



LINFEDEMA PRIMARIO: UNA ENTIDAD A CONOCER

Alejandra García Montoya - R2
Tutora: Dra. Concepción Ruipérez
Hospital General Universitario Dr. Balmis

ÍNDICE

1

caso clínico

3

**DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL**

5

**RESOLUCIÓN
DEL caso**

7

CONCLUSIONES

2

**LINFedema
PRIMARIO**

4

CLASIFICACIÓN

6

**Malformación
LINFÁTICA TIPO 9**

8

BIBLIOGRAFÍA



1. CASO CLÍNICO



Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario

**En seguimiento por reumatología (adultos), valorada por Cirugía Vascolar y Cirugía Pediátrica*

Antecedentes personales:

- Embarazo controlado y normoevolutivo, parto eutócico y perinatal sin incidencias
- Escolarización normal
- Menarquia a los 10 años
- Ingreso a los 3 años por encefalitis aguda diseminada
- No antecedentes quirúrgicos de interés

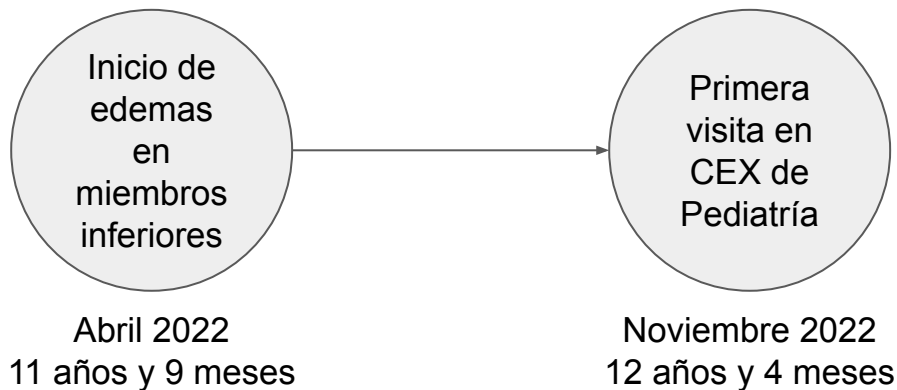
Antecedentes familiares:

- Madre, 40 años. G2A0V2. Sana
- Padre, 44 años. Diabetes mellitus tipo 1
- Hermana, 8 años. Sana
- No antecedentes de enfermedades autoinmunitarias ni reumatológicas

1. CASO CLÍNICO



Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario



1. CASO CLÍNICO



Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario

Exploración física:

Peso 60.1 kg (p97); Talla 149 cm (p50)

Buen estado general. Normohidratada. Normohidratada. Normoperfundida. No exantemas ni petequias. No distrés

AC: tonos rítmicos sin soplos

AP: buena entrada de aire bilateral, sin ruidos patológicos

ABD: blando y depresible, no doloroso. No se palpan masas ni megalias

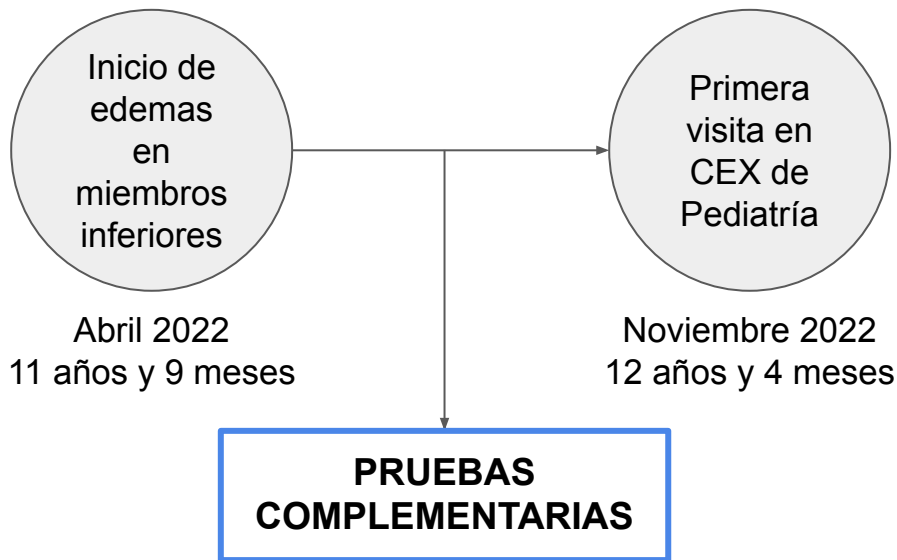
NRL: No focalidad neurológica. Pares craneales normales. Reflejos osteotendinosos normales. Sensibilidad y fuerza normal

Edemas en ambos miembros inferiores

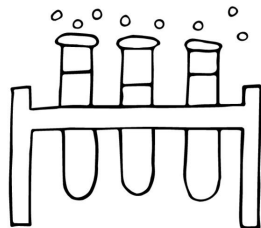
1. CASO CLÍNICO



Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario



1. CASO CLÍNICO

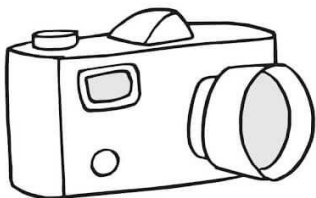


Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario

1. Pruebas de laboratorio:

- Analítica de **orina** (Abril 2022): proteinuria negativa
- Analítica **sanguínea** (Mayo 2022):
Hemograma normal. VSG 11mm
Bioquímica normal
Función tiroidea normal
Autoinmunidad: ANA 1/160; Ac antimicrosomales 90 U/ML

1. CASO CLÍNICO

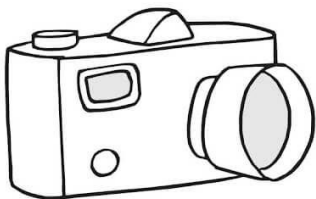


Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario

2. Pruebas de imagen:

- **RX tórax** (Mayo 2022): Silueta cardiomedial normal. Senos costofrénicos libres. No aire ectópico
- **RX abdomen** (Mayo 2022): sin hallazgos
- **Ecografía abdominal** (Mayo 2022): aumento de la ecogenicidad del parénquima del hígado en relación con **esteatosis hepática grado I**, sin lesiones focales. No otros hallazgos.
- **Ecocardiografía** (Mayo 2022): corazón estructural y funcionalmente normal

1. CASO CLÍNICO



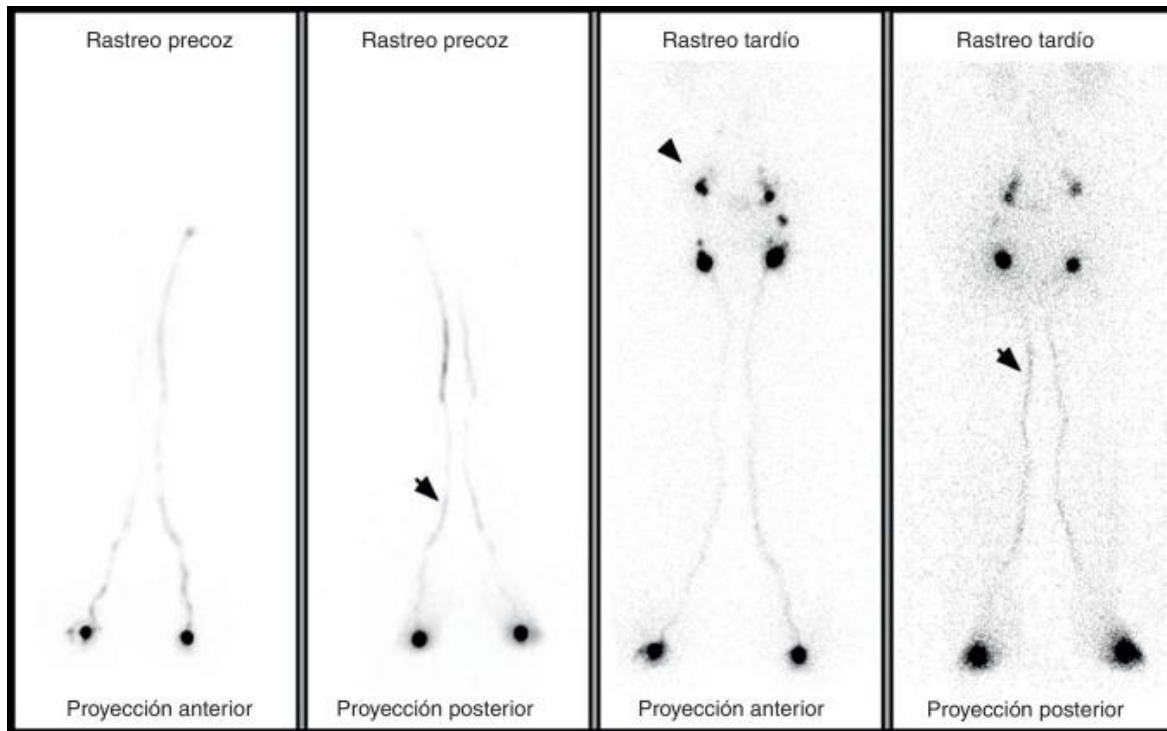
Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario

2. Pruebas de imagen:

- **Ecodoppler venoso miembros inferiores** (Agosto 2022): No se identifican signos de trombosis venosa profunda. **Discreto edema del tejido celular subcutáneo** del tercio proximal de la pantorrilla derecha y el tercio distal de la pantorrilla izquierda.
- **Linfogammagrafía de miembros inferiores** (Agosto 2022): exploración compatible con **ausencia de vías linfáticas y estaciones ganglionares de MMII izquierdo, y mínimo drenaje en MMII derecho, hallazgos sugestivos de linfedema primario**

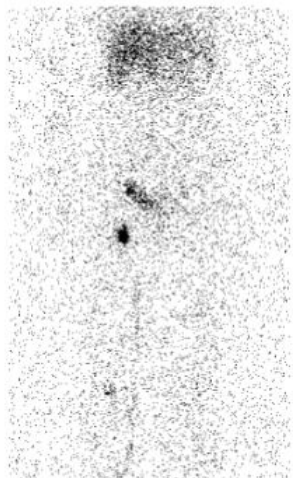
1. CASO CLÍNICO

Linfogammagrafía de miembros inferiores NORMAL

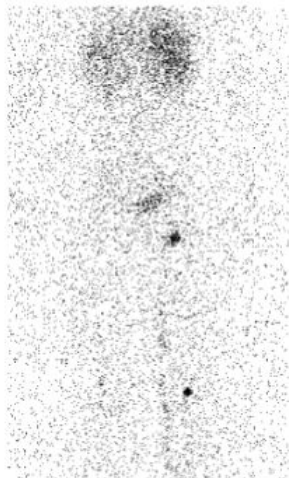


1. CASO CLÍNICO

Realce precoz (30 min)

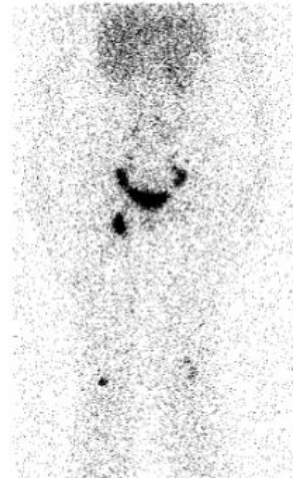


Proyección anterior

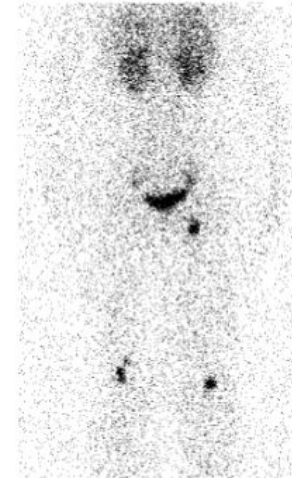


Proyección posterior

Realce tardío (120 min)



Proyección anterior



Proyección posterior

Se observa una mínima vía linfática en región medial de pierna y muslo derecho, con un ganglio en estación poplítea y otro inguinal derechos

En miembro inferior izquierdo, no se aprecia vía linfática ni ganglios

No se aprecia reflujo dérmico retrógrado ni vasos linfáticos colaterales o extravasaciones
exploración compatible con **ausencia de vías linfáticas y estaciones ganglionares de MMII izquierdo, y mínimo drenaje en MMII derecho, hallazgos sugestivos de linfedema primario**

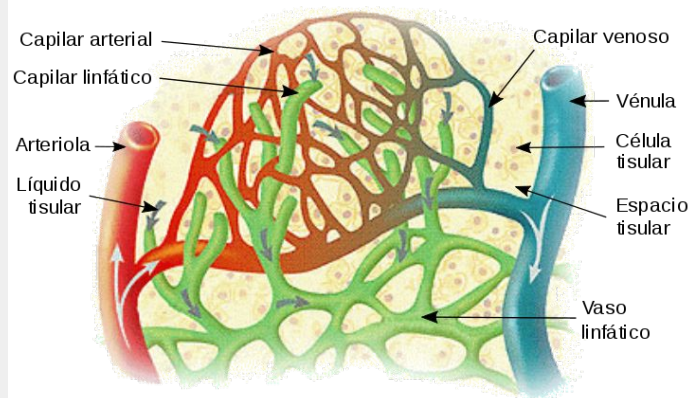
2. LINFEDEMA PRIMARIO

- El linfedema primario es una **entidad rara en edad pediátrica**. Afecta aproximadamente a 1,15/100.000 personas menores de 20 años. Es más frecuente en mujeres y en la edad prepuberal

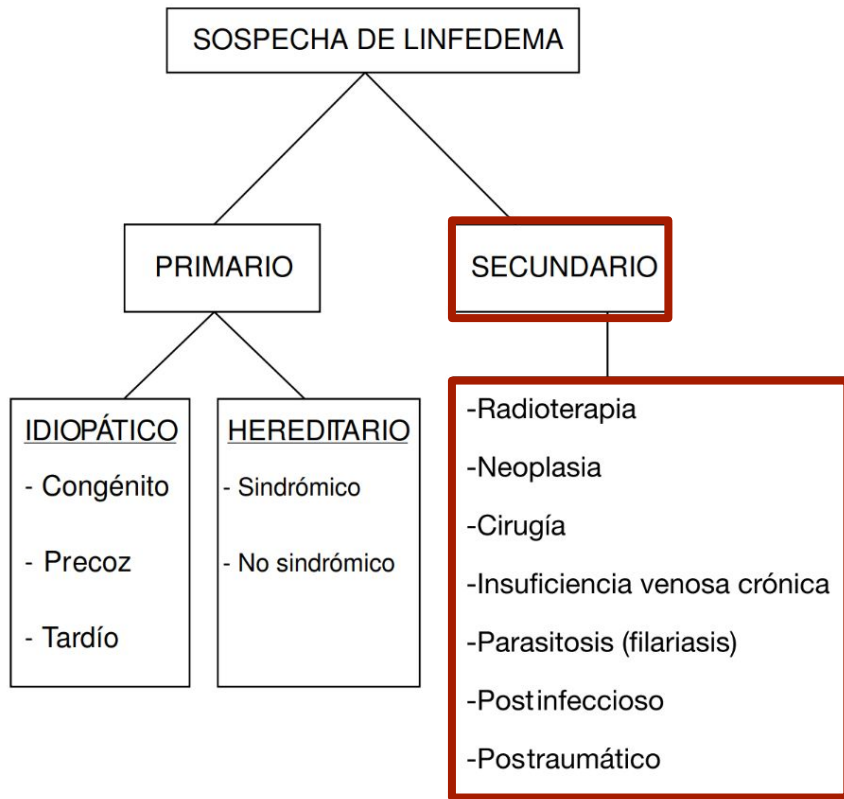
- Se debe a una alteración intrínseca del sistema linfático, y su origen puede ser **esporádico o hereditario** → resulta de mutaciones que conducen a un desarrollo anormal (hipoplasia, agenesia u obstrucción) del sistema linfático y , en consecuencia, a su disfunción

- Se produce por un aumento anormal de líquido rico en proteínas en el espacio intersticial debido a una sobreproducción de dicho líquido y/o a una disminución en la capacidad de transporte del sistema linfático

- Suele presentarse como una **tumefacción no dolorosa de los miembros inferiores**, habitualmente unilateral. En ocasiones puede afectar también a la cara o a los genitales y no se acompaña de manifestaciones sistémicas

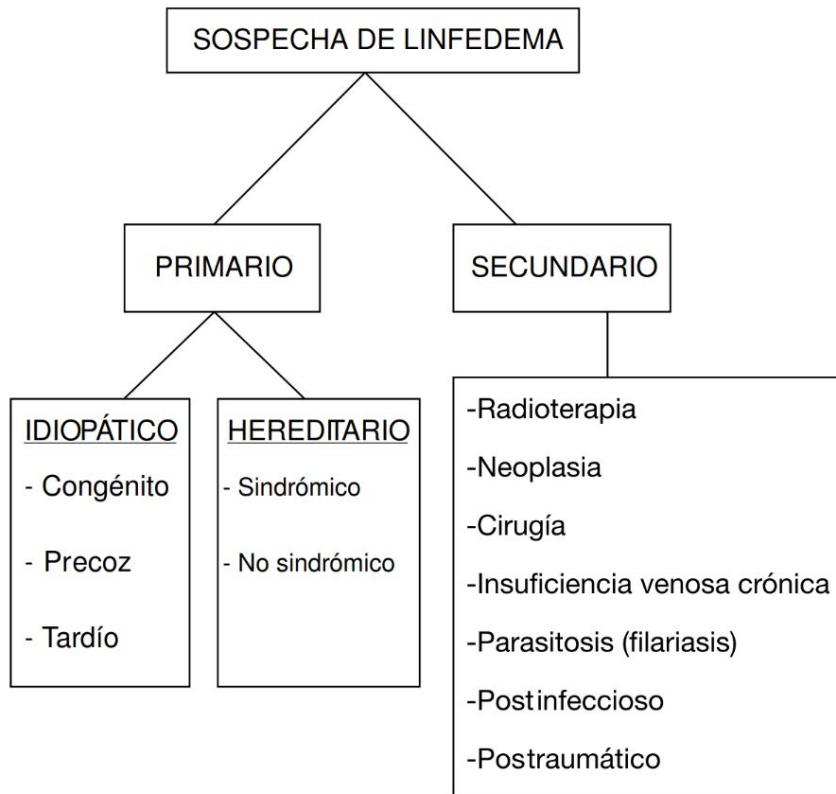


3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



SIEMPRE deben descartarse las principales causas de linfedema secundario

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



SIEMPRE deben descartarse las principales causas de linfedema secundario

La **linfogramagrafía isotópica** objetiva la velocidad del tránsito a través de los canales linfáticos y constituye la **prueba diagnóstica de elección** en los linfedemas primarios

4. CLASIFICACIÓN



Linfedema primario

Linfedema congénito

Presentación antes de los
2 años

Linfedema precoz

Presentación de los 2 a
los 35 años

Linfedema tardío

Presentación después de
los 35 años

4. CLASIFICACIÓN



Linfedema primario

Linfedema congénito

Presentación antes de los 2 años

Linfedema primario congénito o enfermedad de Milroy (FLT4)

Síndrome de colestasis - linfedema o síndrome de Agenaes

Otras condiciones asociadas a linfedema congénito:

- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Turner
- Trisomías 13, 18 y 21

Linfedema precoz

Presentación de los 2 a los 35 años

Linfedema tardío

Presentación después de los 35 años

4. CLASIFICACIÓN



Linfedema primario

Linfedema congénito

Presentación antes de los 2 años

Linfedema primario congénito o enfermedad de Milroy (FLT4)

Síndrome de colestasis - linfedema o síndrome de Aagaens

Otras condiciones asociadas a linfedema congénito:

- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Turner
- Trisomías 13, 18 y 21

Linfedema precoz

Presentación de los 2 a los 35 años

Forma más frecuente de LP (77-94%)

- Se presenta típicamente al inicio de la pubertad
- Edema unilateral, limitado al pie o pantorrilla
- Predominio en mujeres

Linfedema tardío

Presentación después de los 35 años

4. CLASIFICACIÓN



Linfedema primario

Linfedema congénito

Presentación antes de los 2 años

Linfedema primario congénito o enfermedad de Milroy (FLT4)

Síndrome de colestasis - linfedema o síndrome de Aagaens

Otras condiciones asociadas a linfedema congénito:

- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Turner
- Trisomías 13, 18 y 21

Linfedema precoz

Presentación de los 2 a los 35 años

Forma más frecuente de LP (77-94%)

Enfermedad de Meige

Síndrome linfedema-distiquiasis (FOXC2)

Síndrome de Emberger o de sordera-linfedema-leucemia (GATA2)

Linfedema tardío

Presentación después de los 35 años

4. CLASIFICACIÓN



Linfedema primario

Linfedema congénito

Presentación antes de los 2 años

Linfedema primario congénito o enfermedad de Milroy (FLT4)

Síndrome de colestasis - linfedema o síndrome de Aagaens

Otras condiciones asociadas a linfedema congénito:

- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Turner
- Trisomías 13, 18 y 21

Linfedema precoz

Presentación de los 2 a los 35 años

Forma más frecuente de LP (77-94%)

Enfermedad de Meige

Síndrome linfedema-distiquiasis (FOXC2)

Síndrome de Emberger o de sordera-linfedema-leucemia (GATA2)

Linfedema tardío

Presentación después de los 35 años

- Presentación rara → la mayoría de adultos presentan linfedema secundario
- Afecta a miembros inferiores
- Predominio en mujeres

4. CLASIFICACIÓN

Actualmente, el linfedema primario se clasifica según su defecto molecular y tipo de herencia

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number Compare	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
2q32.1	?Lymphatic malformation 8	AR	3	618773	CALCRL	114190
5q35.3	Lymphatic malformation 1	AD	3	153100	FLT4	136352
8p23.1	Lymphatic malformation 10	AD	3	619369	ANGPT2	601922
1p34.2	Lymphatic malformation 11	AD	3	619401	TIE	600222
7q31.1-q31.2	Lymphatic malformation 12	AR	3	620014	MDFIC	614511
13q14.3	Lymphatic malformation 13	AR	3	620244	THSD1	616821
6q16.2-q22.1	Lymphatic malformation 2	AD	2	611944	LMPHM2	611944
1q42.13	Lymphatic malformation 3	AD	3	613480	GJC2	608803
4q34.3	Lymphatic malformation 4	AD	3	615907	VEGFC	601528
Not Mapped	Lymphatic malformation 5	AD		153200	LMPHM5	153200
16q24.3	Lymphatic malformation 6	AR	3	616843	PIEZO1	611184
7q22.1	Lymphatic malformation 7	AD	3	617300	EPHB4	600011
22q13.31	Lymphatic malformation 9	AD	3	619319	CELSR1	604523

[View corresponding clinical synopses as a table](#)

<https://www.omim.org/clinicalSynopsis/table?mimNumber=618773.153100.619369.619401.620014.620244.611944.613480.615907.153200.616843.617300.619319&from=PS153100>

5. RESOLUCIÓN DEL CASO



Niña de 12 años que es remitida a consultas externas de Pediatría por sospecha de linfedema primario

3. Estudio genético:

- Cribado de variantes en el número de copias (CNVs) a partir de los datos de secuenciación masiva de los genes ANGPT2, CALCRL, CELSR1, EPHB4, FLT4, FOXC2, GJC2, MDFIC, PIEZO1, THSD1, VEGFC, TIE1 analizados mediante exoma dirigido → CRIBADO **NEGATIVO**
- Exoma dirigido con informe diagnóstico; análisis de las variantes presentes en los genes ANGPT2, CALCRL, CELSR1, EPHB4, FLT4, FOXC2, GJC2, MDFIC, PIEZO1, THSD1, VEGFC, TIE1→

GEN	VARIANTE [‡]	CIGOSIDAD	CLASIFICACIÓN	ENFERMEDAD [£]
CELSR1 NM_014246.4	Chr22:g.46534406_46534407dup c.2764_2765dup; p.(Pro923Valfs*28)	Heterocigosis	Probablemente Patogénica	Malformación linfática, tipo 9 (AD)

[‡] Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society [1] (hg38).

[£] Enfermedad compatible o parcialmente compatible con el cuadro clínico descrito en el paciente. AD: Autosómica dominante.

6. MALFORMACIÓN LINFÁTICA TIPO 9

La malformación linfática tipo 9 (LMPHM9) es un trastorno **autosómico dominante (AD)** caracterizado por la aparición de linfedema en las extremidades inferiores en las primeras décadas de la vida



- Está causada por una mutación heterocigota en el **gen CELSR1** en el cromosoma 22q13
- Las pruebas de imagen pueden mostrar reflujo linfático y defectos en las válvulas de los canales linfáticos
- Presenta **expresividad variable y penetrancia incompleta**; especialmente en varones

6. MALFORMACIÓN LINFÁTICA TIPO 9

Case Reports > Vasc Cell. 2016 Feb 5;8:1. doi: 10.1186/s13221-016-0035-5. eCollection 2016.

A novel mutation in CELSR1 is associated with hereditary lymphedema

M L Gonzalez-Garay¹, M B Aldrich¹, J C Rasmussen¹, R Guillod², P E Lapinski³, P D King³, E M Sevcik-Muraca¹

> Am J Med Genet A. 2019 Sep;179(9):1718-1724. doi: 10.1002/ajmg.a.61269. Epub 2019 Jun 18.

Increasing evidence of hereditary lymphedema caused by CELSR1 loss-of-function variants

Paolo E Maltese¹, Sandro Michelini², Maurizio Ricci³, Silvia Maitz⁴, Alessandro Fiorentino², Roberta Serrani³, Alessandra Lazzerotti⁴, Alice Bruson¹, Stefano Paolacci¹, Sabrina Benedetti¹, Matteo Bertelli¹

> Clin Genet. 2019 Nov;96(5):478-482. doi: 10.1111/cge.13622. Epub 2019 Aug 23.

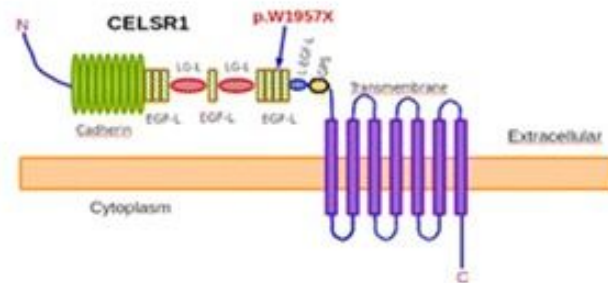
Sex-limited penetrance of lymphedema to females with CELSR1 haploinsufficiency: A second family

Robert P Erickson¹, Li-Wen Lai², Debbie J Mustacich³, Michael J Bernas³, Phillip H Kuo⁴, Marlys H Witte³

- Se identifican mutaciones heterocigotas en el gen CELSR1 → pérdida de función

La proteína codificada por este gen forma parte de la superfamilia de las cadherinas, localizándose en la membrana plasmática

- Interviene en la adhesión celular y en las interacciones receptor-ligando → malformación de las vías linfáticas
- Desempeña un papel no conocido en la embriogénesis temprana del sistema nervioso → defectos en el cierre del tubo neural durante el primer trimestre del embarazo



6. MALFORMACIÓN LINFÁTICA TIPO 9

Case Reports > Vasc Cell. 2016 Feb 5;8:1. doi: 10.1186/s13221-016-0035-5. eCollection 2016.

A novel mutation in CELSR1 is associated with hereditary lymphedema

M L Gonzalez-Garay¹, M B Aldrich¹, J C Rasmussen¹, R Guillod², P E Lapinski³, P D King³, E M Sevcik-Muraca¹

> Am J Med Genet A. 2019 Sep;179(9):1718-1724. doi: 10.1002/ajmg.a.61269. Epub 2019 Jun 18.

Increasing evidence of hereditary lymphedema caused by CELSR1 loss-of-function variants

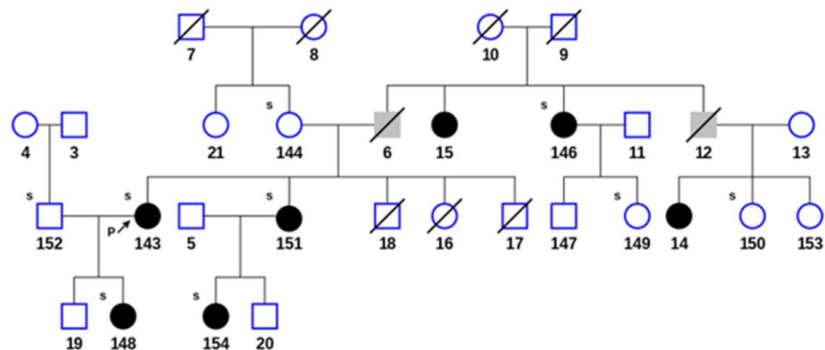
Paolo E Maltese¹, Sandro Michelini², Maurizio Ricci³, Silvia Maitz⁴, Alessandro Fiorentino², Roberta Serrani³, Alessandra Lazzarotti⁴, Alice Bruson¹, Stefano Paolacci¹, Sabrina Benedetti¹, Matteo Bertelli¹

> Clin Genet. 2019 Nov;96(5):478-482. doi: 10.1111/cge.13622. Epub 2019 Aug 23.

Sex-limited penetrance of lymphedema to females with CELSR1 haploinsufficiency: A second family

Robert P Erickson¹, Li-Wen Lai², Debbie J Mustacich³, Michael J Bernas³, Phillip H Kuo⁴, Marlys H Witte³

- Se identifican mutaciones heterocigotas en el gen CELSR1 → pérdida de función
- Se recomienda añadir dentro de los panel de genes de rutina para el diagnóstico del linfedema primario
- Se demuestra penetrancia incompleta, particularmente en los hombres portadores (no clínicamente afectados)



6. MALFORMACIÓN LINFÁTICA TIPO 9



TITLE	LYMPHATIC MALFORMATION 1; LMPHM1; MILROY DISEASE	LYMPHATIC MALFORMATION 5; LMPHM5; MEIGE DISEASE	LYMPHATIC MALFORMATION 9; LMPHM9
GENE	<i>FLT4</i> - 136352		<i>CELSR1</i> - 604523
INHERITANCE	- Autosomal dominant	- Autosomal dominant	- Autosomal dominant
HEAD & NECK		<i>Face</i> - Facial swelling (in some patients)	
		<i>Mouth</i> - Cleft palate (in some patients)	
CARDIOVASCULAR	<i>Vascular</i> - Hemangioma		<i>Vascular</i> - Lymphedema, lower limbs - Lymphangiectasia - Tortuous lymphatics - Lymph vessel valve dysfunction - Lymph backflow - Abnormal lymph fluid movement (sheet-like structures)
GENITOURINARY	<i>External Genitalia (Male)</i> - Hydrocele		

6. MALFORMACIÓN LINFÁTICA TIPO 9



TITLE	LYMPHATIC MALFORMATION 1; LMPHM1; MILROY DISEASE	LYMPHATIC MALFORMATION 5; LMPHM5; MEIGE DISEASE	LYMPHATIC MALFORMATION 9; LMPHM9
SKIN, NAILS, & HAIR	<i>Skin</i> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperkeratosis over edematous areas - Papillomatosis over edematous areas - Hemangioma 		
	<i>Nails</i> <ul style="list-style-type: none"> - Upturned toenails 	<i>Nails</i> <ul style="list-style-type: none"> - Yellow nails (in some patients) 	
MUSCLE, SOFT TISSUES	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphedema, predominantly in the lower limbs - Lymphography shows hypoplasia of lymphatic vessels 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphedema, predominantly in the lower limbs - Paucity or absence of lymph nodes in the axillae and above the inguinal ligaments seen on scintilymphangiography 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphedema, primarily of the lower limbs
PRENATAL MANIFESTATIONS	<i>Amniotic Fluid</i> <ul style="list-style-type: none"> - Non-immune fetal hydrops (rare) 		
MISCELLANEOUS	<ul style="list-style-type: none"> - Onset usually at birth - Later onset may occur - Variable expression and severity - More prevalent in females - Spontaneous resorption (rare) - Lymphedema that presents at puberty is called Meige disease (153200) 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset around puberty 	<ul style="list-style-type: none"> - Onset in first decade - Incomplete penetrance - Women mutation carriers are more likely to be affected than men - Variable expressivity

7. conclusiones



- El linfedema primario es una **entidad rara en edad pediátrica**, y hay que sospecharlo tras haber descartado todas las causas secundarias que podrían producirlo
- La **linfogammagrafía isotópica** constituye la **prueba diagnóstica de elección** en los linfedemas primarios
- La **malformación linfática tipo 9** es una entidad de nuevo diagnóstico genético
- A día de hoy, la única manifestación clínica que se conoce son los edemas en miembros inferiores secundarios a un defecto en las vías linfáticas, sin asociarse a otras alteraciones
- Se precisan de más estudios, para conocer la incidencia y posibles comorbilidades de este tipo de linfedema primario

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Carreira Sande N, Rodríguez Blanco MA, Martín Morales JM, González Alonso N, Dosil Gallardo S, Cea Pereiro C. Linfedema primario precoz: una entidad a tener en cuenta. *An Pediatr*. 2010; 73(6): 366-7
2. Barral Mena E, Soriano-Ramos M, Pavo García MR, Llorente Otones L, de Inocencio Arocena J. Linfedema primario fuera del periodo neonatal. *An Pediatr*. 2016; 85(1): 47-9
3. Gonzalez-Garay ML, Aldrich MB, Rasmussen JC, Guilliod R, Lapinski PE, King PD, et al. A novel mutation in CELSR1 is associated with hereditary lymphedema. *Vasc Cell*. 2016; 8: 1
4. Maltese PE, Michelini S, Ricci M, Maitz S, Fiorentino A, Serrani R, et al. Increasing evidence of hereditary lymphedema caused by CELSR1 loss-of-function variants. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(9): 1718-24
5. Erickson RP, Lai LW, Mustacich DJ, Bernas MJ, Kuo PH, Witte MH. Sex-limited penetrance of lymphedema to females with CELSR1 haploinsufficiency: A second family. *Clin Genet*. 2019; 96(5): 478-82
6. Pateva I, Greene AK, Snyder KM. How we approach lymphedema in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(8): e29611
7. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 604523: 14 de mayo de 2021: World Wide Web URL: <https://omim.org/>





LINFEDEMA PRIMARIO: UNA ENTIDAD A CONOCER



Alejandra García Montoya - R2

alpeframa@gmail.com

Hospital General Universitario Dr. Balmis