

11216
3



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S.S.

“Evidencia de Heterogeneidad Genética en el Linfedema Congénito”

TESIS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A:



DRA. BEATRIZ ELIZABETH DE LA FUENTE CORTEZ

MEXICO, D.F.

FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Servs. Escolares

NOV 14 2000

Unidad de Servicios Escolares
BP de (Posgrado)

2000

285876



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

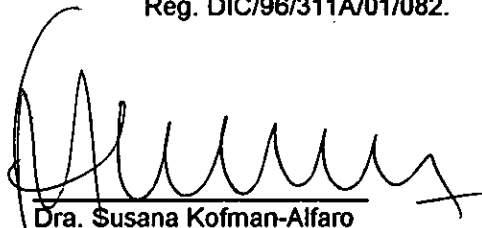
EVIDENCIA DE HETEROGENEIDAD GENÉTICA EN EL LINFEDEMA CONGÉNITO

El presente trabajo fue realizado en el Servicio de Genética Médica de la Unidad de Patología,
Hospital General de México, SSa y Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.

Registrado en la Dirección de Investigación del Hospital General de México con la clave:

Reg. DIC/96/311A/01/082.

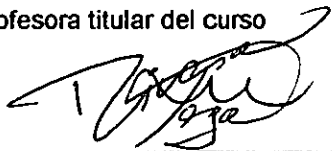
Asesoras:



Dra. Susana Kofman-Alfaro

Jefa del Servicio de Genética

Profesora titular del curso



Dra. Ma. del Refugio Rivera Vega

Médica adscrita al Servicio de Genética

Contenido

CONTENIDO		17. Complicaciones	30
RESUMEN	1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
INTRODUCCIÓN	3	JUSTIFICACIÓN	31
ANTECEDENTES	5	OBJETIVO GENERAL	31
1. Definición	5	MATERIAL Y METODOS	32
2. Historia	5	Procedimiento	32
3. Morfología	9	Presentación de los casos	32
4. Desarrollo	10	Familia no. 1	32
5. Función del sistema linfático	12	Árbol genealógico familia no. 1	33
6. Patología del sistema linfático	13	Caso 1 (IV.4)	34
7. Clasificación del linfedema	17	Caso 2 (IV.6)	37
8. Frecuencia	18	Caso 3 (IV.7)	39
9. Etiología	19	Familia no. 2 Árbol genealógico	41
10. Aspectos moleculares del gen	19	Caso 4 (V.2)	42
11. Patogenia del linfedema	20	Caso 5 (IV.3)	44
12. Asociaciones	22	Caso 6 (IV.4)	44
13. Cuadro clínico, Historia natural	24	RESULTADOS	47
14. Diagnóstico por imagen	25	DISCUSIÓN	49
15. Diagnóstico diferencial	27	CONCLUSIONES	55
16. Tratamiento	28	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

Resumen

El linfedema congénito (LC) hereditario se caracteriza por un patrón de herencia autosómico dominante, sin embargo, en la literatura existen 3 familias con linfedema congénito hereditario que señalan la posibilidad de herencia autosómica recesiva.

Se estudiaron dos familias con LC, en una de las cuales se demostró por árbol genealógico herencia autosómica recesiva (AR), y en la otra herencia autosómica dominante (AD). El estudio se llevó a cabo analizando los árboles genealógicos respectivos para determinar el modo de transmisión. Las linfogamagrafías y linfangiografías realizadas a los pacientes, se utilizaron para demostrar la afección primaria del sistema linfático y establecer el diagnóstico correcto.

El análisis de estos parámetros demostró heterogeneidad genética en este padecimiento y confirmó la existencia de linfedema congénito autosómico recesivo. Esto permite postular que en estas dos familias, la mutación se encuentra en 2 genes diferentes que producen un fenotipo similar, o bien que en la familia con transmisión autosómica recesiva podría tratarse de homocigosidad en el gen de LC AD. Estos datos fueron fundamentales para un asesoramiento genético apropiado.

Introducción

El linfedema congénito (LC) es una alteración presente al nacimiento que consiste en un edema con fovea, de linfa acumulada en el espacio intersticial, permanente y difuso debido a una anomalía primaria de los vasos linfáticos, conducto torácico y nódulos linfáticos. Esta alteración puede localizarse en cualquier región del cuerpo pero principalmente las extremidades inferiores.

En 1892, Milroy describe por primera vez una anomalía primaria del sistema linfático para el LC. El LC se clasifica en dos tipos: tipo I de inicio congénito o temprano (enf. de Milroy) y tipo II de inicio tardío (enf. de Meige), ambos con un patrón de herencia autosómico dominante. De acuerdo a su clasificación patológica/linfangiográfica se conocen 3 categorías: aplasia/hipoplasia, hiperplasia bilateral con malformación o ausencia del conducto torácico y megalinfáticos.

Se han informado 3 familias en las cuales se ha propuesto un patrón de herencia distinto. En 1985 Kajii y Tsukahara reportaron dos familias diferentes con un hermano y una hermana afectados con LC respectivamente. En ambos casos se propuso herencia autosómica recesiva. Por otra parte en 1986, Mücke y cols., mencionan dos hermanos varones con LC, deformidad de genitales y facies característica, hijos de padres no consanguíneos y proponen un patrón de herencia autosómico recesivo vs. recesivo ligado al cromosoma X.

El presente trabajo demuestra la heterogeneidad genética (fenotipos similares con diferentes mecanismos hereditarios) de esta entidad en 2 familias, basándonos en el análisis de los árboles genealógicos. Las características clínicas y las linfangiografías o linfogamagramas se utilizaron para establecer el diagnóstico correcto.

Antecedentes

1. Definición

El linfedema congénito consiste en inflamación presente al nacimiento, permanente y difusa, crónica, con fóvea, de una o más partes del cuerpo. Es debido a estasis linfática y acúmulo de líquido intersticial, resultado de una malformación o disfunción que afecta el drenaje del sistema linfático^(1,2). El edema en cambio, es la acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el espacio tisular intersticial, produce fóvea y se debe a diversas causas: disminución de la presión osmótica del plasma por reducción de las proteínas; aumento de la presión hidrostática en los capilares por insuficiencia cardíaca o mayor permeabilidad de las paredes capilares^(3,4).

2. Historia

Es interesante referir algunos de los casos de linfedema congénito aislado y con malformaciones congénitas descritos en la literatura para poder reconocer la gran variabilidad en la expresión clínica y los diferentes mecanismos hereditarios que se han propuesto.

El sistema linfático fue primeramente observado por Herófilos aproximadamente en el año 300 a.C. y por Erasistratus cerca del 310-250 a.C. Fue hasta 1622 que Aselius describió los vasos linfáticos con su contenido en el mesenterio de perros y humanos. Pecquet describió la cistema quilosa y el conducto torácico un poco después. Independientemente en 1653, Rudbeck y Barholen introdujeron el término linfáticos⁽²⁾.

En 1892, Milroy describió el linfedema congénito limitado a las extremidades inferiores principalmente los pies. Pudo seguir la enfermedad durante seis generaciones en una familia con 97 individuos de los cuales 22 estaban afectados. De acuerdo con ello, la enfermedad de Milroy es a la vez congénita y familiar transmitida de modo autosómico dominante⁽⁵⁾.

El linfedema propiamente dicho fue descrito por Meige en 1898, al reportar una familia con ocho casos en cuatro generaciones, de edema en miembros inferiores que se presentaba al iniciar la pubertad.

Posteriormente reportes similares le dejarían el nombre de linfedema de inicio tardío o Síndrome de Meige⁽⁶⁾.

Bloom asoció el linfedema congénito con ptosis palpebral cuando detecta en 1941 una familia con tres generaciones consecutivas afectadas, manifestando un patrón de herencia autosómico dominante⁽⁵⁾.

En 1964, Falls menciona una familia con linfedema, distiquiasis y alteraciones comeales, transmitida de modo autosómico dominante⁽⁵⁾.

Chynn, en 1967 reportó dos hermanos que tenían linfedema congénito y quiste espinal extradural, propuso una herencia autosómica recesiva; Robinow (1970) lo asoció además con distiquiasis y Dale (1987), encontró hiperplasia linfática bilateral en estos pacientes. Mas tarde, Kolin (1992) reportó dos casos de linfedema con distiquiasis, uno de inicio congénito y otro de inicio en la pubertad pero sin quiste espinal encontrando que se transmite de manera autosómica dominante⁽⁵⁾.

Samman y White describieron en 1964 el síndrome de linfedema y uñas amarillas y Kleinman, en 1973 describió la primer niña con este síndrome y además presentaba hipertelorismo, labios mayores y prepucio del clítoris con piel redundante, sugirió que las uñas amarillas pueden representar otra manifestación de vasos linfáticos anormales en un paciente con linfedema, se presenta en la pubertad y hay hipoplasia primaria de los vasos linfáticos⁽⁷⁾. Goavert (1992) describió las manifestaciones prenatales de este síndrome⁽⁸⁾.

En 1968, Avastey demostró herencia autosómica dominante en una mujer con linfedema en pies de inicio en la adolescencia y anomalía cerebro-vascular, ya que en tres de sus cuatro hijos se detectó la misma patología; Mc Kusick propuso que esta entidad puede corresponder a una variante de la enfermedad de Meige⁽⁵⁾.

Pap, en 1980, reporta una familia con diez afectados de linfedema limitado a extremidades inferiores y escroto con y sin distiquiasis transmitido en forma autosómica dominante con penetrancia completa⁽⁹⁾.

En 1982, Schroeder-Kurt reportó un hermano y hermana con linfedema de extremidades inferiores, nacidos de padres sanos, no consanguíneos, siendo el primer reporte donde se sospecha herencia autosómica recesiva en el linfedema congénito aislado, sin otras malformaciones⁽¹⁰⁾.

En 1985, Leung^(11,12) y en 1986 Crowe describieron dos familias que presentan linfedema y microcefalia sin retardo mental manifestando una herencia autosómica dominante⁽¹³⁾.

Kääriäinen en 1984, describe una joven de 26 años con linfedema de inicio en la pubertad, hipoplasia de linfáticos, distiquiasis, ataques recurrentes de linfangitis y uñas amarillas, el padre tenía linfedema, distiquiasis y linfangitis, con uñas normales, haciéndose evidente la heterogeneidad clínica de un mismo padecimiento⁽¹⁴⁾. La asociación con quiste espinal extradural y distiquiasis fue reportada por Jamjoom⁽¹⁵⁾.

Figuroa, en 1983 describe el caso de una familia con linfedema precoz tipo Meige y paladar hendido, la madre tenía linfedema de extremidades inferiores; tres de sus cinco hijos tuvieron linfedema y paladar hendido posterior, demostró herencia autosómica dominante con expresividad variable, y sugirió que pueda ser una variante de la enfermedad de Meige⁽¹⁶⁾.

En 1985, Kajii y Tsukahara presentan un hermano y una hermana con linfedema en extremidades inferiores hijos de padres sanos, no consanguíneos pero originarios de una isla con 1500 habitantes donde la consanguinidad es alta, siendo éste el segundo reporte donde se sospecha herencia autosómica recesiva para el linfedema congénito sin otras malformaciones asociadas⁽¹⁷⁾.

Leung describió en 1985, una familia china de cuatro generaciones con cinco miembros afectados de linfedema congénito en extremidades inferiores y microcefalia con herencia autosómica dominante⁽¹²⁾. En 1986 Crowe y Dickerman reportan una familia con cuatro afectados de linfedema de pies y microcefalia, con intelecto normal y expresión mínima en las mujeres⁽¹⁸⁾.

En 1986, Mücke y colaboradores, informaron de dos hermanos varones afectados de linfedema congénito en extremidades inferiores, facies inusual con aberturas palpebrales antimongoloides, euriblefaron, quemosis e inyección de la conjuntiva, labio superior delgado y anomalías en genitales externos como es el prepucio hipertrófico. Esto lo explica como una secuencia deformativa resultado del linfedema intestinal intrauterino. Uno de ellos además tuvo coartación de la aorta y persistencia del

conducto arterioso. Ambos padres son sanos por lo que se propuso un patrón de herencia autosómico recesivo o recesivo ligado al X⁽¹⁹⁾.

Crowe y Dickerman describieron las características faciales, uñas y piel marmórea del linfedema congénito y su relación con hipotonía. Opitz demostró que grados menores de linfedema en la población general son muy frecuentes pudiendo detectarse desde el período fetal. Propuso que la variación en la regresión del linfedema probablemente represente una variación en la tasa de maduración de los vasos linfáticos⁽¹³⁾.

En 1989, Hennekam reportó una familia con linfedema en miembros inferiores, genitales y cara, anomalías faciales, crisis convulsivas, retardo del crecimiento y retardo mental moderado. En las mujeres se presentó retraso de la pubertad y cuando se las estimuló hormonalmente para provocar la menarca, se desarrolló edema masivo periférico y ascitis⁽²⁰⁾.

Feingold, en 1992 describe el caso de linfedema congénito, microcefalia y displasia coriorretinal en dos pacientes aislados, comparándolos con los casos de microcefalia y linfedema congénito y microcefalia con cambios retinales. Propone que se trate de una sola entidad pero sin un mecanismo hereditario definido⁽²¹⁾.

Stein (1992) describió un paciente con malformación arteriovenosa de médula espinal y anomalías congénitas de los linfáticos, segundo caso de una asociación muy rara y sin antecedentes familiares⁽²²⁾.

Hourihane (1993) describe un nuevo síndrome en tres hermanos hijos de padres consanguíneos, con defecto de migración neuronal e hipoplasia cerebelar asociado con linfedema congénito sugiriendo herencia autosómica recesiva⁽²³⁾.

En 1995, Mc Rorie describió la asociación de linfedema congénito unilateral en miembro pélvico izquierdo con pie cavo, en una paciente de 27 años que desarrolló artritis reumatoide y linfedema de pierna derecha; demostrando hipoplasia bilateral de extremidades con arquitectura normal de la región pélvica y abdominal^(24,25).

3. Morfología

El sistema linfático se relaciona con el sistema venoso sanguíneo y confluye con el mismo. Comienza en capilares ciegos distales, de mayor calibre que los sanguíneos. Los capilares se unen y forman los vasos linfáticos que drenan en los ganglios linfáticos, estos se agrupan en ingles, axilas y cuello. A la periferia del ganglio llegan varios vasos linfáticos aferentes, pero del hilio solo sale un vaso linfático eferente. Los vasos linfáticos finalmente drenan en el conducto torácico y en la gran vena linfática, que desembocan en las grandes venas de la raíz del cuello^(26,27). Existen dos grupos de linfáticos: los vasos linfáticos propiamente dichos por donde circula la linfa y los vasos quilíferos por donde transita el quilo, éstos son intraperitoneales y conducen el quilo desde el intestino a la cisterna del quilo o de Pecquet, ambos confluyen en la subclavia izquierda⁽²⁸⁾.

El conducto torácico, de aproximadamente 45 cm, entra al tórax entre la aorta y la vena ácigos, detrás del diafragma, en el mediastino asciende hacia el cuello, por detrás del cayado aórtico y de la arteria subclavia izquierda, forma un arco arriba de la clavícula y termina descendiendo delante de la arteria subclavia hacia la unión de las venas yugular interna y subclavia izquierdas, donde vacía su contenido⁽²⁶⁾.

La linfa que proviene de la mitad inferior del cuerpo incluyendo los órganos, llega a la cisterna del quilo por los troncos lumbares derecho e izquierdo y por el tronco intestinal. Esta cisterna se vacía en el conducto torácico. Del lado izquierdo, los troncos yugular, subclavio y broncomediastínico se unen a la terminación del conducto torácico, del lado derecho desembocan independientemente en las grandes venas; en otras ocasiones, los troncos yugular y subclavio derechos se unen y forman la gran vena linfática drenando en la subclavia derecha⁽²⁶⁾.

Los vasos linfáticos superficiales drenan la linfa de la piel, los profundos reciben el drenaje de los órganos. Las conexiones entre ambos grupos ocurren en las áreas supratroclear, poplítea e inguinal. En los lados derecho e izquierdo, el drenaje linfático de cabeza y cuello se reúne por el tronco yugular; el de la extremidad superior cursa por el tronco subclavio. El tórax es drenado por los troncos broncomediastínicos derecho e izquierdo. Los vasos linfáticos de la extremidad superior se dirigen a los ganglios axilares y de éstos al confluente yugulosubclavio^(26,2).

Los linfáticos periféricos superficiales y profundos están presentes en todos los tejidos, excepto sistema nervioso central, músculos estriados, médula ósea, porción intralobular del hígado, cubiertas del ojo, oído interno, placenta, cartílago, uñas y cabello⁽²⁶⁾.

Los vasos linfáticos están compuestos de 3 capas: túnica íntima, media y adventicia, poseen muchas válvulas pareadas, que son repliegues de la túnica íntima, lo que les da un aspecto de rosario con paredes transparentes, el borde libre está dirigido en dirección del flujo de la linfa y son las responsables de que la circulación sea de la periferia hacia el centro^(2,29). Los capilares linfáticos están compuestos de una capa única de endotelio y carecen de membrana basal. La superficie externa del endotelio está unida al tejido conectivo adyacente por delicados filamentos perpendiculares al trayecto del capilar, se llaman filamentos de anclaje o fijación y posiblemente impidan que el interior se cierre cuando el vaso está vacío. Estas diferencias estructurales permiten la difusión intercelular de proteínas intersticiales y lípidos dentro de la circulación linfática^(2,29).

4. Desarrollo

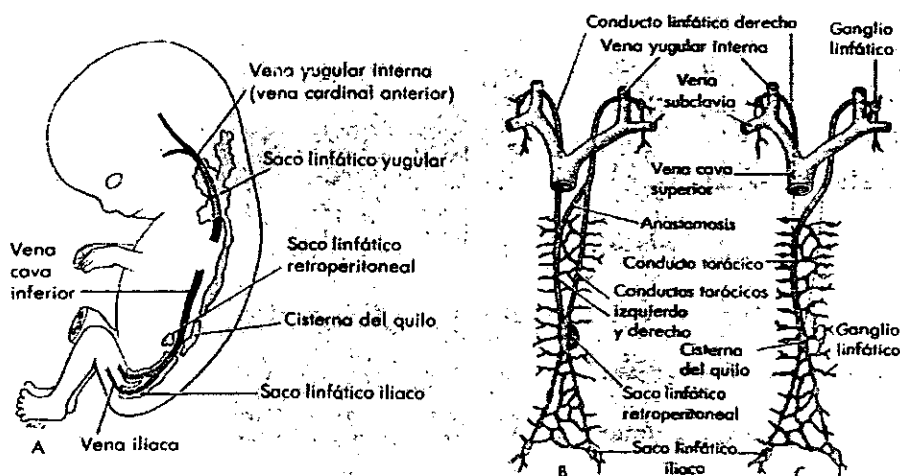
Filogenéticamente, el sistema linfático parece tener su desarrollo en respuesta al manejo de la alta presión del sistema cardiovascular, para unir la disparidad entre los ambientes intracelular y extracelular⁽²⁾. Los trabajos de Van der Putte sobre el desarrollo temprano del sistema linfático sostienen un origen "centrífugo", esto es, que los principales vasos normalmente se desarrollan de un número de primordios separados derivados de las paredes venosas y subsecuentemente pierden su conexión con las venas formando un sistema linfático separado^(1,30,31).

Los vasos linfáticos inician su vasculogénesis hacia el final de la quinta semana, a partir de los precursores mesodérmicos esplacnopleuríticos que se encuentran cerca de las venas primitivas, los vasos linfáticos se forman a partir de cordones macizos que se ahuecan, crecen por sus extremos, se fusionan entre sí, se ramifican en la intimidad de los tejidos y establecen conexiones con el sistema venoso^(31,32,33,34).

Los primeros esbozos de este sistema son seis sacos linfáticos primarios: (**Ver figura 1**)^(32,33)

- 1) Dos sacos linfáticos yugulares cerca de la unión de las venas subclavias con las venas cardinales anteriores (futuras venas yugulares internas), que aparecen a la 6^a. Semana (10 mm)⁽³¹⁾.
- 2) Dos sacos linfáticos iliacos posteriores cerca de la unión de las venas iliacas internas y externas, en el extremo caudal del tronco (6^a. Semana)^(31,34).
- 3) Un saco linfático retroperitoneal que consta de un plexo de capilares en la raíz del mesenterio hacia la 7^a semana (20 mm), en la pared abdominal posterior a la altura de las glándulas suprarrenales. Esta estructura se identifica hacia finales de la octava semana^(2,31).
- 4) Un saco impar que formará la cisterna magna del quilo situada detrás del saco linfático retroperitoneal. Aparece alrededor de la 8^{ava}. semana (23 mm). Inicialmente esta cisterna quilosa drena en un par de conductos linfáticos torácicos que vacían a la circulación venosa en las uniones de la yugular interna y vena subclavia^(32,33,34).

Fig. no. 1. Desarrollo de los vasos linfáticos. a) Esquema de un embrión de 9 semanas, mostrando los sacos linfáticos primitivos y los vasos en desarrollo. b) y c) Vista ventral de la formación del conducto torácico único desde el plexo linfático primitivo pareado.



A partir de los sacos linfáticos yugulares surgen los vasos linfáticos que se internan en el cuello, la cabeza y los miembros superiores. Desde la cisterna del quilo y el saco retroperitoneal, los que se dirigen al intestino y de los sacos ilíacos finalmente, los vasos destinados a la parte inferior del tronco y a los miembros inferiores⁽³³⁾.

Los ganglios linfáticos comienzan a formarse a partir del tercer mes, al nivel de los sacos linfáticos primitivos. La cavidad original se divide en una red de conductos linfáticos: los senos linfáticos, por donde habrá de circular la linfa^(32,33). Los primeros vasos linfáticos en aparecer se asocian a los sacos linfáticos interconectándolos⁽³⁰⁾.

Entre los sacos yugulares y la cisterna del quilo aparecen los denominados conductos torácicos primitivos derecho (el cual se vacía dentro del saco linfático yúgulo-axilar izquierdo) e izquierdo (que termina en ciego). Estos se unen entre sí mediante una anastomosis oblicua media y tras obliterarse la porción caudal del conducto torácico derecho y la porción craneal del conducto torácico izquierdo, se convierten en el conducto torácico definitivo y en la gran vena linfática derecha, los vasos linfáticos más importantes del organismo^(32,33,34).

El conducto torácico y la gran vena linfática se unen al sistema venoso en el ángulo que forman las venas yugulares internas y subclavias. La porción superior de la cisterna del quilo embrionaria persiste en el adulto⁽³²⁾. Poco después, los sacos posteriores pareados aparecen en la bifurcación de las venas femoral y ciática. Estos sacos linfáticos quedan unidos entre sí por canales endoteliales hacia finales de la novena semana (30 mm)⁽³¹⁾.

5. Función del sistema linfático

El sistema linfático es una ruta accesoria por donde los líquidos del compartimiento intersticial pueden fluir hacia el sistema vascular, tiene un papel fundamental en la absorción del líquido intersticial y regulación del ambiente fisiológico al devolver proteínas, células, macromoléculas y fluidos a la circulación general, así como removiendo productos metabólicos, células muertas y materia inorgánica⁽²⁾.

La linfa consiste en un líquido amarillo claro, transparente, alcalino, salado y no coagula, está compuesta por agua, albúmina, fibrina y sales en diferentes proporciones, el agua ocupa una gran

proporción y la albúmina existe en menor cantidad. Contiene leucocitos particularmente linfocitos, corpúsculos de grasa y accidentalmente hematíes. El flujo linfático normal en 24 horas es de 2-4 litros^(35,4).

La linfa circula exclusivamente en una dirección, de la periferia al corazón, las válvulas impiden el reflujo. Este flujo linfático, como el de la sangre venosa, es ayudado por el masaje que produce el movimiento muscular el cual cede cuando se mantiene el miembro en reposo, también ayuda la presión intratorácica negativa durante la inspiración, el efecto de succión del flujo de alta velocidad de la sangre en las venas sobre las cuales terminan los linfáticos y las contracciones rítmicas de las paredes de los grandes vasos linfáticos⁽³⁵⁾.

6. Patología del sistema linfático

Las enfermedades que afectan al sistema linfático según la anatomía se dividen en I) aquellas que afectan a los vasos y ganglios linfáticos y II) las que afectan a los ganglios y bazo. En estas últimas encontramos los linfomas. Dentro de las primeras se encuentra 1) la displasia linfática primaria, 2) las malformaciones congénitas y 3) las anomalías linfáticas secundarias^(36,37).

1) La displasia linfática primaria puede presentarse como uno de los siguientes cuadros clínicos:

- a) linfedema generalizado (con variación en la distribución anatómica de la displasia de vasos linfáticos),
- b) linfedema periférico o de extremidades (con variación en la edad de inicio),
- c) linfangiectasia intestinal (displasia generalizada de los linfáticos con dilatación inespecífica de los linfáticos de la mucosa intestinal caracterizada por hipoproteinemia, edema periférico, anasarca, hipogammaglobulinemia, linfocitopenia y quílorrea),
- d) ascitis quílosa
- e) linfangiectasia pulmonar (asociada con derrame pleural quíloso y marcas intersticiales en radiografías),
- f) higroma quístico (falla en la maduración de los vasos linfáticos) e
- g) hidrops fetalís (linfáticos dilatados en muchos sitios)⁽³⁸⁾.

El linfedema primario es menos común en las extremidades superiores, el inicio es congénito y severo. En 9 de 10 individuos se afectan las extremidades inferiores. La patología de fondo es hipoplasia/aplasia o hiperplasia de los vasos linfáticos. En contraste con el linfedema de extremidades inferiores, el de las extremidades superiores no parece asociarse con anomalías linfáticas en otra parte como edema genital, linfangiectasia intestinal y anomalías del conducto torácico⁽²⁾.

Las características histológicas del linfedema congénito y el de inicio tardío, muestran tejido subcutáneo con líquido intersticial y abundantes lóbulos de grasa; los tejidos profundos no están afectados. Con frecuencia se observa acantosis e hiperqueratosis del epitelio, engrosamiento de las papilas dérmicas, proliferación fibroqueratótica y colagenización de la dermis, septos subcutáneos y fascia profunda. Los vasos linfáticos superficiales son escasos con fibrosis e infiltrado linfocítico y los linfáticos profundos están dilatados sin estar afectados por la fibrosis⁽³⁹⁾.

Cuando se afectan los ganglios linfáticos, se forma una red de vasos distendidos con "flujo retrógrado dérmico" de los vasos linfáticos profundos dilatados dentro de los pequeños colectores y plexos de la piel. La proliferación de la íntima de los vasos linfáticos, hipertrofia muscular y fibrohalinosis subíntima ocurre como consecuencia de la dificultad del drenaje linfático⁽²⁾.

La displasia linfática primaria se asocia con una fibrosis extensa que emana del hilio ganglionar y afecta inicialmente los senos medulares, produciendo obliteración y recanalización en los vasos linfáticos adyacentes. Esta fibrosis es vista en la hipoplasia proximal (41%), hipoplasia combinada (34%), e hiperplasia bilateral (28%). En la displasia linfática hipoplásica los ganglios y vasos linfáticos se encuentran alterados en el 90% de los casos. Los ganglios inguinales, ilíacos y lumbares son los más afectados. En la enfermedad de Milroy y el linfedema asociado con disgenesia gonadal o pie cavo, los linfáticos muestran hipoplasia o aplasia y la fibrosis ganglionar es similar a la encontrada en el linfedema primario hipoplásico aislado⁽²⁾.

2) Dentro de las malformaciones congénitas del sistema linfático se encuentran:

Los linfangiomas, estos son vasos linfáticos anastomosados con quistes de diferente tamaño, en promedio miden menos de 0.5 cm de diámetro, hay estroma denso de tejido conectivo y linfoide, crecen infiltrando las estructuras que lo rodean. Generalmente son más firmes e irregulares que los higromas⁽⁴⁰⁾.

La linfangiectasia congénita ocurre cuando la dilatación de los vasos linfáticos es generalizada, análoga a las venas varicosas. La linfangiectasia pulmonar, es una dilatación congénita de los linfáticos superficiales de pleura y septo y de los linfáticos intrapulmonares en la adventicia peribronquial y perivascular; el higroma quístico fetal resulta de una secuencia de obstrucción yugular. Las características histológicas del linfangioma, linfangiomioma, linfangiectasia intestinal y linfangitis, son muy similares^(36,2).

La linfangiectasia intestinal o torácica y el linfedema congénito pueden representar variantes de la misma malformación debido a obstrucción linfática congénita o ausencia parcial de los vasos linfáticos. En general, la obstrucción linfática es la característica común que conduce tanto a linfangiomas como higroma quístico⁽⁴⁰⁾.

El conducto torácico malformado se ha visto en un tercio de los casos de hiperplasia bilateral de los vasos linfáticos, en los otros dos tercios hay llenado inadecuado o ausente. La obstrucción del flujo linfático a través del mediastino produce aumento en el número y calibre de los vasos linfáticos en extremidades, ingles, abdomen y mediastino. Esta hiperplasia bilateral frecuentemente causa linfedema abajo de la rodilla, es bilateral y se asocia con enfermedad quilosa y linfangiectasia intestinal. Los síntomas comienzan a cualquier edad⁽²⁾.

Servelle estudió las malformaciones congénitas de los linfáticos del intestino delgado y relacionó el linfedema de miembros inferiores cuando ocurre flujo retrógrado de una cisterna quilosa anormal hacia las extremidades. Las enfermedades secundarias a las malformaciones de los linfáticos intestinales son⁽⁴¹⁾:

- Enteropatía perdedora de proteínas
- Quiloperitoneo y quiste quiloso del mesenterio
- Quiluria
- Linfedema con reflujo del quilo dentro de los linfáticos de las extremidades
- Quilotórax y quiste quiloso del mediastino
- Quilopericardio
- Reflujo del quilo dentro de los linfáticos pulmonares

- Hipoproteinemia única
- Alergia aislada a la comida⁽⁴¹⁾.

Las enfermedades asociadas con malformación de los linfáticos intestinales:

- Linfedema común
- Linfedema de órganos genitales
- Enfermedad de Milroy
- Síndrome de Klippel Trenaunay Weber
- Edema común
- Complicaciones vasculares después del nacimiento con control de hormonales⁽⁴¹⁾.

3) El Linfedema secundario representa más del 50% de los casos y pueden estar causados por:

- a) Procesos linfangíticos, únicos o recidivantes tal como acontece para la erisipela (la más frecuente), micosis infectadas, úlceras de las piernas, eccema crónico e infestación por *Filaria bancrofti*. La elefantiasis es la consecuencia de un linfedema intenso crónico y progresivo o inflamatorio y recidivante por infección estreptocócica o filaria.
- b) Linfedema postflebitico se presenta a consecuencia del bloqueo ganglionar linfático determinado por una intensa periflebitis en el territorio femoro-iliaco.
- c) Enfermedades de los ganglios linfáticos regionales, tuberculosis, enfermedad de Hodgkin, linfosarcomas.
- d) Invasión neoplásica, de los ganglios femoro-iliacos en los cánceres de útero, vulva, próstata, etc. Es particularmente frecuente en los cánceres del aparato genital femenino que evolucionan con gran lentitud, el edema aparece insidiosamente, se caracteriza por su localización proximal y su consistencia dura sin fovea.
- e) Después de la extirpación o irradiación de los ganglios linfáticos regionales en el cáncer de mama o vaciamientos ganglionares pelvianos (por neoplasia de útero), etc. En estos casos se añade a menudo un componente de edema venoso por dificultad de drenaje⁽²⁸⁾.

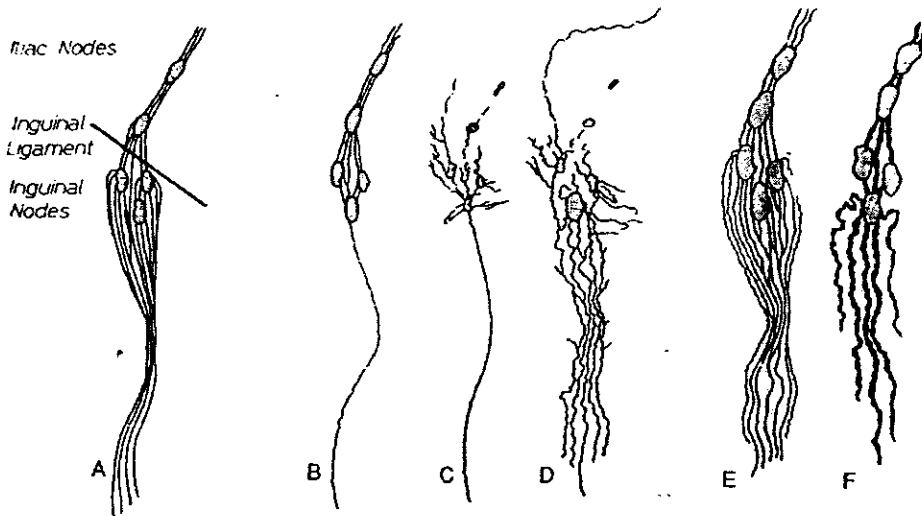
7. Clasificación del linfedema

El linfedema se clasifica en primario (idiopático) y secundario (identificado), el cual se revisó en el apartado anterior. Las anomalías del sistema linfático de acuerdo a la clasificación de Kinmonth se dividen en proximal (reducción o ausencia de ganglios), distal (número y/o tamaño anormal de los vasos linfáticos) o mixta (combinación de anomalías de ganglios y vasos linfáticos)⁽¹⁾. Dos clasificaciones se encuentran en uso común, una basada en la edad de inicio y la segunda en los hallazgos patológicos/linfangiográficos⁽²⁾.

El linfedema primario está relacionado a defectos durante el desarrollo in útero, pudiendo ser la variedad no hereditaria o simple y la hereditaria, esta última manifiesta diferentes edades de presentación: el congénito (desde el nacimiento hasta el 1er año) es la enfermedad de Noone-Milroy o tipo I, el precoz (de 1 a 35 años) también conocido como enfermedad de Meige o tipo II y el tardío (después de los 35 años)⁽¹⁾.

El patrón anatómico del linfedema primario puede ser dividido en: aplasia, cuando no se demuestra vasos linfáticos (25% de los casos); hipoplasia, disminución del número y/o del calibre de los vasos (60% -80%), e hiperplasia cuando se detecta un incremento en el número y/o calibre de los vasos linfáticos (7-15%) con malformación o ausencia del conducto torácico y megalinfáticos (3%)^(2,28,42). Ver figura no. 2.

Fig. no. 2. Clasificación patológica-linfangiográfica de la displasia linfática generalizada. a) normal. b) obstrucción distal. c) obstrucción distal y pélvica. d) obstrucción pélvica. e) hiperplasia linfática. f) megalinfáticos⁽²⁾.



8. Frecuencia

La incidencia estimada de la displasia linfática en general, varía considerablemente, desde 1:67,000 hasta 1: 3,000⁽²⁾. El linfedema congénito ocurre en 11-25% de los casos de linfedema. El linfedema congénito hereditario primario de Milroy, afecta 1.15/100,000 personas menores de 20 años de edad^(27,41) y se calcula una incidencia de 1:6000 nacimientos, cuando se asocia con microcefalia se calcula una frecuencia de 1-2:50,000^(43,2).

El linfedema tipo II o precoz, con inicio antes de los 35 años, es el más común, encontrándose en el 60-80% de los pacientes, y el linfedema tardío que inicia después de los 35 años, se presenta en el 12-14% de los casos. La razón por sexos es de 3 mujeres por 1 varón⁽²⁾. El pico de presentación en el linfedema precoz ocurre en la pubertad, lo que sugiere que cambios hormonales pueden estar implicados. También hay una predilección de afección por la extremidad inferior izquierda⁽¹⁾.

La hipoplasia proximal ocurre igual en mujeres y hombres, con una historia familiar positiva en el 10% de los casos. La hipoplasia distal aparece casi exclusivamente en mujeres con una historia familiar positiva en el 22%-44% de los casos⁽²⁾.

9 Etiología

Los desórdenes del sistema linfático durante el desarrollo se clasifican de acuerdo a su origen en aquellos debidos a aneuploidías cromosómicas, genopatías por mutaciones en un gen y multifactoriales. En éstos últimos tenemos los esporádicos, por exposición a teratógenos o de causa desconocida. Dentro de los cromosómicos el más frecuente es el síndrome de Tumer, síndrome de Klinefelter y síndrome de Down y respecto a los desórdenes génicos se tiene el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber y el linfedema primario entre otros⁽⁴³⁾.

Tabla no 1. Clasificación del linfedema congénito de origen monogénico según Mc Kusick⁽⁵⁾.

MIM es el número asignado en el catálogo Mc Kusick de enfermedades mendelianas.

HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE	NO. MIM
Linfedema de inicio en la vida adulta y uñas amarillas	153300
Linfedema hereditario de inicio temprano, tipo I o enf. de Milroy	153100
Linfedema hereditario de inicio tardío, tipo II o enf. de Meige	153200
Linfedema y anomalía arteriovenosa cerebral	152900
Linfedema y microcefalia	152950
Linfedema y ptosis	153000
Linfedema con distiquiasis	153400
HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA	
Linfedema congénito recesivo	247440
Linfedema con hipoparatiroidismo	247410

10. Aspectos Moleculares del gen

En 1998, Ferrel y colaboradores, proponen a gen FLT4, un miembro de la familia de genes receptores para el factor de crecimiento del endotelio vascular, como candidato tanto biológico como por su posición en 5q34-q35 a ser el gen involucrado en el linfedema familiar. En 1999, Evans y cols. describen la localización del locus candidato en 5q35.5 por análisis de ligamiento y mapeo posicional para linfedema tipo Milroy^(56,57).

11. Patogenia del linfedema

La aparición de linfedema por obstrucción linfática, inicia con la interrupción del flujo linfático que provoca expansión del volumen del líquido intersticial. En la mayoría de los casos, se localiza en una región linfática concreta, por ejemplo, una extremidad. Aunque el revestimiento endotelial normal es relativamente impermeable al paso de proteínas, en el intercambio normal de líquido entre los compartimentos vascular e intersticial se escapa una pequeña cantidad de albúmina hacia el espacio intersticial. En la obstrucción linfática no se puede drenar la pequeña cantidad de líquido que sale del compartimiento intravascular ni tampoco la pequeña cantidad de proteína del líquido intersticial, disminuyendo de esta forma la presión osmótica efectiva neta de la sangre⁽³⁶⁾.

La formación de edema, con aumento en la presión y cambios estructurales en el tejido alrededor de los linfáticos, ocasiona inhibición del crecimiento linfático, lo cual agrava el linfedema y la fibrosis⁽³¹⁾. Las anomalías estructurales de los vasos linfáticos como dilatación, irregularidad y deficiencia valvular, puede resultar del flujo linfático aumentado a través de pocos vasos subdesarrollados y con fallos en la fusión, donde el crecimiento secundario está retardado^(1,2).

El depósito de colágena excede la proteólisis de macrófagos produciendo fibrosis. El daño crónico produce que las células musculares lisas dentro de las paredes de los vasos linfáticos, se engrosen en los canales fibrosados⁽²⁾. Las proteínas y α globulinas contenidas en la linfa, alargan las fibras reticulares adjuntas a los vasos linfáticos provocando su dilatación, esto conduce a incompetencia valvular, flujo retrógrado y estasis. Al inicio esto es reversible, sin embargo la fibrosis subcutánea progresiva conlleva a un edema duro e irreversible. Esto probablemente ocurre debido a una combinación de factores: presión tisular, inflamación, cambios hormonales en la pubertad, embarazo y menopausia, además de la displasia subyacente del sistema linfático. Sin embargo, esto no explica porque se desarrolla el linfedema que se manifiesta años después del pico estrogénico. La teoría del factor estrogénico, implicada en la presión tisular subcutánea, se ha reforzado por Hall, quien observó que el linfedema ya resuelto en el síndrome de Turner, se volvía a presentar cuando se les inducía la menarca^(39,2).

Cuando la red linfática superficial está hipoplásica o ausente, la linfa se estanca en el tejido subcutáneo hasta que la presión oncótica del mismo excede la presión osmótica venosa superficial, causando descompresión venosa. Mientras en el linfedema precoz es común un desorden de los vasos linfáticos superficiales, en el congénito están involucrados los linfáticos subfasciales⁽⁴⁰⁾.

Los vasos linfáticos subyacentes de la piel con linfedema primario de inicio tardío, son de tamaño normal pero más largos que los sanos, mientras que en el linfedema congénito de Milroy los linfáticos demuestran aplasia confinada a las partes de las extremidades con edema manifiesto o ectasia, donde el diámetro de los capilares excede las 90 micras. Este valor nunca se encontró en las personas normales o con linfedema primario esporádico⁽⁴⁴⁾.

La distribución anormal o ausencia de vasos linfáticos, probablemente se deba a un defecto de la migración de las crestas neurales y/o acúmulo de hialuronidato en la matriz extracelular, como se ha visto en la trisomía 16 del ratón, que es el modelo animal del síndrome de Down y donde hay ausencia completa o malformación del sistema linfático⁽⁴⁵⁾.

Aunque la causa del linfedema primario es desconocida, existen 3 modelos animales que sugieren posibles mecanismos. En el cerdo *Butch Landrace*; el linfedema congénito tipo Milroy ocurre secundario a una hipoplasia distal no obstructiva, variando el grado de edema. Las características clínicas correlacionan con las patológicas, desde una aplasia total hasta una hipoplasia menor. En estos animales también se ha manifestado higroma quístico, linfangioma y linfangiectasia pulmonar e intestinal, puntualizando un mecanismo común en la patogénesis de estas enfermedades. El perro *poodle* proporciona un segundo modelo animal, con hipoplasia proximal (obstructiva) autosómica dominante. En el ganado *Ayrshire*, ocurre un tipo de linfedema autosómico recesivo secundario a hiperplasia bilateral de los linfáticos⁽²⁾.

12. Asociaciones

En la actualidad se conocen 33 síndromes que incluyen linfedema y otras asociaciones⁽¹⁷⁾. Algunos se sobreponen entre ellos y la mayoría son autosómicos dominantes⁽⁴⁶⁾. Los más frecuentes de estos síndromes y asociaciones con linfedema se muestran en las tablas no. 2, 3 y 4⁽⁴³⁾.

Tabla no 2. Anomalías dismorfogénicas asociadas con desórdenes linfáticos⁽⁴³⁾.

SÍNDROME	MALFORMACIÓN LINFÁTICA	OTRAS CARACTERÍSTICAS	INCIDENCIA/ OTRAS
Klippel-Trenaunay-Weber	linfedema, linfangioma	sobrecrecimiento óseo y de tejidos blandos, malf. A-V, venas varicosas	Relativamente común ocurrencia esporádica
Maffucci (Encondromatosis y hemangiomas)	linfangiomas	coexisten hemangiomas y encondromas, tumores benignos y malignos, vitiligo.	>100 pacientes reportados (1990); ocurrencia esporádica
Neurofibromatosis I	linfedema (puede coexistir con fenotipo Noonan)	manchas café con leche, neurofibromas	1:3000 nacidos vivos, AD
Sobrecrecimiento tipo Bannayan	Linfangioma	megaencefalia, hamartomas, RPM	AD
Proteus	Linfangioma	lipomas, hemangiomas, megaencefalia, Convulsiones, coristomas, R.M.	Indeterminada, raro
Noonan	linfangiectasia intestinal, linfedema,	anomalías cardíacas, gastro-intestinales.	1:2500-1:1000 NV etiológicamente heterogéneo
Linfedema tipo I	linfedema intestinal, linfangiectasia	microcefalia, distiquiasis, quiste extradural	1:6000 NV, AD
Linfedema II	linfedema	paladar hendido, uñas amarillas distróficas	esporádico, raramente genético, esporádico
Linfedema distiquiasis	linfedema	distiquiasis, pterigium colli, alteraciones vertebrales	Raro, 1.100,000; AD
Linfedema-hipoparatiroidismo	linfedema	hipoparatiroidismo, nefropatía, prolapso mitral, braquitelefalangia	2 pacientes descritos

Tabla no 3. Síndromes genéticos asociados con desórdenes linfáticos^(2,43)

SÍNDROME/ ASOCIACION	INICIO	CARACTERÍSTICAS	HERENCIA
L+ distiquiasis y uñas amarillas	Pubertad	distiquiasis, uñas amarillas, linfangitis recurrente	AD
Enteropatía con pérdida proteica familiar	Niñez	retardo del crecimiento, estenosis de vena hepática, ascitis, diarrea	AR
Hennekam	Congénito	convulsiones, alteraciones dentales, RM	AR
Linfangiectasia intestinal	Congénito	L. intestinal y pulmonar	AD
L. intestinal+ aplasia cutis	Congénito	L. intestinal, aplasia cutis y coloboma de disco óptico	AR/ XL
L+ alteraciones esqueléticas	Congénito	turricefalia, alteraciones metafisiarias	AR /XRL
L+ anomalías hematológicas	Niñez/ pubertad	anemia mieloblástica, sordera neurosensorial	?
L+ malformación cerebro-vascular	Pubertad	anomalía arteriovenosa cerebral hipertensión pulmonar primaria	AD
L+ colestasis	Congénito	ictericia colestática recurrente	AR
L+ ascitis quilosa	Congénito	ascitis quilosa, glaucoma	AR
L+ paladar hendido	Pubertad	paladar hendido	AD
L+ uñas amarillas	Adulto	uñas amarillas, derrame pleural, deficiencia inmune, enf. tiroidea	AD
L+ distiquiasis	Pubertad	cardiopatía congénita, quiste espinal, ectropión	AD
L+ enf. de Fabry	Precoz	enf. Fabry, alt. de piel, renales, neurológicas	XLR
Linfedema + hipoparatiroidismo	Congénito	nefropatía, prolapso de mitral, braquidactilia, telecanto, ptosis	AR/ XLR
L+ microcefalia	Congénito	microcefalia, inteligencia normal	AD
L+ pie cavo	Congénito	pie cavo uni o bilateral	AD
L+ ptosis	Pubertad	ptosis congénita	AD
L+ linfangitis recurrente	Niñez	linfangitis recurrente	AD
Enf. Meige	Pubertad		AD
Enf. Nonne-Milroy	Congénito		AD
Sd. Noonan	Congénito	talla baja, cardiopatía cong., cuello alado, facies no usual	AD

Tabla no 4. Síndromes cromosómicos asociados con desórdenes linfáticos^(2,43).

SÍNDROME/ ASOCIACION	INICIO	CARACTERÍSTICAS	HEREN CIA
Sd. Turner	Congénito	talla baja, disgenesia gonadal, hidrops fetalis, linfedema	-
Trisomía 18	Congénito	higroma quístico, cuello alado, teletelia, linfedema, RCIU	-
Trisomía 13	Congénito	higroma quístico, linfedema, microftalmía, L y PH	-
Trisomía 21	Congénito	higroma quístico, linfedema, facies característica, R.M.	-
Duplicación 11p	Congénito	higroma quístico, linfedema teletelia, R.M. cardiopatía cong., malf. renales.	-
Triploidía	Congénito	higroma quístico, linfedema, múltiples anomalías congénitas	-
Sd. de Klinefelter	Congénito	higroma quístico, linfedema, microorquidismo	-
Trisomía 22	Congénito	higroma quístico, cuello alado, hemidistrofia, malf. renales y cardíacas, estrias gonadales.	-
13q-	Congénito	higroma quístico, peso bajo al nacer, microcefalia, R.M.	-
11q-	Congénito	higroma quístico, trigonocefalia, RPM, cardiopatía cong.	-
Mujer XY	Congénito	insensibilidad a los andrógenos, disgenesia gonadal	-

La ascitis quilosa que también edematiza los genitales es en los casos primarios, autosómica recesiva⁽⁴⁷⁾. Dentro de las alteraciones cromosómicas y malformación de los linfáticos la que con mayor frecuencia se presenta es el síndrome de Turner⁽⁴⁸⁾.

13. Cuadro Clínico, Historia Natural

El diagnóstico de linfedema incluye una cuidadosa historia clínica, examen físico y estudios de imagen. La manifestación inicial del linfedema es el aumento de tamaño de una ó ambas extremidades o de la región distal de las mismas, generalmente es asimétrico, a expensas de edema firme, que aumenta con el ejercicio y disminuye ligeramente al acostarse el paciente. La progresión en el aumento del tamaño es poco dolorosa, lenta e insidiosa con sensación de pesadez crónica en la pierna⁽³⁹⁾. La extremidad permanece sin cambios en el 50-57% de los pacientes con más de 27 años de estar afectados^(2,39).

En los estadios iniciales el linfedema es blando y deja fovea. En forma crónica, la consistencia es dura y los tejidos están fibrosados, aquí ya no deja fovea con la presión, el miembro pierde su contorno normal y los dedos se ponen cuadrados⁽⁵⁰⁾. La linfangiografía revela aplasia/hipoplasia de linfáticos periféricos con dilatación del tronco linfático^(39,43).

contorno normal y los dedos se ponen cuadrados⁽⁵⁰⁾. La linfangiografía revela aplasia/hipoplasia de linfáticos periféricos con dilatación del tronco linfático^(39,43).

La enfermedad crónica produce piel fibroqueratótica, hipertermia ocasional, crecimiento de verrugas y ocasionalmente xantomas quillosos que tienden a resolverse si mejora el drenaje linfático. Ello ocurre en individuos con megalinfáticos, ya que tienen conexiones quillosas entre los linfáticos del intestino y las extremidades inferiores⁽²⁾.

El linfedema genital es más frecuente en varones, donde las diferencias anatómicas permiten pequeños grados de obstrucción para producir linfedema. Se presenta en la hipoplasia obstructiva o proximal de los vasos linfáticos lumbares e ilíacos y en el 50% de los casos hay linfedema concomitante de las extremidades inferiores. Inicia en la adolescencia o adulto joven. Hallazgos adicionales incluyen celulitis, vesículas y disfunción sexual. Ocasionalmente, la displasia linfática genital es del tipo megalinfáticos con hidrocele quilloso y vesículas quillosas en la piel escrotal⁽²⁾. La edematización persiste de por vida y algunas veces se complica con inflamación o infección, siendo sus efectos más cosméticos que funcionales⁽³⁹⁾, la ulceración es rara⁽⁴⁾.

14. Diagnóstico por imagen

Los objetivos del diagnóstico por imagen son descubrir la causa y definir el tipo. La exploración del sistema linfático se realiza mediante la linfografía o linfangiografía y la linfogamagrafía⁽⁴²⁾. Ver tabla no. 5.

Hay dos tipos de linfangiografía radiográfica: intralinfática e intersticial. La primera es el método tradicional, define mejor el tipo de anomalía presente⁽⁴²⁾. Se canaliza un linfático en el área interdigital del pie usando un colorante con base de aceite. A los 10 min. se visualizan los vasos linfáticos contrastados, 30 y 60 minutos después se hace el rastreo de la inyección intradérmica con una radiografía en la región ilio-inguinal⁽²⁾. La dificultad en la canalización del vaso linfático distal conduce al error diagnóstico de aplasia⁽¹⁾.

La linfangiografía intersticial visualiza los vasos linfáticos periféricos, pero no muestra la morfología ganglionar adecuadamente⁽⁴²⁾. En la región inguinal es importante diferenciar entre

enfermedad distal, de buen pronóstico y la hipoplasia obstructiva proximal, con ganglios linfáticos reducidos y ligeramente engrosados internamente, con pobre pronóstico⁽²⁾.

Los patrones linfográficos en el linfedema primario hipoplásico, muestran que en la hipoplasia distal hay una reducción en el número y calibre de los vasos linfáticos. En la hipoplasia proximal, los linfáticos troncales son anormales y pequeños con distensión distal del árbol linfático. En los megalinfáticos unilaterales, la extremidad afectada está crecida y las válvulas de los vasos y los ganglios linfáticos son pequeños, múltiples y esparcidos. El conducto torácico es grande e incompetente. En la hiperplasia bilateral, hay tanto aumento en el número como en la forma de los vasos y ganglios, con un conducto torácico ausente o parcialmente atrésico⁽⁴²⁾. La interpretación de éstos datos radiográficos no es fácil, ya que no hay una correlación absoluta entre los hallazgos linfográficos y cuadro clínico; o entre la anomalía anatómica y la probabilidad de edema⁽²⁾.

La linfogamagrafía utiliza marcaje con radionúclidos usando tecnecio-99m (^{99m}Tc), sirve para diagnóstico y valoración de la evolución. Define el camino del tránsito y la velocidad del movimiento linfático, la presencia de ganglios linfáticos, así como filtración y colecciones extralinfáticas de linfa (pericardio, pleura, peritoneo, perineo, etc.). Se inyecta el marcador radiactivo (^{99m}Tc), con dextrán y albúmina sérica humana en el tejido subcutáneo distal de la extremidad afectada. No tiene contraindicaciones específicas y la posibilidad de radiación es baja⁽¹⁾.

El rastreo con radionúclidos puede localizar la obstrucción, los llamados patrones incrementadores del flujo unilateral y el alargamiento de los ganglios linfáticos inguinales vistos en la hiperplasia linfática. La obstrucción se manifiesta por un tiempo de tránsito retardado, extravasación extensa del material de contraste a través de las paredes de los vasos linfáticos, vasos dilatados y tortuosos, clarificación retardada del contraste o circulación colateral y flujo retrógrado dérmico^(2,42). Las imágenes son capturadas en un contador gamma de doble cabeza, las cuales se manifiestan en un tiempo máximo de 10 a 60 minutos.

Tabla no. 5. Hallazgos linfogamagráficos en el linfedema primario⁽¹⁾.

Tipo	Aplasia	Hipoplasia	Hiperplasia
Nódulos	Ausentes	Normal/ reducidos	Ausentes/ reducidos
Canales	Ausentes	Reducidos	Aumentados
Calibre	Ninguno	Pequeños	Grandes
Patrón de extremidades	Segmental/ completa	Segmental/ completa	Segmental/ completa
Tiempo de tránsito linfático	Muy lento	Lento	Rápido
Colaterales linfáticas	Muchas veces	Muchas veces	Usualmente no
Depósitos extralinfáticos	No	Sí	Sí

15. Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza con otros procesos que producen aumento de volumen unilateral de la extremidad, como la trombosis de las venas profundas y la enfermedad venosa, ya sea secundaria a insuficiencia venosa crónica, síndrome de postflebitis, o compresión de las venas iliaca.^(2,50) Los edemas reactivos a alergias y afecciones regionales: artropatías, osteomielitis, edema traumático del brazo o de la pierna⁽²⁸⁾.

El linfedema primario debe diferenciarse del secundario a afecciones médicas como la enfermedad cardíaca congestiva, cirrosis, hipoproteinemia, hiperaldosteronismo, edema de Quincke, daño renal, síndrome nefrótico, mixedema, el debido a extirpación quirúrgica de los ganglios o vasos linfáticos, carcinoma secundario, enfermedad de Hodking, inflamación repetida y altas dosis de radiaciones, entre otros⁽²⁾.

El lipedema u obesidad esponjosa, es una enfermedad rara donde hay acúmulo simétrico de grasa y alargamiento de los tejidos subcutáneos en las dos piernas, dejando libres los pies, hay pérdida del contorno genéticamente determinado, se observa con frecuencia lipodistrofia glútea y sin complicaciones cutáneas. Es de índole familiar con predilección por las mujeres y se considera más como un defecto estético^(2,28,51). El flebedema es parcialmente de origen linfático, hay linfáticos

pequeños, microvasos y conductos subcutáneos que están también obliterados en parte o permanecen sin válvulas funcionales⁽⁴⁴⁾.

La infección crónica por el parásito *Filaria Wuchereria bancrofti*, produce bloqueo de los vasos linfáticos por el depósito de sus huevos, en la región inguinal ocasionando engrosamiento epidérmico, edema masivo de los genitales externos y gran crecimiento de la pierna afectada, a tal grado que a esta enfermedad tropical se le denomina elefantiasis o filariasis^(26,36,52).

En niños es más frecuente la hemihipertrofia, neurofibromatosis, macrodistrofia lipomatosa, distrofia simpática refleja y encondromatosis múltiple, que la insuficiencia venosa periférica. El síndrome de Noonan, síndrome de Turner, síndrome de Agenes, etc., también cursan con linfedema^(17,39,42). Ver tablas 2,3 y 4.

Los síndromes congénitos de origen genético o multifactorial que involucran crecimiento anormal de linfáticos, también incluyen varias anomalías sanguíneas vasculares, como por ejemplo, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber involucra una anomalía vascular compleja: linfáticos (aplasia, hipoplasia, linfangioma), componente capilar (hemangiomas cutáneos capilares) y venoso (venas varicosas, hipoplasia venosa, aplasia)⁽¹⁾.

En pacientes con megalinfáticos unilaterales casi siempre se hallan un nevo rosa circunscrito o angioma capilar en la piel de la extremidad o cerca de la raíz de extremidad. Los pacientes con hiperplasia bilateral tienen una mancha de angiomas simétricos en red alrededor del borde de sus pies⁽²⁾.

16. Tratamiento

El tratamiento del linfedema puede ser tanto quirúrgico como médico con el propósito de controlar el acúmulo de linfedema, reducir la incidencia de infección y detener el desarrollo de la papilomatosis y piel hiperqueratótica, aunque la cura definitiva aún no está disponible, un tratamiento conservador adecuado debe iniciarse inmediatamente⁽³⁹⁾. Los cuidados generales de la piel como la higiene y aseo de los pies, sobre todo antes de acostarse, lavando y aplicando antisépticos para evitar la linfangitis. Evitar el ortostatismo prolongado, efectuar descansos durante el día para elevar las piernas con el fin de favorecer el desagüe de la extremidad y reducir la intensidad del edema. ^(28,50).

El cuidado médico, se efectúa en dos categorías, farmacológica y mecánica. El uso de medicamentos incluye antibióticos como la penicilina o eritromicina para el tratamiento o como profilácticos de la linfangitis y se deben tratar enérgicamente las infecciones por hongos. Están contraindicados los diuréticos ya que producen disminución del volumen intravascular por hemoconcentración y alteraciones metabólicas. La combinación de benzopironas con esteroides se muestra promisorio, pero los resultados a largo tiempo, aún están por verse⁽²⁾.

El tratamiento quirúrgico del linfedema comprende dos tipos de técnicas: las clásicas de linfangiectomía y linfangioplastia con resección e injerto y las derivaciones linfáticas que consisten en establecer un drenaje linfático artificial con el sistema venoso por medio de la implantación linfático-venosa por microcirugía aplicando un ganglio linfático en la luz venosa del propio vaso linfático⁽²⁸⁾. Los resultados en general son pobres.

El sostén mecánico incluye elevación de la extremidad afectada y medias de compresión graduada pueden reducir el edema que se produce con la posición erecta. La graduación de la presión se hace con máquinas de compresión intermitente por medio de un sistema de gradiente de presión. Existe la de presión baja de Jobst (arriba de 50-60 mm Hg) que actualmente se sigue manejando, la banda elástica tipo Ace, la bomba de aire Flowtron, la bomba linear de aire Wright y la bomba de presión linfática Lympha-Press, todas ellas trabajan con el principio de compresión neumática intermitente secuencial de la extremidad, iniciando distalmente en la mano o pie y terminando en la porción proximal de la extremidad tratando de reproducir la fisiología al exprimir la linfa desde fuera de la extremidad, su mayor desventaja es el costo y la inmovilidad^(2,39).

El edema usualmente mejora lentamente en varios días, debiendo modificarse el tamaño de la banda conforme disminuye el edema para asegurar la compresión de la extremidad. La bomba neumática no es una cura, pero muchos pacientes responden bien, mostrando un decremento en el tamaño de la extremidad o permaneciendo del mismo tamaño con el tiempo⁽¹⁾.

El edema temprano responde rápidamente a la compresión neumática externa, sin embargo 30%-40% de las extremidades son resistentes, particularmente en aquellos casos de linfedema avanzado

con tejido subcutáneo fibroso. La compresión mecánica está contraindicada en aquellos pacientes con trombosis venosa profunda, insuficiencia arterial severa e infección aguda⁽²⁾.

17. Complicaciones

La linfangitis es la inflamación aguda de los vasos linfáticos superficiales o profundos. El estafilococo y estreptococo son los patógenos más frecuentes, 25% de los casos tienen linfangitis y celulitis recurrente⁽²⁾. Los ataques repetidos de celulitis, se sospecha por fiebre de 39.4 a 40.6°C, postración, malestar y cefalea; eritema, induración, hipersensibilidad y linfadenopatía en la extremidad, el tratamiento es con antibióticos y hospitalización. La micosis del pie ocurre en el 30% de los casos⁽³⁹⁾. Las fístulas linfo-cutáneas son comunes en la cronicidad⁽⁴²⁾.

La complicación más severa y rara, es el linfangiosarcoma o tumor de Stewart-Treves, que aparece como una pápula azul-violeta con ganglios hemorrágicos en la piel, que se ulcera y necrosa⁽⁴⁹⁾. La supervivencia después del diagnóstico es de 18 a 34 meses y la escisión completa del tumor (generalmente amputación) es el único tratamiento. Solo han sido descritos 20 casos^(2,39,53).

En la hiperplasia bilateral con anomalías del conducto torácico o megalinfáticos, puede haber complicaciones quíloas en extremidades inferiores. Puede involucrarse periné y genitales, incluyendo quilocele por comunicación fistulosa con la uretra, vejiga, o pelvis renal. El quilo-pericardio es raro y generalmente produce taponamiento cardíaco⁽³¹⁾. La epidemodisplasia verruciformis y fascitis necrotizante, un proceso gangrenoso cuya mortalidad es del 8 al 68%, acontecen para menos del 10% de los casos⁽²⁾. Raros son xantoma cutáneo verruciforme⁽⁵⁴⁾, la ulceración y la artritis séptica recurrente con derrame estéril en rodillas⁽²⁾.

Planteamiento del Problema

En la mayoría de los casos se ha reportado que el linfedema congénito hereditario presenta un patrón de herencia autosómico dominante, sin embargo, existen 3 reportes previos que plantean un mecanismo de transmisión diferente. Ante esta situación, se manifiesta la posibilidad de heterogeneidad genética en este padecimiento. El planteamiento de nuestro problema se enfoca a la confirmación de este hallazgo y trataremos de confirmar que existen ambos mecanismos de transmisión, tanto autosómico recesivo como autosómico dominante para el linfedema congénito.

Justificación

Ante la existencia de 3 reportes que proponen un mecanismo hereditario diferente a lo conocido para el linfedema congénito, se sugiere la posibilidad de la heterogeneidad genética. Se establece la necesidad de confirmar otro patrón de herencia como el autosómico recesivo, con la finalidad de un concepto más integral de la entidad, lo que se refleja en un asesoramiento genético adecuado.

Objetivo General

Identificar la existencia de la heterogeneidad genética en el linfedema congénito.

Material y Métodos

A. Población y muestra.

En la muestra se incluyen dos familias mestizas mexicanas que acudieron a la consulta de nuestro hospital, afectadas con linfedema congénito y que reúnen los criterios clínico, genealógico y radiológico para establecer un patrón de herencia tanto autosómico dominante en una familia, como autosómico recesivo en la otra.

B. Criterios.

- a) **Inclusión:** Pacientes con linfedema congénito valorados en el Servicio de Genética, que presenten una genealogía con un patrón de transmisión hereditaria específico.
- b) **Exclusión:** Pacientes con linfedema de otra causa, que se encuentre asociado a un síndrome determinado esporádico o donde no se determine el modo de transmisión genealógica.
- c) **Eliminación:** Pacientes que presenten otras anomalías asociadas que puedan representar otra entidad clínica.

Procedimiento

Se realizó historia clínico-genética que incluye árbol genealógico, a las afectadas.

Se entrevistó a todos los familiares posibles de primer grado y se hizo exploración física.

Exámenes de gabinete a las afectadas que incluyen linfogamagrama y tele de tórax.

Examen de cariotipo con técnica de bandas GTG a cada una de las pacientes afectadas.

Caracterización clínico-radiológica.

Identificación del modo de transmisión del padecimiento.

Presentación de los Casos

Familia no. 1. Se presentan tres hermanas con linfedema congénito, hijas de matrimonio consanguíneo, el abuelo materno es sobrino del abuelo paterno, además tienen un pariente (medio sobrino segundo de las afectadas -V.4-) afectado con el mismo padecimiento que a su vez es hijo de padres consanguíneos, todos originarios de la misma región: Hermosillo, Hidalgo, México. (Ver Fig. no. 3 Arbol genealógico y Fig. no. 4 fotografía de las tres hermanas afectadas).

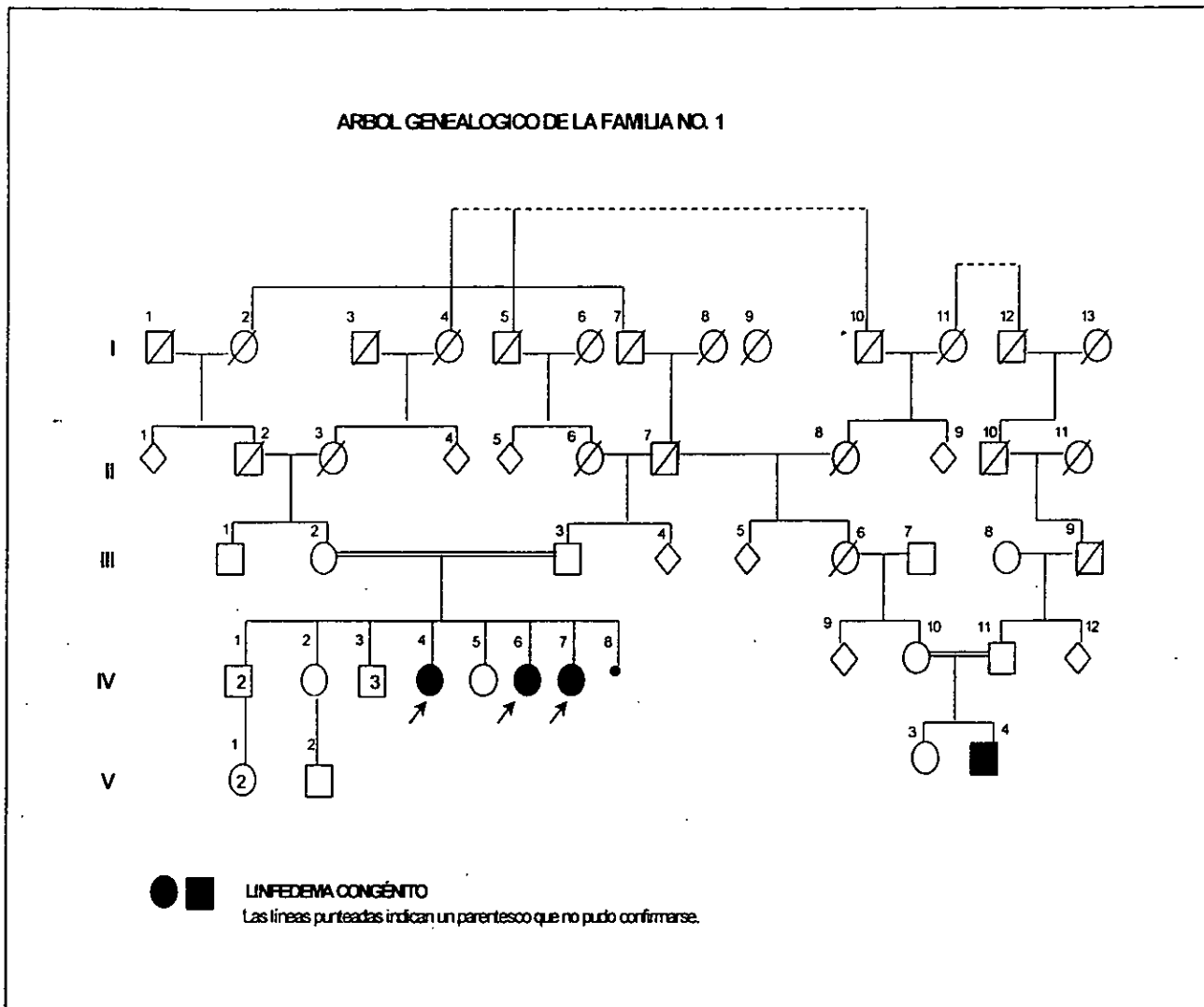
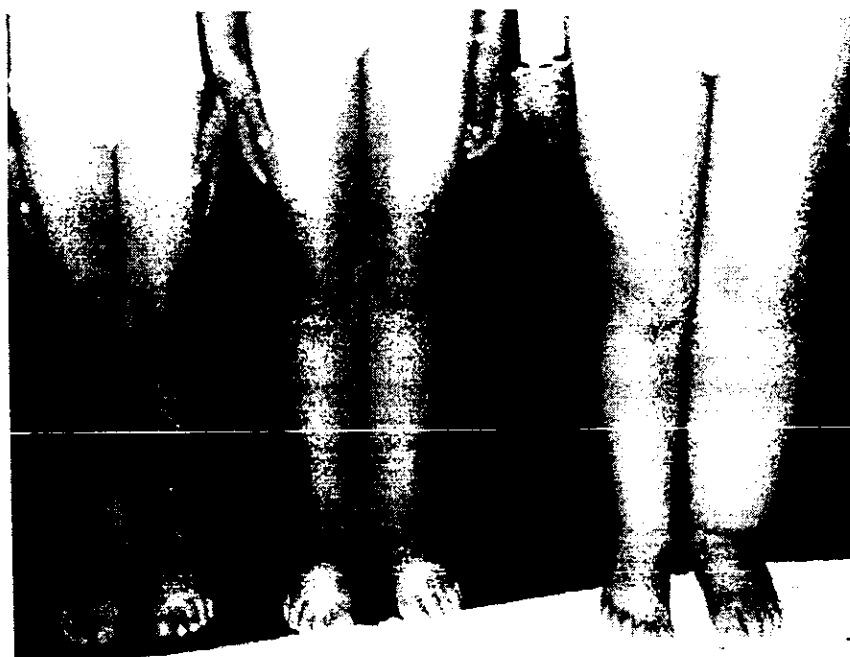


Fig. no. 3. Arbol genealógico de la familia no. 1.

Fig. no 4. Vista panorámica de las tres hermanas afectadas en la familia 1. De izquierda a derecha se presenta IV.7, IV.6 y IV.4. Muestran el linfedema de miembros inferiores que es unilateral izquierdo en las dos de la periferia y bilateral en la paciente del centro.



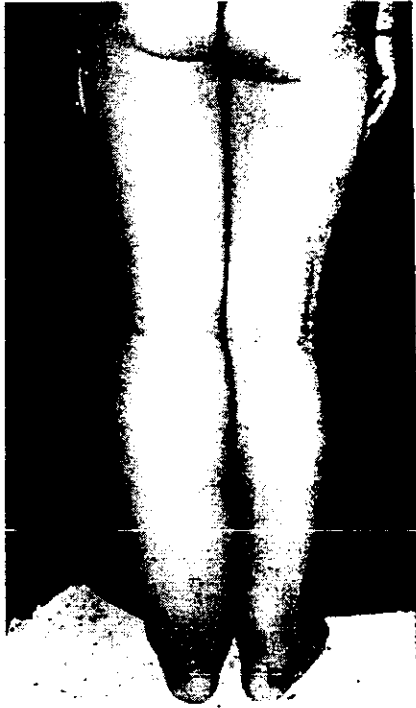
CASO 1 (IV.4). Femenina valorada a los 17 años. Es 5ª. Gesta de 11 hermanos, padre de 31 años y madre de 32 al nacimiento de la paciente. Ambos en aparente buen estado de salud, campesinos, sin toxicomanías, promiscuidad sexual ni padecen enfermedades crónicas. Producto de embarazo sin control prenatal, complicado con amenaza de aborto en el 3er. mes de gestación que cedió con reposo y medicamentos no especificados. Se obtuvo a los 8 ½ meses por parto eutócico, intrahospitalario, que lloró y respiró al nacer, pesó 3 Kg y se desconoce talla.

Su periodo neonatal, crecimiento y desarrollo neurológico son normales, regulares hábitos higiénico-dietéticos. Esquema de inmunizaciones completo. Presentó varicela a los 8 años, luxación de hombro derecho a los 12 meses sin secuelas, hospitalizaciones, cirugías, transfusiones, alergias, e intoxicaciones: negadas. Menarca a los 15 años, 30 x 3, con dismenorrea moderada el primer día, telarca y pubarca a los 14 años. IVSA: 19 años, G: 1 (a los 20 años), P:1, C:0, A:0.

Se detecta su padecimiento al nacimiento por presentar aumento de volumen y coloración rojiza en miembro pélvico izquierdo. Evoluciona con aumento de tamaño de modo insidioso y mientras más tiempo esté de pie, llega a exudar líquido cristalino por los espacios interdigitales y disminuye su tamaño ligeramente cuando se acuesta o levanta la extremidad más arriba del plano horizontal.

Somatometría actual con peso y perímetro cefálico en percentil 25, talla dentro de percentil menor de 3⁽⁵⁵⁾. Exploración física: Cráneo normal, frontal pequeño, facies sin datos patológicos. Cuello corto y ancho. Tórax, abdomen y columna normales. Miembros superiores simétricos, en manos clinodactilia del 5º dedo, bilateral, en palmas la piel es seca y gruesa. Extremidades inferiores asimétricas por aumento de volumen en miembro pélvico izquierdo a expensas de linfedema duro, sin fovea, con una diferencia de 4 cm al nivel de muslo y en rodilla de 14 cm. Abarca desde genitales externos hasta el pie donde se observa papilomatosis secundaria, en el dorso de los ortejos los cuales también están aumentados de tamaño. En genitales se observa aumento de tamaño y grosor de labios menores, con predominio izquierdo y del labio mayor derecho, vello púbico Tanner 3-4. Ver figura no. 5.

Fig. no. 5. Caso 1 (IV.4). a) Vista posterior. Además del linfedema y el cambio de coloración hay asimetría en la postura y el aspecto del tejido subcutáneo se aprecia endurecido. b) Se observa miembro pélvico izquierdo aumentado de tamaño en sentido transversal y además presenta cambio de coloración violácea en la región media de tibia. c) Se observa el pie afectado aumentado de volumen con papilomatosis, ortejos cuadrados, uñas displásicas, aumento de la vascularidad en el tobillo. d) Asimetría y engrosamiento de los labios mayores y menores siendo mas aumentados hacia el lado afectado por linfedema, distribución de vello púbico es normal.



a)



b)



c)



d)

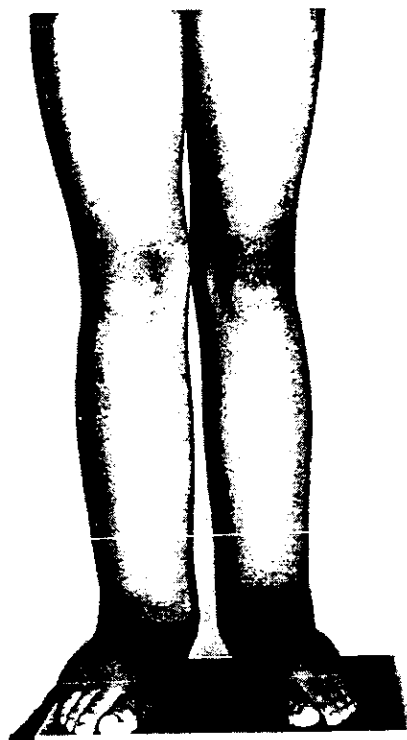
CASO 2 (IV.6). Femenina de 12 años, 8ª. gesta y 2ª. afectada en la familia, los padres tenían 36 años a su nacimiento. Producto de embarazo normoevolutivo, sin control prenatal. Se atendió de parto eutócico a los 8 ½ meses, intradomiciliario, obteniéndose producto único vivo que lloró y respiró al nacer, no tuvo somatometría neonatal. Período neonatal sin complicaciones. Crecimiento y desarrollo neurológico normal. Esquema de inmunizaciones completo. No ha presentado ninguna enfermedad exantemática de la infancia, traumatismos, hospitalizaciones, cirugías, transfusiones, alergias, e intoxicaciones previas: negadas. Menarca, telarca y pubarca: aún no.

Manifiesta su padecimiento desde el nacimiento, con aumento de volumen en ambas extremidades inferiores a expensas de linfedema que ha ido aumentando con la edad, se palpa duro, sin fovea, la coloración era normal al inicio volviéndose rojiza con el crecimiento. Somatometría actual normal. Exploración física: Cráneo, normal, pabellones auriculares con hoyuelos retrolobulares bilaterales, Tórax y ruidos cardíacos normales, glándula mamaria Tanner 1-2, normal, abdomen y columna normales. Ver figura no. 6.

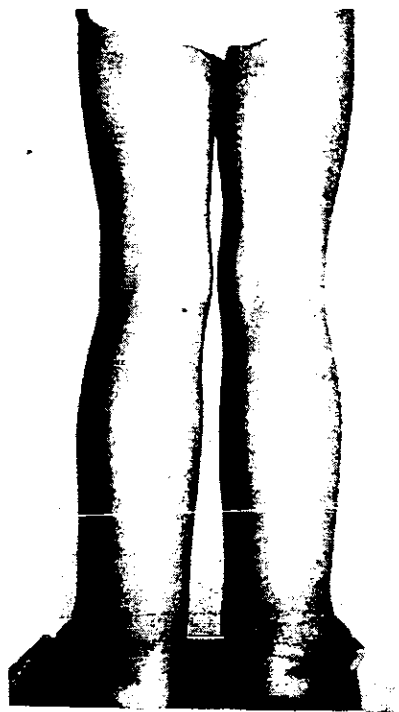
En extremidades superiores clinodactilia del 5º. dedo bilateral, hiperqueratosis palmar, miembros inferiores aumentados de tamaño a expensas de linfedema bilateral, signo de godete positivo, asimétrico con predominio izquierdo con una diferencia en muslos de 1 cm y en pantorrillas de 0.5 cm, se palpa una varicosidad en cara interna de muslo izquierdo de aproximadamente 5 cm de longitud, dura, no móvil y no cambia de consistencia al modificar la posición de pie a decúbito dorsal, pies con dorso aumentado de volumen y papilomatosis secundaria. El linfedema abarca desde genitales con labios menores prominentes hasta pies.

Fig. no. 6. Caso 2 (IV.6). a) Vista frontal de ambas extremidades inferiores de IV.6. Se aprecia el aumento de volumen bilateral, predominando abajo de la rodilla, así como el aumento de la vascularidad desde muslos. Se pierde el contorno de los tobillos, el dorso de los pies también está aumentado y se observa varicosidad bilateral. b) Vista posterior. El aumento de volumen es más evidente a partir de hueco poplíteo, los poros de los vellos están grandes y hay cambio de coloración rojiza-violácea en la región del tendón de Aquiles. c) Vista dorsal de ambos pies, (IV.6) con aumento de volumen, piel

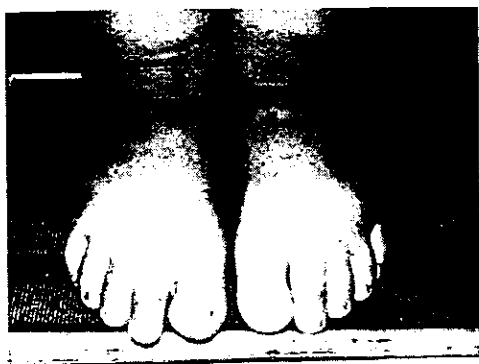
engrosada, dermatitis verrugosa y una cicatriz antigua en pie izquierdo, orfejos cuadrados y uñas displásicas. **d)** Vello púbico labios mayores de aspecto normal. El prepucio del clítoris y los labios menores están engrosados y aumentados de tamaño sobresaliendo a los labios mayores.



a)



b)



c)

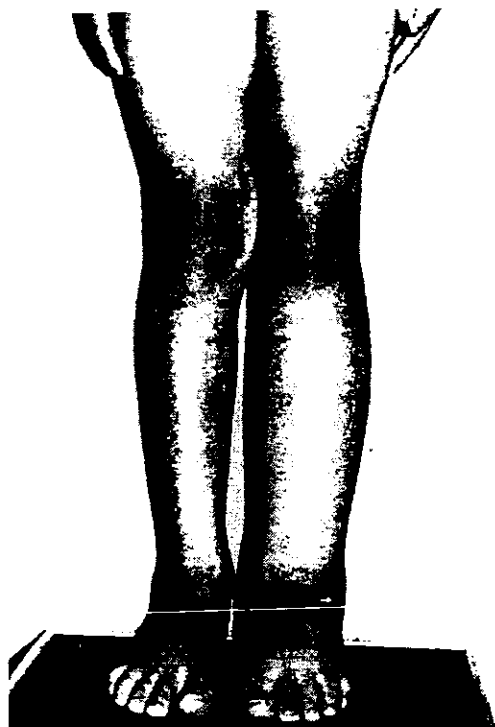


d)

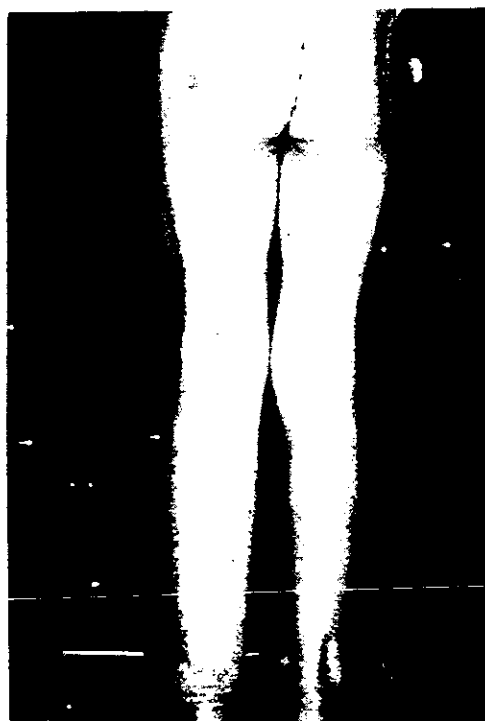
CASO 3 (IV.7). Tercera afectada en la familia, de 8 años, 9ª gesta obtenida de término por parto eutócico intradomiciliario, lloró y respiró al nacer, no tuvo somatometría al nacer. Período neonatal normal, desarrollo psicomotor normal. Esquema completo de inmunizaciones. Antecedentes personales patológicos negativos. Su padecimiento se detecta al nacimiento por presentar miembro pélvico izquierdo aumentado de volumen, el crecimiento longitudinal es normal y de acuerdo con su talla y edad, el grosor ha sufrido pocas modificaciones. aumenta si pasa mucho tiempo de pie, sentada o caminando y disminuye ligeramente si está en decúbito o la extremidad está elevada.

Somatometría actual normal. Exploración física: Cráneo y facies normal, pabellones auriculares bien implantados con pits retrobulares. Tórax, ruidos cardíacos, abdomen y columna normales. Extremidades superiores con clinodactilia del 5º dedo bilateral ligera hiperqueratosis palmar. Extremidades inferiores asimétricas por aumento de volumen del miembro pélvico izquierdo a expensas de linfedema, la diferencia del grosor al nivel de muslos es de 1.5 cm y en gemelos es de 8 cm, abarca desde ingle al pie ipsilateral, se palpan dos nódulos de consistencia dura en cara interna del muslo izquierdo, no móviles y no se modifican con el cambio de posición, pies con linfedema, en genitales, labios mayores muy delgados y los menores son prominentes, no hay vello púbico. Ver figura no. 7.

Fig. no. 7. Caso 3 (IV.7). **a)** El aumento de volumen de miembro pélvico izquierdo se observa desde muslo y muestra asimetría entre ambas extremidades inferiores, existe cambio de coloración rojiza en tobillo. **b)** En la vista posterior podemos observar la asimetría y pérdida del contorno normal de la pierna y tobillo izquierdo. **c)** Pies de IV.7. **d)** En genitales se aprecia labios menores y prepucio del clítoris pequeños, labios mayores cubren los menores y se consideran normales para la edad.



a)



b)



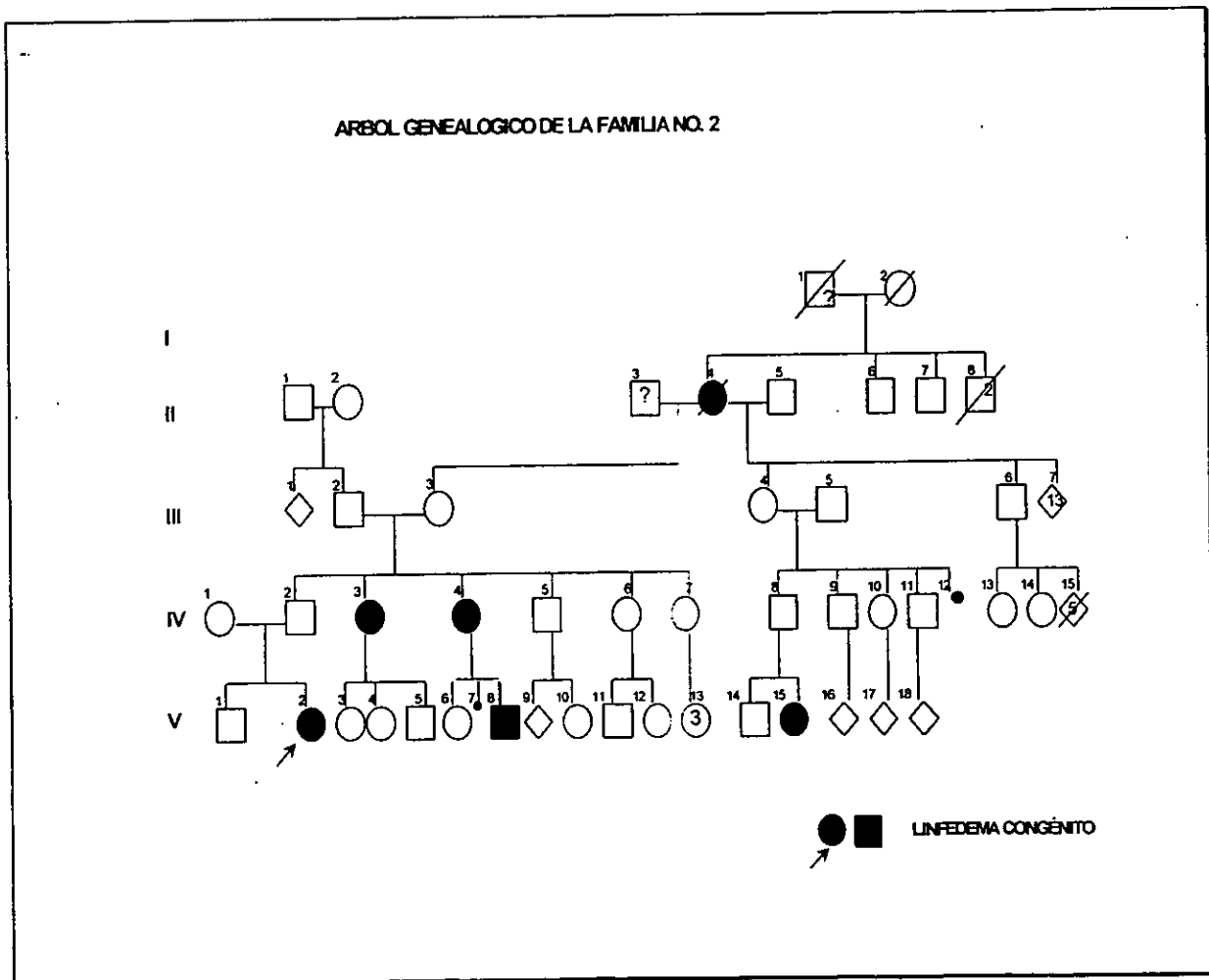
c)



d)

Familia no. 2. Se presenta el árbol genealógico de una familia mexicana, no consanguínea como se ilustra en la Fig. no. 8, afectados de linfedema congénito, donde se observa claramente la transmisión vertical, 5 miembros en 4 generaciones lo manifiestan. Por línea paterna hay 2 tías (IV.3 y IV.4), la bisabuela (II.4) y una prima segunda (V.14) afectadas del mismo padecimiento.

Fig. no. 8. Árbol genealógico de la familia no. 2.



Caso 4 (V.2). Femenina de 16 años. Es 2ª. gesta de 2 hermanos, el padre de 25 años al nacimiento de la afectada y madre de 19. Ambos en aparente buen estado de salud, sin toxicomanías, ni enfermedades crónicas. Un hermano (V.1) de 17 años, sano. Obtenida posterior a embarazo normoevolutivo, por parto eutócico intrahospitalario a los 9 meses de gestación, lloró y respiró al nacer; pesó 3,200 gr. y midió 51 cm. Período neonatal normal. Crecimiento y desarrollo neurológico normal. Alimentación inadecuada en calidad y cantidad. Higiene adecuada. Esquema de inmunizaciones completo. Antecedentes de varicela, parotiditis, escabiasis y neumonía. Antecedentes personales patológicos negativos. Alergia a la penicilina.

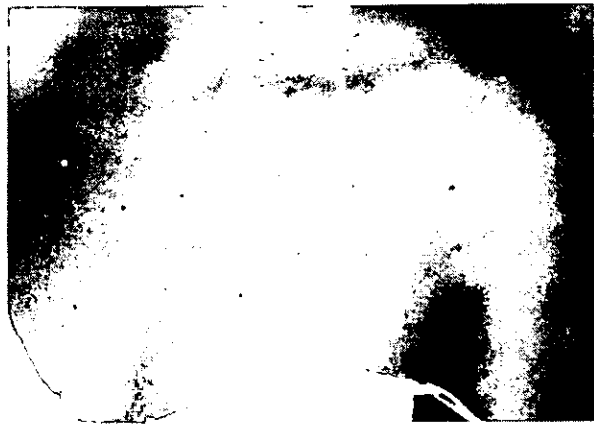
Somatometría actual normal. Valorada por presentar linfedema congénito bilateral en extremidades inferiores; entre los 11 y 13 años apareció una mancha café oscuro en hemitórax izquierdo, arriba de la glándula mamaria abarcando hasta axila, se realizó biopsia correspondiendo a un nevo de Becker; a los 13 años aparece un hundimiento en la piel craneal en región interparietal central que fue progresando hasta volverse surco y formar un pliegue, lentamente han ido apareciendo más surcos extendiéndose hacia los parietales, dermatología diagnosticó *cutis verticis gyrata*.

Exploración física: Facies normal, cuello corto, tórax con mancha oscuro, punteada con manchas blancas de aproximadamente 17 x 9 cm, en hemitórax izquierdo correspondiendo al nevo de Becker, ruidos cardíacos normales. Abdomen, genitales, columna y ano normales, extremidades superiores normales, miembros inferiores con ligera asimetría basándose en linfedema de ambas piernas, manifestándose a partir de las rodillas y hasta los pies, ligero predominio izquierdo con diferencia de 0.5 cm al nivel de los gemelos, tobillos con godete positivo, pies simétricos, dedos cortos, uñas displásicas con tendencia a encamarse, piel de las plantas engrosada. Ver figura no. 9.

Fig. no. 9. Caso 4 (V.2). a) Vista dorsal de los pies, los ortejos son cuadrados y el linfedema no es tan severo. b) La mancha difusa en caro anterior del hemitórax izquierdo, café oscuro que corresponde a un nevo de Becker. c) Cuero cabelludo, al centro de observa un pliegue de piel parte del *cutis verticis gyrata*.



a)



b)



c)

Caso 5 (IV.3). Femenina de 36 años. Es 2ª. gesta de 8 hermanos, tía por línea paterna del caso 4 (V.2). La madre tenía 26 años cuando ella nació. Obtenida por parto eutócico intradomiciliario, período neonatal normal, desarrollo psicomotor normal. Menarca a los 13 años, telarca 12 años, pubarca a los 11 años, eumenorreica, G:3, P:3, A:0, C:0.

El linfedema que presenta la paciente afecta extremidad inferior izquierda, a diferencia de su hermana y sobrina no fue congénito sino que apareció aproximadamente los 12 años de manera insidiosa, primero en el pie y al tomar medicamentos no especificados se desapareció, volvió a presentarse cuando se embarazó del 2º. hijo que actualmente tiene 15 años, ella tenía 21 años; se edematizó la extremidad desde la ingle, a los 24 años se realiza una linfangiectomía pero desde entonces aumentó más el volumen de la extremidad. Este linfedema aumenta con la posición de pie y al caminar y remite ligeramente cuando se acuesta, refiere la paciente que requiere estar acostada 3 días para que la extremidad tome un tamaño normal.

A la exploración física: cráneo normal, cuello corto y ancho, tórax y abdomen con abundante panículo adiposo, glándula mamaria, genitales, columna y ano normales. Miembros superiores normales, miembros inferiores asimétricos a expensas de linfedema en miembro pélvico izquierdo de hueso poplíteo y rodilla manifestando una diferencia de 1 cm en esa región, de 6 cm al nivel de los gemelos y de 10 cm a la altura de los tobillos, dorso del pie aumentado de volumen con godete positivo, dermatosis verrugosa interdigital e hiperqueratosis plantar palpándose un nódulo plantar, uñas displásicas, orfejos cuadrados, cicatriz antigua en el dorso del pie izquierdo. Ver figura no. 10.

Caso 6 (IV.4). Femenina de 25 años. Es 8ª. gesta de 8 hermanos, tía por línea paterna del caso 4 y la segunda afectada en su familia. Padres no afectados, el falleció a los 66 años por broncoaspiración, tenía 41 años y la madre 37 al nacimiento de la paciente. Fue obtenida por parto eutócico intradomiciliario, período neonatal normal, desarrollo psicomotor normal. Antecedentes gineco-obstétricos: Menarca a los 13 años, eumenorreica, DIU desde hace 3 años. G.3, P:0, A:1, C:2. Una hija de 7 años sana y un varón de 3 años que nació con ambos pies edematizados y a los 6 meses desapareció espontáneamente, al parecer se trata de linfedema congénito bilateral.



Fig. no. 10. a)



Fig. no. 10. b)



Fig. no. 11. a)



Fig. no. 11. b)

A la exploración física: cráneo normal, cuello corto, tórax normal, glándula mamaria Tanner 4-5. Abdomen globoso por obesidad, colma y genitales normales. Presenta linfedema congénito en miembros inferiores desde tobillos y dorso de los pies, el cual aumenta durante el día y en posición de pie o caminando y desaparece por la noche, al acostarse o elevar las extremidades arriba del plano horizontal. Hay un ligero predominio izquierdo, en rodilla las medidas son iguales, al nivel de los gemelos, la diferencia es de 0.3 cm y en tobillo ya es de 1.3 cm, las uñas son hipoplásicas y tienden a encamarse provocando dolor al cortarlas, crece mucho pelo en el dorso de las falanges proximales en todos los ortejos, 3er ortejo izquierdo queda debajo del 2º, clinodactilia del 4º. ortejo bilateral, godete positivo bilateral, hiperqueratosis plantar. Se palpan dos nódulos en el borde interno del pie izquierdo. Figura no. 11.

Fig. no. 10. Caso 5 (IV.3). a) Aunque la paciente presenta obesidad, el linfedema de miembro inferior izquierdo es notorio por la asimetría que se observa, además del dorso del pie, prominente y se pierde el contorno del tobillo. **b)** vista lateral del tobillo, observamos la pérdida de la forma, fóvea en el dorso, uñas hipoplásicas.

Fig. no. 11. Caso 6 (IV.4). a) y b) El linfedema en ambos pies es muy leve y limitado a tobillos y pies, sin embargo, se aprecia la marca que deja la calceta en ambos tobillos, los ortejos y uñas son cuadrados y con hipertrichosis en el dorso de 1º, 2º y 3º ortejos en forma bilateral.

Resultados

Linfogramas

CASO 1: Ascenso lento del trazador con red colateral bilateral. Rastreo tardío: incremento de las cadenas inguinales, no se observa cadena paraaórtica izquierda. Ver Fig. no. 12.

CASO 2: Hipoplasia de cadenas paraaórticas bilateral con agenesia de algunos ganglios e hipoplasia de otros, disminuidos en número y con formas aberrantes y puentes transaórticos de flujo linfático anormal.

CASO 3: Hipoplasia de todas las cadenas linfáticas con puentes transaórticos anormales de flujo linfático en miembro pélvico izquierdo.

CASO 4: (A los 3 años de vida) Dilatación y ectasia venosa en ambos miembros inferiores, a nivel de hueso poplíteo izquierdo el paso a nivel de ambos sistemas ilio-femorales es normal hasta la cava.

CASO 5: no tiene.

CASO 6: no tiene

Fig. no. 12. a) Panorámica de la linfogramografía de la paciente caso 1 (V.4). b) Acercamiento de un cuadro de la linfogramografía de la misma paciente

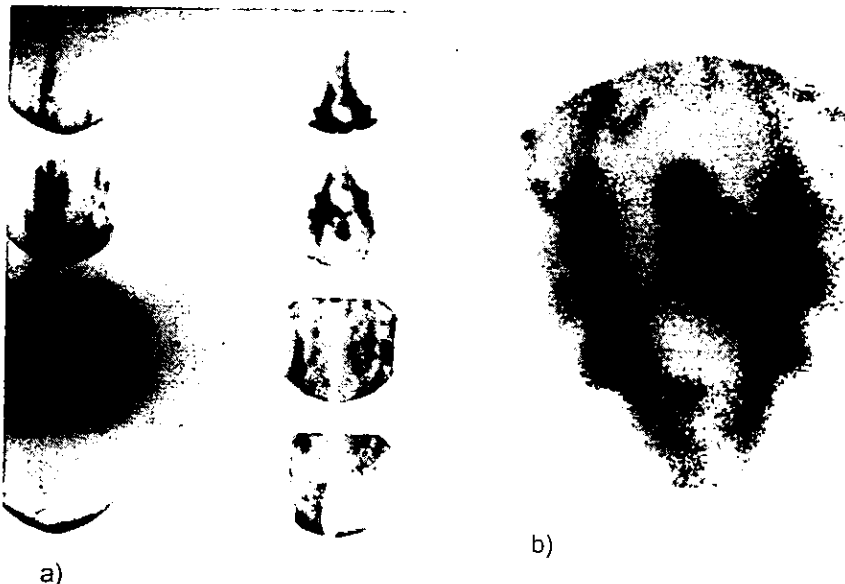


Tabla no 6. Recolección de datos generales. Familia no. 1.

DATOS GENERALES	CASO 1	CASO 2	CASO 3
No. de registro	459-94	460-94	461-94
Edad	17 años	12 años	8 años
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Parentesco	Hermana	Hermana	Hermana
CARACTERÍSTICAS DEL LINFEDEMA			
Inicio	Congénito	Congénito	Congénito
Presentación	Miembro inferior izquierdo	Bilateral	Miembro inferior izquierdo
Extensión	Genitales externos	Genitales externos	Genitales externos
Asociación	Hiperqueratosis palmoplantar. Papilomatosis en pies.	Hiperqueratosis palmoplantar. Papilomatosis en pies.	Hiperqueratosis palmoplantar. Papilomatosis en pies.
Localización	Miembros inferiores	Miembros inferiores	Miembros inferiores
ESTUDIOS			
Linfangiografía	Agenesia cadena paraaórtica izquierda	Hipoplasia bilateral cadena paraaórtica	Hipoplasia cadena paraaórtica izquierda
Tele de tórax	Normal	Normal	Normal
Cariotipo bandas GTG	46, XX, normal	46, XX, normal	46, XX, normal
Tamiz metabólico	Normal	Normal	Normal

Tabla no 7. Recolección de datos generales. Familia no. 2.

DATOS GENERALES	CASO 4	CASO 5	CASO 6
No. de registro	199-96	199-96	199-96
Edad	16 años	36 años	25 años
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Parentesco	Sobrina	Tía (Hermana caso 6)	Tía (Hermana caso 5)
CARACTERÍSTICAS DEL LINFEDEMA			
Inicio	Congénito	12 años	Congénito
Presentación	Tobillos y pies bilateral	Miembro inferior izquierdo	Tobillos y pies bilateral
Extensión	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Asociación	Nevo de Becker, cutis verticis gyrata.	Papilomatosis en pies.	Ninguna.
Localización	Miembros inferiores	Miembros inferiores	Miembros inferiores
ESTUDIOS			
Linfangiografía	Dilatación y ectasia venosa bilateral inferior a nivel de sistemas ilio-femorales	No tiene	No tiene
Tele de tórax	No tiene	No tiene	No tiene
Cariotipo bandas GTG	46, XX, normal	46, XX, normal	46, XX, normal
Tamiz metabólico	Normal	Normal	Normal

Discusión

Es bien conocido que la transmisión del linfedema congénito hereditario o enfermedad de Milroy, tiene un patrón de herencia autosómico dominante, sin embargo, en la literatura existen tres familias reportadas en las cuales se ha propuesto un patrón de herencia autosómico recesivo.

Schroeder-Kurth en 1982, describe el caso de un hermano y hermana afectados de linfedema congénito de extremidades inferiores, nacidos de padres sanos, no consanguíneos. Ellos proponen que la enfermedad se podría heredar de forma autosómica dominante transmitida por un padre que no la expresara; que se trate de una mutación reciente ocurrida doblemente, o bien, que sea herencia autosómica recesiva.

En 1985 Kajii y Tsukahara reportaron un hermano y una hermana afectados de linfedema congénito bilateral en pies, hijos de padres no consanguíneos, pero provenientes de una región con tasa de consanguinidad alta, proponiendo la herencia autosómica recesiva.

Mas tarde, Mücke, en 1986, presenta dos hermanos varones afectados de linfedema congénito bilateral en miembros inferiores y genitales, con hipoplasia de vasos linfáticos y facies característica. En ellos se propuso herencia autosómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X.

En este trabajo se presentan tres hermanas con linfedema congénito unilateral en la primera y tercera y bilateral en la segunda hermana, limitado a miembros inferiores y afectando genitales externos, hijas de padres consanguíneos. Además existe un medio sobrino segundo de los casos índice, quien a su vez es hijo de padres consanguíneos, afectado también por linfedema congénito unilateral izquierdo. Los cambios genitales ya habían sido descritos por Fanconi en un caso de enfermedad de Milroy⁽³⁾, que similar a nuestras pacientes corresponden a una secuencia deformativa por obstrucción linfática.

Queda demostrado que las características clínicas corresponden al linfedema congénito hereditario, así como las linfogamagrafías demostraron el mismo desorden que ocurre en ambas familias.

Ante la evidencia que arrojan los árboles genealógicos, se demuestra la heterogeneidad genética en el linfedema congénito, permitiendo postular que en la familia número 1 con un árbol genealógico

transversal y la existencia de consanguinidad, el linfedema congénito corresponda a un patrón de herencia autosómico recesivo y pueda deberse a:

- a) Homocigosidad de la mutación del gen de linfedema congénito con patrón autosómico dominante,
- b) Mutación homocigota en otro gen diferente de la forma común de linfedema congénito,
- c) Mutación germinal en uno de los padres de los pacientes. De este modo las células germinales serían una población única portadora de la mutación, sin estar afectados los padres. Esta posibilidad es la menos probable debido a la existencia del medio sobrino afectado con el linfedema congénito.

La heterogeneidad genética se refiere a fenotipos similares que son producidos por diferentes mutaciones ya sea en el mismo gen (heterogeneidad alélica) o por mutación en diferentes loci (heterogeneidad de locus)⁽⁵⁾.

Existen algunos factores que pueden modificar el fenotipo, como la edad de aparición; el sitio anatómico de afección y la severidad del cuadro. Es posible que la variación en la expresión fenotípica entre los diferentes pacientes con linfedema congénito, sea resultado de la expresividad variable que es una característica principalmente de las enfermedades autosómicas dominantes, o deberse a heterogeneidad genética⁽³⁸⁾.

La expresividad variable se refiere a la diferencia en la expresión del gen mutado, que puede resultar en individuos con diferentes grados de afección clínica. Pueden estar además involucrados diferentes factores genéticos y no genéticos, responsables de esta modulación en el fenotipo que aún no se conocen completamente⁽⁵⁾.

Parece ser que la variación en la edad de inicio intra y perifamiliar representa variación en la expresión de la mutación en respuesta a algún factor biológico o ambiental desconocido y no sea estrictamente determinada por heterogeneidad genética subyacente⁽⁵⁶⁾.

El linfedema primario puede ser considerado como un espectro de desórdenes del sistema linfático, abarcando linfangiectasia, linfangiomas y derrames quilosos⁽⁴²⁾. En ambos padres se buscó intencionadamente datos mínimos de edema y linfedema para descartar que alguno fuera afectado con

una mínima expresión del padecimiento, tales como la facies que describió Crowe⁽¹⁴⁾: piel engrosada, epicanto, ptosis, párpados engrosados, puente nasal hipoplásico, narinas antevertidas, micrognatia o hipotonía, así como vascularidad aumentada en extremidades; no encontrándose ninguno. De esta manera podría excluirse que alguno de los padres presentara expresividad mínima del linfedema congénito.

La familia número 2 demuestra claramente el patrón autosómico dominante del linfedema congénito. Se salta generaciones como ya se ha descrito para las enfermedades dominantes y especialmente el linfedema congénito. Llama la atención la variabilidad en la edad de presentación así como la penetrancia reducida y la expresión del mismo. Se observa que el inicio de la mutación es con una mujer en II.4, pero en su descendencia (III), nadie está afectado y aunque o fueron revisados, la información verbal de la ausencia de linfedema fue proporcionada por las afectadas. Este se vuelve a presentar en la generación IV con dos mujeres (IV.3 y IV.4). IV.4 lo transmite a su hijo V.8 de un modo leve, pero IV.3 a ninguno de sus hijos. En la generación IV, IV.2 y IV.8 no están afectados y transmiten el gen mutado a sus hijas; V.2 y V.15 respectivamente resultando afectadas.

El caso 4 (V.2), presenta además del linfedema un nevo de Becker y cutis verticis gyrata, asociaciones que no han sido reportadas en este padecimiento y que además es el primer y único caso en su familia que tiene esta asociación. El cutis verticis gyrata ha sido reportado con aplasia tiroidea y retraso mental como un rasgo autosómico recesivo y recesivo ligado al X. La paciente no presenta ninguno de estos datos. Por otra parte, el nevo o melanosis de Becker aislado es muy frecuente en la población general, cuando se asocia, se presenta por lo general con hipoplasia de mama ipsilateral, hipertrichosis del hombro, acortamiento de la extremidad y otras alteraciones esqueléticas, se desconoce su causa pero se ha manejado como multifactorial. Esta paciente solo presenta la melanosis. Pudiera ser que coincidan estas dos entidades con el linfedema o que se trate de una nueva asociación con la enfermedad de Milroy.

Por otra parte, el caso 5 (IV.3), tiene un inicio de linfedema a los 12 años (no congénito) que corresponde a la forma conocida como linfedema de inicio tardío o enf. de Meige. Estas dos formas de inicio en la misma familia ya han sido descritas en la literatura⁽⁵⁶⁾. En el caso 6 (IV.4), la presentación de

su linfedema es bilateral pero limitado a los pies y tobillos, sin otras asociaciones. En esta familia es manifiesta la variabilidad en la expresión del linfedema ya que podría tratarse del mismo gen tanto para la enfermedad de Milroy como para el síndrome de Meige y que se vea afectado por la penetrancia del mismo.

Para damos cuenta de la diferente presentación clínica en los defectos de los linfáticos, la valoración de los pacientes con linfedema congénito debe confirmarse con una linfangiografía o linfogamagrafía, esta es la prueba de elección para un diagnóstico correcto y diferencial de los linfedemas, además de ser un estudio no invasivo, seguro y eficiente⁽³⁹⁾.

Una historia clínica minuciosa con una exploración física cuidadosa de los pacientes con linfedema poniendo especial atención en la edad de inicio, presencia de ictericia, apariencia facial, uñas, pestañas, prolongaciones de vellos craneales y cardiopatía congénita frecuentemente nos muestra el diagnóstico de varios síndromes genéticos con linfedema. El diagnóstico diferencial de linfedema no explicado por infecciones, neoplasias, alergias, traumatismos o eventos post-trombóticos puede incluir los síndromes que se muestran en la tabla no. 3.

Se ha visto que en la literatura y en nuestras pacientes, hay una predilección por el sexo femenino, esto podría estar asociado con factores hormonales en la menarca, durante el embarazo o la menopausia, además del hecho de que la presión tisular subcutánea es aproximadamente 7 mmHg más alta que en los varones, lo cual puede ser suficiente para prevenir el linfedema en algunos casos⁽²⁾.

A pesar de haber sido descubierto, hace poco más de un siglo, poco se conoce acerca de la regulación del sistema linfático y ha habido poco progreso en el entendimiento de los mecanismos que causan linfedema, hasta 1998 se identificó por ligamiento el gen candidato que predispone al linfedema familiar, el FLT4, un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular⁽⁵⁶⁾. En 1999, Evans y cols. proponen el gen PCL mapeado en el locus 5q35.3 por análisis de ligamiento como el candidato para linfedema primario. Aunque otros posibles genes que estén involucrados y mapeen en otras regiones, podrán explicar la penetrancia reducida que se observa en algunas familias⁽⁵⁷⁾.

Se desconoce exactamente como se produce el exceso de linfa ya que se han obtenido linfangiogramas anormales de personas con extremidades normales y viceversa, pacientes con linfedema clínico tienen linfangiografía normal. Si uno asume que hay una clase de insuficiencia del desarrollo del sistema linfático en pacientes con linfedema primario, ¿porqué hay presentaciones diferentes del mismo?

Las razones por las que algunos pacientes responden al tratamiento y otros no, no están bien entendidas. La extensión de los vasos linfáticos y conexiones linfo-vasculares pueden ser definidas por estudios de imagen y puede ser posible predecir aquellos pacientes más adecuados para el bombeo con gradiente de presión⁽¹⁾

En el caso 1 (IV.4), aunque se manejó un diagnóstico inicial de filarisis y no se corroboró, hay que tomar en cuenta la región endémica de este parásito como son ciertas zonas de la India⁽⁵²⁾, además que el linfedema que produce es adquirido, no congénito (excepto el caso de Chaturvedi) y no tendría que manifestarse en las otras hermanas.

Por lo tanto, se establece la necesidad de la confirmación de los otros patrones de herencia como el autosómico recesivo, además del autosómico dominante con la finalidad de un concepto más integral de la entidad, que se refleja en un asesoramiento genético apropiado.

Tabla no. 8. Comparación de los casos de linfedema autosómico recesivo de la literatura con los actuales.

DATOS GENERALES	Kajii		Schroeder		Mucke		De la Fuente		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EDAD DE INICIO	congénito		congénito		congénito		congénito		
SEXO	varón	mujer	varón	mujer	varón	varón	mujer	mujer	mujer
CONSANGUINIDAD	no		no		no		si		
CARACTERÍSTICAS DEL LINFEDEMA:									
PRESENTACIÓN	bilateral	bilateral	bilateral	bilateral	unilateral	unilateral	unilateral	bilateral	unilateral
EXTENSION	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna	genitales externos	genitales externos	genitales externos	genitales externos	genitales externos
ASOCIACION	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna	facies característica	facies característica	hiperqueratosis palmo-plantar	hiperqueratosis palmo-plantar	hiperqueratosis palmo-plantar
LOCALIZACIÓN	Miembros inferiores	Miembros inferiores	tobillos y pies	tobillos y pies	miembro inferior izquierdo	miembro inferior izquierdo	miembro inferior izquierdo	miembros inferiores	miembro inferior izquierdo
LINFANGIOGRAFIA	no hubo	no hubo	no hubo	no hubo	Hipoplasia	Hipoplasia	agenesia	Hipoplasia	Hipoplasia

Conclusiones

- 1.- Las manifestaciones clínicas y el inicio de la presentación en estos pacientes corresponden al linfedema congénito hereditario o enfermedad de Milroy.
- 2.- El árbol genealógico y la consanguinidad en la familia 1, apoya un patrón de herencia autosómica recesiva. La enfermedad de Milroy se hereda en forma AD. En esta familia se descarta herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta debido a la ausencia de linfedema en al menos dos generaciones precedentes en el árbol genealógico.
- 3.- Es fundamental considerar la heterogeneidad genética de este padecimiento ya que los casos esporádicos podrían corresponder a una herencia autosómica recesiva.
- 4.- La presentación clínica tanto de la forma autosómica dominante como autosómica recesiva es indistinguible clínicamente.
- 5.- Este es el primer reporte de una familia mexicana y el cuarto en la literatura mundial, donde se confirma la presentación de linfedema congénito autosómico recesivo.
- 6.- Con el advenimiento de los estudios moleculares sobre esta enfermedad, se podrá proporcionar las bases para la identificación genética de los pacientes tanto afectados como de alto riesgo para desarrollar el linfedema.

Referencias Bibliográficas

- 1) - Mandell G.A., Alexander MA, Harcke HT. (1993): A multiscintigraphic approach to imaging of lymphedema and other causes of the congenitally enlarged extremity. *Semin Nucl Med* 23: 334-346.
- 2) - Stevenson Roger E., Hall Judith G., Goodman Richard M.: Human malformations and related anomalies. Oxford University Press., 1993, pp. 271-305.
- 3) - Buyse M.L.: Birth Defects Encyclopedia. Blackwell, vol. II, 1990, pp. 1087-1089.
- 4) - Diccionario terminológico de Ciencias Médicas. 11ª. ed. Salvat., 1974, pp. 578-580.
- 5) - Klygis LM, Vanagunas AD. (1991): Chylous ascites with pericardial and pleural effusions in congenital lymphedema. Letter to the editor. *J Clin Gastroenterol* 13: 481-482.
- 6) - Mc Kusick Victor A.: Mendelian Inheritance in man. 12ª. ed. The Johns Hopkins Univ. Press., 1998, pp lii-lvi; 1108-1113, 12402.
- 7) - Kleinman P. (1973): Congenital lymphedema and yellow nails. *J Ped* 83 (3): 454-456.
- 8) - Govaert P, Leroy JG, Pauwels R, Vanhaesebrouck P, De Praeter C, Van Kets H, Goeleyn M. (1992): Perinatal manifestations of maternal yellow nail syndrome. *Pediatrics* 89: 1016-1018.
- 9) - Pap Z, Biró T, Szabó L, Papp Z. (1980): Syndrome of lymphoedema and distichiasis. *Hum Genet* 53: 309-310.
- 10) - Kajii T, Tsukahara M. (1986): Autosomal Recessive lymphedema? Letter to the editor. *Jpn J Human Genet* 31: 57.
- 11) - Leung A. (1987): Dominantly inherited syndrome of microcephaly and congenital lymphedema with normal intelligence. Letter to the editor. *Am J Med Genet* 26: 231.
- 12) - Leung AKC. (1985): Dominantly inherited syndrome of microcephaly and congenital lymphedema. *Clin Genet* 27: 611-612.
- 13) - Opitz JM. (1986): Editorial Comment on the paper by Crowe and Dickerman: On congenital lymphedema. *Am J Med Genet* 24: 127-129.
- 14) - Kääriäinen H. (1984): Hereditary lymphedema: a new combination of symptoms not fitting into present classifications. *Clin Genet* 26: 254-256.
- 15) - Jamjoom AB, Mathew BG, Coakham HB. (1991): A variant of the syndrome of spinal arachnoid cysts with multiple congenital defects. *Br J Neurosurg* 5: 77-82.

- 16) - Figueroa A, Pruzansky S, Rollnick BR. (1983): Meige disease (familial lymphedema praecox) and cleft palate: report of a family and review of the literature. *Cleft Palate J* 20 (2): 151-157.
- 17) - Kajii T, Tsukahara M. (1985): Congenital lymphedema in two siblings. *Jpn J Human Genet* 30: 31-34.
- 18) - Crowe CA, Dickerman LH. (1986): Brief clinical report: A genetic association between microcephaly and lymphedema. *Am J Med Genet* 24: 131-135.
- 19) - Mücke J, Hoepffner W, Scheerschmidt G, Fornig H, Beyreiss K. (1986): Early onset lymphoedema, recessive form - a new form of genetic lymphoedema syndrome. *Eur J Pediatr* 145: 195-198.
- 20) - Hennekam RCM, Geerdink RA, Hamel BCJ, Hennekam FAM, Kraus P, Rammeloo JA, Tillemans AAW. (1989): Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 34: 593-600.
- 21) - Feingold M, Bartoshesky L. (1992): Microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia: a distinct syndrome? *Am J Med Genet* 43: 1030-1031.
- 22) - Stein J, Myers SJ. (1992): Spinal cord arteriovenous malformation in a person with congenital lymphatic abnormalities. *Am J Phys Med Rehabil* 71: 349-351.
- 23) - Hourihane JOB, Bennet CP, Chaudhuri R, Robb SA, Martin NDT. (1993): A sibship with a neuronal migration defect, cerebellar hypoplasia and congenital lymphedema. *Neuropediatrics* 24: 43-46.
- 24) - Mc Rorie ER, Reid DM, Dunn NA, Nuki G. (1995): Lymphoedema associated with active inflammatory arthritis in a patient with congenital lymphatic hypoplasia. *Br J Rheumatol* 34 (7): 689-691.
- 25) - Jackson BT, Kinmonth JB. (1970): Pes cavus and lymphoedema. *J Bone & Joint Surg* 52B (3): 518-520.
- 26) - Lockhart R.D., Hamilton G.F., Fyfe F.W.: Anatomía humana, 1ª. ed. Interamericana., 1965, pp 583, 655-669.
- 27) - Pfister G, Saesseli B, Hoffmann U, Geiger M, Bollinger A. (1990): Diameters of lymphatic capillaries in patients with different forms of primary lymphedema. *Lymphology* 23: 140-144.
- 28) - Farreras Valentí P., Rozman C.: Medicina Interna. 12ª. ed. Vol. I. Doyma., 1992, pp 640-642.
- 29) - Copenhagen W.M., Tratado de histología, 17ª. ed. Interamericana, 1981, pp378-379.
- 30) - Chitayat D, Kalousek KD, Bamforth JS. (1989): Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet.* 33: 352-356.
- 31) - Gray Stephen Wood, Skandalakis John Elias: Anomalias congénitas (Embriogénesis, diagnóstico y tratamiento). W.B. Saunders Pediátrica. 1975, pp. 719-738.
- 32) - Moore Keith L.: Embriología clínica. 5ª. ed. Interamericana. McGraw-Hill., 1993, pp. 368-375.

- 33) - Hib José: Embriología médica. 5ª. ed. Interamericana. Mc Graw-Hill., 1992, pp. 173-176.
- 34) - Larsen William J.: Human Embriology. Second edition. ed. Churchill Livingstone., 1997, pp. 211-221.
- 35) - Ganong William F.: Fisiología médica. 9ª. ed. El Manual Moderno., 1984, pp487-489.
- 36) - Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.: Patología estructural y funcional. 4ª. ed. Interamericana. Mc Graw Hill., 1990, pp 87, 621-622.
- 37) - Levine Clive. (1989): Primary disorders of the lymphatic vessels - a unified concept. *J Ped Surg*. 24 (3): 233-240.
- 38) - Witt DR, Hoyme HE, Zonana J, Manchester DK, Fryns JP, Stevenson JG, Curry CJR, Hall JG. (1987): Lymphedema in Noonan syndrome: clues to pathogenesis and prenatal diagnosis and review of the literature. *Am J Med Genet* 27: 841-856.
- 39) - Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. (1985): Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 76 (2): 206-218.
- 40) - Fonkalsrud EW. (1994): Congenital malformations of the lymphatic system. *Semin Padiatr Surg* 3: 62-69.
- 41) - Servelle M. (1991): Congenital malformation of the lymphatics of the small intestine. *J Cardiovasc Surg* 32: 159-165.
- 42) - Wright NB, Carty HML. (1994): The swollen leg and primary lymphoedema. *Arch Dis Child* 71: 44-49.
- 43) - Grenlee R, Hoyme H, Wittw M, Crowe P, Witte C. (1993): Developmental disorders of the lymphatic system. *Lymphology* 26: 156-168.
- 44) - Bollinger A. (1993): Microlymphatics of human skin. *Int J Microcirc: Clin Exp* 12: 1-15.
- 45) - Miyabara S, Sugihara H, Maehara N, Shouno H, Tasaki H, Yoshida K, Saito N, Kayama F, Ibara S, Suzumori. (1989): Significance of cardiovascular malformations in cystic hygroma: a New interpretation of the pathogenesis. *Am J Med Genet* 34: 489-501.
- 46) - O'Donnell BA, O Collin, JR. (1993): Distichiasis: management with cryotherapy to the posterior lamella. *Br J Ophthalmol* 77: 289-292.
- 47) - Flores S, Leungas J, Arredondo-Vega F, Guízar-Vázquez J. (1979): Chylous ascites in sibs from a consanguineous marriage. *Am J Med Genet* 3: 145-148.
- 48) - Ogata T, Tyler-Smith C, Purvis-Smith S, Turner G. (1993): Chromosomal localization of a gene(s) for Turner stigmata on Yp. *J Med Genet* 30: 918-922.

- 49) - Offori TW, Platt CC, Stephens M, Hopkinson GB. (1993): Angiosarcoma in congenital hereditary lymphoedema (Milroy's disease) - diagnostic beacons and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 18: 174-177.
- 50) - Isselbacher Kurt J., Braunwald Eugene, Wilson Jean D., Martin Joseph B., Fauci Anthony S., Kasper Dennis L.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill., 1994, pp1142-1143.
- 51) - Rudkin GH, Miller TA. (1994): Lipedema: a clinical entity distinct from lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 94: 848-849.
- 52) - Chatuverdi P, Advani B, Khan AA, Harinath BC, Gawdi A. (1991): Congenital filarial lymphoedema. *Indian J Ped* 58: 378-380.
- 53) - Andersson HC, Parry DM, Mulvihill JJ. (1995): Lymphangiosarcoma in late-onset hereditary lymphedema: Case report and nosological implications. *Am J Med Genet* 56: 72-75.
- 54) - Huguet P, Toran N, Tarragona J. (1995): Cutaneous verruciform xanthoma arising on a congenital lymphoedematous leg. *Histopathology* 26: 277-279.
- 55) - Hall Judith G., Froster-Iskenius Ursula G., Allanson Judith E.: *Handbook of normal physical measurements*. Oxford Medical Publications, 1989, pp 139,151,189.
- 56) - Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH, Kimak MA, Lawrence EC, Barmada MM, Finegold DN. (1998): Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 7 (13): 2073-2078.
- 57) - Evans AL, Brice G, Sotirova V, Mortimer P, Beninson J, Burnand K, Rosbotham J, Child A, Sarfarazi M. (1999): Mapping of primary congenital lymphedema to the 5q35.3 region. *Am.J. Hum. Genet.* 64:547-555.