21.1) y su receptor MET (cromosoma 7q31). Se ha logrado identificar mutaciones a dicho nivel en pacientes con linfedema primario y con linfedema secundario por cáncer de mama¹⁶.

De los síndromes polimalformativos que pueden cursar con linfedema, el *síndrome de Turner* (cariotipo 45 X0) es el que se asocia con mayor frecuencia a malformaciones linfáticas, entre las que destacan hydrops fetalís, hígroma quístico y edema periférico. El 10–25% presentan en el periodo neonatal linfedema de manos y pies, aumentando su presencia hasta en el 80% de los casos en el primer año de vida. Debido a su elevada frecuencia, la aparición de edema distal en las extremidades en niñas en el periodo neonatal, permite tener una alta sospecha diagnóstica de este síndrome.

El linfedema generalmente desaparece durante el primer año de vida. Sin embargo, puede reaparecer posteriormente

al recibir tratamiento con hormonas puberales indicadas para lograr el desarrollo de caracteres secundarios, u hormona del crecimiento (GH) como tratamiento de la talla baja. Algunos autores¹⁷, han sugerido, que algunas anomalías presentes en el Turner, como son las malformaciones cardíacas derechas, sean debidas en un principio a malformaciones linfáticas. Otros defectos, como el pterigium colli (pliegues cutáneos laxos en parte lateral y posterior del cuello) y el tórax en escudo, se han postulado como secundarios a anomalías de la estructura o funcionamiento del sistema linfático en la vida intrauterina.

El síndrome de Noonan (cromosomopatía 12q24) presenta displasia linfática en menos del 20% de los pacientes¹⁸, siendo la manifestación más frecuente el linfedema del dorso de las manos y pies en el momento del nacimiento. Se caracteriza por facies típica (hipertelorismo, epicantus, ptosis, raíz nasal ancha y plana, micrognatia, labio superior prominente, implantación baja de las orejas, paladar ojival, cuello corto y alado), cardiopatía, talla baja y en caso de los varones, criptorquidia.

Otras cromosomopatías que se han relacionado con linfedema¹⁹ son el síndrome de Klinefelter (cariotipo 47 XXY) y las trisomías 5,18 (síndrome de Edwards) y 21 (síndrome de Down).

Clasificación según hallazgos anatómicos linfogammagrafícos²⁰:

1. **Aplasia de los troncos linfáticos** (14%): No se observan troncos linfáticos en el área explorada. Se presenta en casos de linfedema precoz o congénito (simple o hereditario).
2. **Hipoplasia de troncos linfáticos** (55%): Se caracteriza por el menor número de colectores, así como por un menor diámetro de los vasos linfáticos.
3. **Hiperplasia**: el diámetro de los colectores es mayor (linfangiectasias o megalinfáticos) provocando el mal funcionamiento del sistema valvular de los colectores que origina reflujo linfático.

Clasificación fisiopatológica:

- 1) Puede existir una **insuficiencia estática**, por un deterioro «real» de la capacidad de transporte linfático (verdadero linfedema).
- 2) **Insuficiencia dinámica**, cuando existen factores que sobrecargan un sistema linfático normofuncionante (infecciones, insuficiencia cardíaca, etc), ocasionando la aparición del linfedema.

En algunos casos vemos la combinación de ambos tipos.

Esta clasificación es importante para el planteamiento terapéutico²¹ del linfedema, ya que en el caso de los linfedemas por insuficiencia dinámica el tratamiento será el abordaje de la causa desencadenante.

Diagnóstico

La valoración del linfedema en el niño y /o adolescente, al igual que sucede en los adultos, va a ser fundamentalmente

clínica. Inicialmente habrá que descartar otras causas de edema (insuficiencia cardíaca, nefropatías, insuficiencia venosa, etc). En la mayoría de los casos, una correcta historia clínica, completada con un detallado examen físico que incluya la inspección minuciosa y palpación del área edematosa, así como la búsqueda de otros signos asociados, será suficiente hasta en el 90% de los casos para realizar el diagnóstico.

Para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías se emplearán pruebas diagnósticas como hemograma y bioquímica completa sanguínea, cariotipo, ECG, eco-doppler, etc. Para aquellos casos en los que haya dudas acerca del diagnóstico se empleará la linfogammagrafía o linfoescintigrafía, que nos aporta información del estado de las vías linfáticas y de los ganglios.

La linfogammagrafía es una prueba mínimamente invasiva, que ofrece información morfofuncional acerca del estado de las vías linfáticas²². Nos permite diferenciar patología linfática de otros cuadros que cursen con edema, identificar las alteraciones morfológicas que originan el linfedema primario, así como hacer diagnóstico diferencial con el linfedema secundario²³. En el linfedema primario se puede apreciar una ausencia completa del transportador o bien su migración temprana al intersticio (dispersión o reflujo dérmico). Las columnas de actividad pueden no objetivarse (aplasia) o aparecer delgadas y poco captantes (hipoplasia del tronco). Se observa asimismo un retraso en la llegada del trazador a los ganglios de drenaje, pudiendo aparecer asimetría en el número de ganglios regionales (disgenesia ganglionar).

En el linfedema secundario puede no apreciarse columnas de actividad en los casos de gran incompetencia linfática, aunque generalmente aparece retraso en el ascenso, incluso columnas con retención del trazador mostrando el lugar de la obstrucción. En ocasiones existen vías dilatadas hiperplásicas y fenómenos de neovascularización de compensación.

Aunque esta prueba nos ayude en el diagnóstico del linfedema primario, no predice cual va a ser su evolución futura. Podemos encontrar sistemas linfáticos con importantes alteraciones en la prueba de imagen con escasa repercusión y viceversa.

La realización de pruebas genéticas estaría indicada en aquellos casos en que se sospeche enfermedad de Milroy o alguno de los síndromes asociados a las mutaciones genéticas anteriormente referidas. Autores como Connel et al¹⁰ proporcionan la evidencia de la utilidad del análisis de la mutación VEGFR3 en pacientes con linfedema congénito en miembros inferiores con o sin historia familiar para confirmar la enfermedad de Milroy.

Existe más controversia en lo referente al diagnóstico prenatal, debido a que aunque las pruebas genéticas prenatales son el único método para determinar si un feto presenta una mutación VEGFR3 o FOXC2, tanto la enfermedad de Milroy como el síndrome linfedema-distiquiasis presentan una penetrancia incompleta y una expresión fenotípica muy variable, pudiendo encontrar casos con mutación positiva sin linfedema (10–15%) o formas leves.

Aunque en la práctica clínica no se realiza, parece más indicado en los casos familiares con afectación severa de la enfermedad de Milroy, la realización de ecografías específicas en el tercer trimestre para valorar la presencia de edema en dorso de manos y pies²⁴.

El diagnóstico y seguimiento del linfedema infantil difiere significativamente del de los adultos en términos de origen, comorbilidad y enfoque. Dado su carácter primario en la mayoría de los casos, así como su escasa prevalencia, es necesario establecer abordajes especializados y multidisciplinarios que permitan mejorar en el conocimiento y manejo de estos casos. En relación al proceso diagnóstico es fundamental identificar adecuadamente la presencia de formas de origen genético, que permitan un adecuado asesoramiento del caso y sus familiares.

Bibliografía

1. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med*. 2001;110:288–95.
2. Baskerville P. Primary lymphoedema. *Surgery*. 1989;65:1550–5.
3. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphoedema in children and adolescents: a follow up study and review. *Pediatrics*. 1985;76:206–18.
4. Hardy D, Taylor J. An audit of non-cancer-related lymphoedema in a hospice setting. *Int J Palliat Nurs*. 1999;5:18–27.
5. Bolcal C, Lyem H, Sargin M, Mataraci I, Doganci S, Kilic S. Primary and secondary lymphoedema in male patients with oedema in lower limbs. *Phlebology*. 2006;21:127–31.
6. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med*. 1998;2:145–56.
7. Marwan Shinawi MD. Lymphedema of the Lower Extremity: Is It Genetic or Nongenetic? *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46:835–41.
8. Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH, Kimak MA, Lawrence EC, Barmada MM, et al. Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 1998;13:2073–8.
9. Daniel-Spiegel E, Ghalamkarpour A, Spiegel R, Weiner E, Vikkula M, Shalev E, et al. Hydrops fetalis: an unusual prenatal presentation of hereditary congenital lymphedema. *Prenat Diagn*. 2005;25:1015–8.
10. Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G, Williams N, Mansour S, et al. Lymphoedema Consortium; Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFC in Milroy disease and other primary lymphoedemas. *Hum Genet*. 2009;124:625–31.
11. Brice G, Mansour S, Bell R, Collin JR, Child AH, Brady AF, et al. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet*. 2002;39:478–83.
12. Mellor RH, Brice G, Stanton AW, French J, Smith A, Jeffery S, et al. Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. *Lymphoedema Research Consortium*. *Circulation*. 2007;115:1912–20.
13. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR, et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet*. 2001;10:1185–9.
14. Rezaie T, Ghoroghchian R, Bell R, Brice G, Hasan A, Burnand K, et al. Primary non-syndromic lymphoedema (Meige disease) is not caused by mutations in FOXC2. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:300–4.
15. Glade C, van Steensel MAM, Steijlen PM. Hypotrichosis, lymphedema of the legs and acral telangiectasias-new syndrome? *Eur J Dermatol*. 2001;11:515–7.
16. Finegold DN, Schacht V, Kimak MA, Lawrence EC, Foeldi E, Karlsson JM. HGF and MET mutations in Primary and Secondary Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2008;6:65–8.
17. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, et al. Association Between fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *Pediatrics*. 2005;115:732–5.

18. Bloonfield FH, Hadden W, Gunn TR. Lymphatic dysplasia in a neonate with Noonan's syndrome. *Pediatr Radiol.* 1997;27:321-3.
19. Campisi C, Michelini S, Boccardo F. Guidelines of the Società Italiana di Linfangiologia: excerpted sections. *Lymphology.* 2004;37:182-4.
20. Zuther JE. Lymphedema management. The comprehensive guide for practitioners. Nueva York: Ed. Thieme; 2009.
21. Damstra RJ, Mortimer PS. Diagnosis and therapy in children with lymphoedema. *Phlebology.* 2008;23:276-86.
22. Burnand KG, McGuinness CL, Lagattolla NR, Browse NL, El Aradi A, Nunan T. Value of isotope lymphography in the diagnosis of lymphoedema of the leg. *Br J Surg.* 2002;89:74-8.
23. Carrió I, González P. *Medicina Nuclear. Aplicaciones clínicas.* Barcelona: Ed. Masson; 2003.
24. Franceschini P, Licata D, Rapello G, Guala A, Di Cara G, Franceschini D. Prenatal diagnosis of Nonne-Milroy lymphedema. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:182-3.