



Malformación linfática tipo 9: un tipo de linfedema primario

García Montoya A., Ruipérez C., González M., Albert C.

Caso clínico

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

*Previamente valorada por Cirugía Vasculard y Cirugía Pediátrica



Inicio de edemas en miembros inferiores
11 años y 9 meses

Primera visita en CEX de Pediatría
12 años y 4 meses

Antecedentes personales:

- Embarazo controlado y normoevolutivo, parto eutócico y perinatal sin incidencias
- Escolarización normal
- Menarquia a los 10 años (pubertad adelantada)
- 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 reumatológicas

Pruebas complementarias

Pruebas de laboratorio:

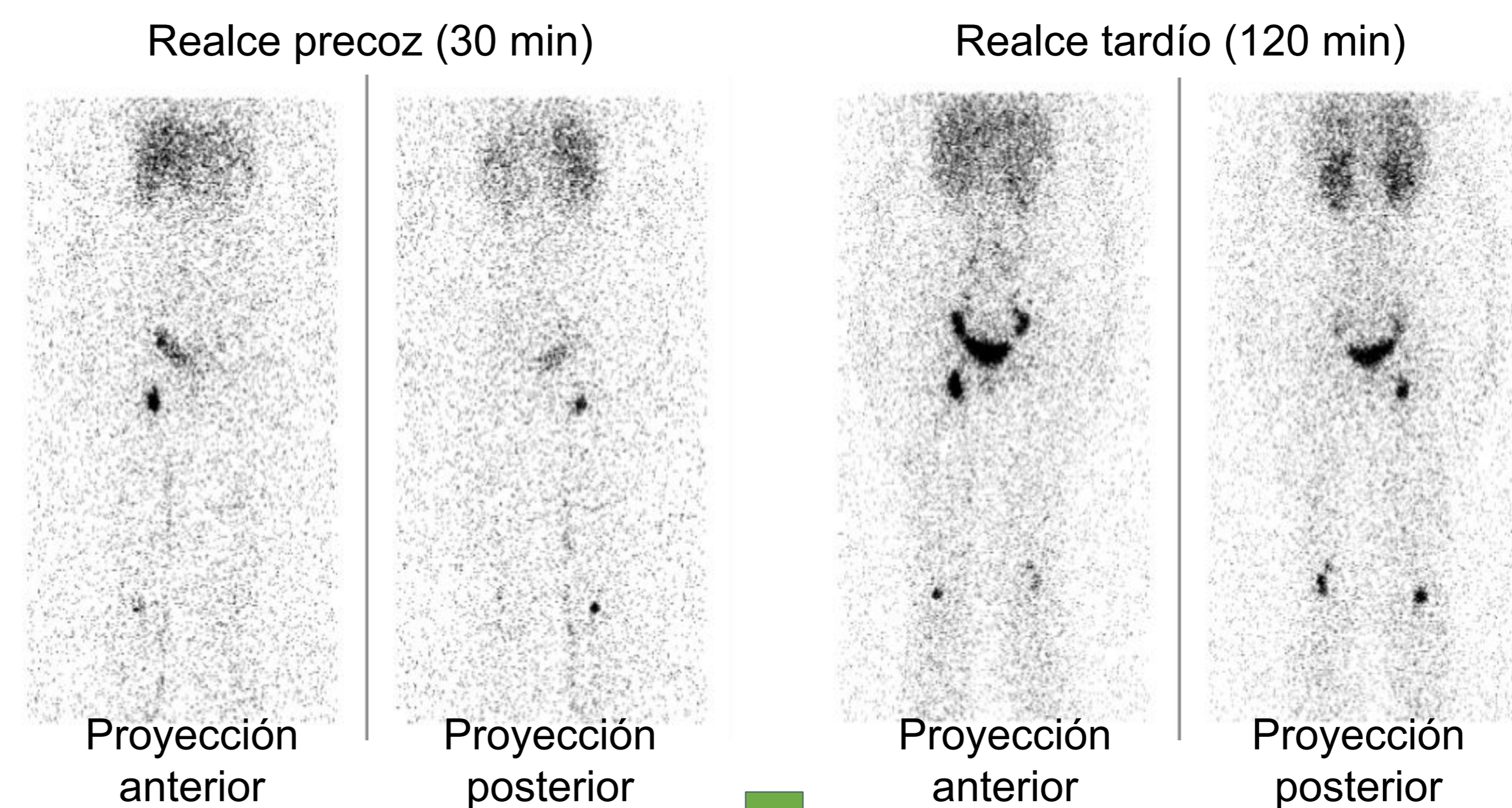
- Analítica de **orina** (Abril 2022): proteinuria negativa
- Analítica **sanguínea** (Mayo 2022): Hemograma normal. VSG 11mm. Bioquímica normal. Función tiroidea normal. Autoinmunidad: ANA 1/160; Ac antimicrosomales 90 U/mL

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

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**



Estudio genético: 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.

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
- 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

SIEMPRE deben descartarse las principales causas de linfedema secundario

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

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

