

Diagnóstico neonatal de síndrome de Milroy. A propósito de un caso

Milroy sindromearen diagnostikoa jaioberrietan. Kasu baten harira

N. Jordà Sirera, A. Castro Quiroga,
I. Urriza Ripa, L. Díaz Munilla

Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario de Navarra.

LABURPENA

Sortzetiko linfedema gaixotasun genetiko autosomiko menderatzailea da, eta erlazonatutako alterazio genetiko ugari ditu; gehien inplikatzeko direnetako batzuk FLT4 genearen mutazioak dira.

Sistema linfatikoaren garapeneko akats baten eraginez sortzen da, edema kronikoen agerpena dakarrena. Aldaera ugari dituzte, horietako bat Milroy-ren gaixotasuna da, hodi linfatikoen hipoplasia/aplasiaren ondorioz. Jaioberri baten kasu klinikoa aurkezten dugu gaixotasun honetan sakontzeko.

Gizon jaioberria, erditze momentuan handia (3500g), jaiotzetik 4 ordura arnas zailtasunagatik ospitaleratzen da. Haurdunaldi kontrolatua, aurrekari interesgarririk gabea. Erditze euzetikoa, Apgar 5/7. Ospitaleratzean, edemak dauzka oinen eta eskuen atzealdean, eta nabarmenagoa da beheko gorputz-adarretan. Azazkalen displasia du oinetan, ez eskuetan. Gurasoak elkarrizketatzean, linfedemaren historia familiarra aurkitzen da. Ekokardiografia, ekografia abdominala, zerebrala eta beheko gorputz adarren Doppler ekografia eskatzen dira, guztiak alteraziorik gabe. Sortzetiko linfedemaren susmoarekin, linfogamagrafia egiten da, sortzetiko aplasia ganglionarrekin bateragarria dena. Azterketa genetikoan esanahi zailtasunagarririk aldaera bat detektatzen da FLT4 genean, testuinguru klinikoan eta aurrekari familiarrek kontuan hartuta, Milroyren gaixotasunarekin lotutako aldaera patogenikoa izan daitekeena. 23 egun igarota alta ematen da, oraindik oinetako edemekin, terapia deskongestiboa hasteko zain.

Gaixoaren balorazio klinikoa funtsezkoa da kasua orientatzeko. Gaur egun, diagnostikoa Medikuntza Nuklearreko teknikan oinarritzen den irudi-proba baten eta azterketa genetiko bateragarri baten bidez egiten da.

Gako hitzak: Sortzetiko linfedema; Milroy-ren gaixotasuna.

RESUMEN

El linfedema primario es una enfermedad genética autosómica dominante de penetrancia variable con múltiples alteraciones genéticas relacionadas, algunas de las más frecuentes son las mutaciones del gen FLT4.

Consiste en un defecto del desarrollo en el sistema linfático que conduce a la formación de edemas crónicos. Una de sus variantes es la enfermedad de Milroy (EM), debida a la hipoplasia/aplasia de los vasos linfáticos. Aprovechamos el caso clínico de un neonato para profundizar en dicha patología.

Recién nacido a término varón, grande para la edad gestacional (PN 3.500 g), ingresa a las 4 horas de vida por distrés respiratorio. Embarazo controlado sin antecedentes relevantes. Parto eutócico. Al ingreso presenta edema en dorso de pies y manos, más marcado en extremidades inferiores (EEII). Asocia displasia ungueal en pies, no en manos. Historia familiar de linfedema.

Se solicitan ecografías (ecocardiografía, abdominal, transfontanelar y Doppler de EEII) todas sin alteraciones. Ante la sospecha de linfedema congénito se realiza linfogamagrafia, compatible con aplasia ganglionar congénita. El estudio genético muestra una variante de significado incierto en el gen FLT4, que en el contexto clínico y dados los antecedentes familiares, podría ser una variante patogénica relacionada con EM.

A los 23 días de vida es dado de alta, persistiendo edema en EEII y pendiente de iniciar terapia descongestiva.

La valoración clínica del paciente es esencial para orientar los casos. Actualmente el diagnóstico se basa en una prueba de imagen mediante técnicas de Medicina Nuclear y un estudio genético compatible.

Palabras clave: Linfedema congénito; Enfermedad de Milroy.

INTRODUCCIÓN

El linfedema congénito primario está causado por un defecto del desarrollo en el sistema linfático y conduce a la formación de edemas de carácter crónico, habitualmente de extremidades inferiores.

Existen múltiples alteraciones genéticas que se han relacionado con esta patología, una de las más frecuentemente implicadas son las mutaciones del gen FLT4, que codifica para el receptor del factor de crecimiento del endote-

lio vascular tipo 3 (VEGFR-3). El mencionado receptor está implicado en la regulación del desarrollo del sistema linfático, propiciando como consecuencia la hipoplasia, incluso aplasia de los vasos linfáticos, y generando la enfermedad de Milroy (EM). La transmisión de esta enfermedad es autosómica dominante, con expresión clínica variable y penetrancia incompleta^(1,2).

Aprovechamos el caso clínico de un recién nacido recientemente diagnosticado para profundizar en dicha patología.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido a término varón de 37 semanas, grande para la edad gestacional (PN 3.500 g), que ingresa a las 4 horas de vida procedente de hospital comarcal por distrés respiratorio. Embarazo controlado con ecografías prenatales sin alteraciones morfológicas, no descrito edema, feto con biometría en percentil 95. Serologías maternas normales. Parto eutócico, en hospital de origen inicia distrés respiratorio inmediato con necesidad de ventilación con presión positiva en paritorio y necesidades de FiO_2 de hasta 0,5; Apgar 5/7. Ante distrés importante realizan radiografía de tórax que muestra aumento marcado de la densidad de hemitórax izquierdo y desplazamiento de silueta cardíaca hacia la derecha. Se inicia soporte respiratorio con oxigenoterapia de alto flujo, pero por persistencia de importantes signos de dificultad respiratoria, FiO_2 elevada y en gasometría acidosis respiratoria importante (pH 7,03; pCO_2 96), se inicia CPAP previo a traslado a unidad de referencia.

Al ingreso llama la atención el edema en dorso de pies y manos, que deja fovea (Figs. 1 y 2), con coloración de piel suprayacente normal y más marcado en extremidades inferiores. Asocia displasia ungueal en pies, no en manos. No edema facial. Peso al ingreso 3.500 g (P90).

Como parte del estudio complementario se realiza ecocardiografía en la que se objetiva corazón estructuralmente normal, mesocardia y dextroápex, drenajes venosos normales; FOP y DAP con shunt I-D. Ecografía abdominal normal, no ascitis, y en ecografía Doppler de



Figura 1. Linfedema de extremidades inferiores.



Figura 2. Linfedema de extremidades superiores.

extremidades inferiores no se aprecian alteraciones, no signos de trombosis venosa profunda. Ecografía transfontanelar normal. No se objetiva proteinuria ni datos de disfunción renal. Por persistencia de colapso pulmonar derecho se solicita TC pulmonar, que se realiza a los 7 días de vida bajo anestesia general, en el que se visualiza colapso prácticamente completo de ambos pulmones en probable relación a sedación y menor tamaño comparativo de la arteria pulmonar derecha, compatible con hipoplasia pulmonar.

Como antecedentes familiares se trata del tercer hijo varón de una familia de etnia gitana no consanguínea, dos hermanas sanas. Afectos de linfedema de EEII la madre, tío materno, abuela materna, dos tíos abuelos en la rama materna y bisabuelo materno, sin otras anomalías asociadas y ninguno de ellos con problemas respiratorios. Se solicita valoración por Genética, con el objetivo de descartar enfermedad de Milroy y otros linfedemas dominantes. Se extrae muestra para estudio genético y se solicita linfogammagrafía (Fig. 3), en la que se evidencia presencia de ganglios linfáticos axilares bilaterales dentro de la normalidad y ausencia de recorrido linfático y de las cadenas ganglionares en miembros inferiores, compatible con aplasia ganglionar congénita.

Resultado de cariotipo normal, 46XY, y en el estudio de secuenciación genómica (panel TruSight™ One) de genes asociados a linfedema congénito familiar: FLT4 (VEGFR3), VEGFC y GJC2, se detecta que el paciente es porta-

dor en heterocigosis de la variante c.3250G>A, con cambio de aminoácidos (p.Glu1084Lys) en el gen FLT4. Se considera variante de significado incierto, pero dados los antecedentes familiares y el resultado de la linfogammagrafía podría ser patogénica. Se indica estudio de segregación familiar para la confirmación, pendiente de resultado en el momento de la redacción de este documento.

Evolución favorable, al ingreso se mantiene soporte respiratorio no invasivo con mejoría respiratoria progresiva, permitiendo el descenso del soporte hasta la retirada definitiva a los 8 días de vida. Disminución espontánea de los edemas en los primeros días de ingreso, sobre todo a nivel de extremidades superiores, persistiendo en EEII de forma bilateral a partir del tercio distal de ambas tibias y de predominio en lado derecho. No iniciada terapia descongestiva durante el ingreso. Es dado de alta a los 23 días de vida y en seguimiento posterior por Cirugía Pediátrica y Genética para completar el diagnóstico.

DISCUSIÓN

Existen dos tipos de linfedema: primario, generalmente congénito y hereditario, y secundario o adquirido, mucho más frecuente⁽¹⁾. El linfedema primario (LP) es una entidad rara en la edad pediátrica. Se caracteriza por anaplasia o hipoplasia de los vasos linfáticos, dilatación y tortuosidad de las estructuras linfáticas proxi-

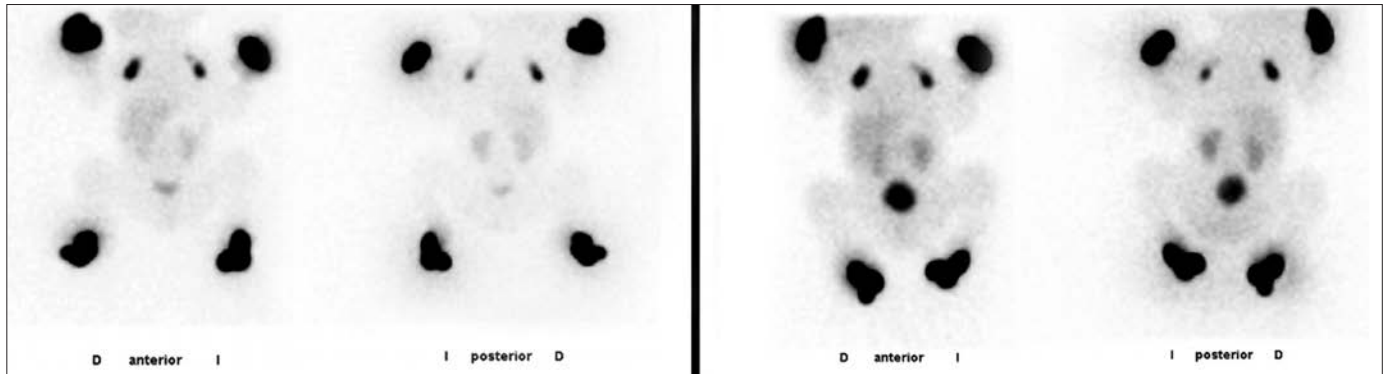


Figura 3. Imágenes de linfogammagrafía donde se objetiva agenesia de vasos linfáticos en miembros inferiores tras la inyección del trazador (izquierda: a las 4 horas, derecha: a las 6 horas).

males, lo cual ocasiona aumento de volumen del tejido blando secundario a obstrucción del drenaje linfático, originado por incremento en el contenido de proteínas extravasculares con la consecuente retención de agua en el espacio intersticial.

El LP se clasifica en tres tipos, según la edad de inicio⁽⁴⁻⁹⁾: linfedema congénito o enfermedad de Milroy (EM), está presente desde el nacimiento y está asociado a herencia autosómica dominante con historia familiar; linfedema precoz (enfermedad de Meige), se presenta después del nacimiento pero antes de los 35 años de edad, con inicio generalmente en la adolescencia; linfedema tardío, ocurre después de los 35 años.

En la revisión de series publicadas la expresión clínica más frecuentemente documentada de la EM es el edema que involucra el dorso del pie e inicialmente no se extiende por arriba de la rodilla, habitualmente de forma bilateral; cuando es unilateral la extremidad inferior derecha es la preferentemente involucrada, como en el caso que presentamos⁽⁹⁾. Existen reportes en los que el edema se presenta además en miembros superiores y cara. Dicho edema es firme a la palpación, deja fóvea, la temperatura de la zona puede estar incrementada y se puede asociar a pliegues profundos sobre los dedos de los pies y/o uñas pequeñas displásicas, como en el paciente descrito.

El momento de presentación de la clínica es al nacimiento, siendo descrito como un requisito para su diagnóstico⁽²⁾. A diferencia de otros síndromes asociados con el linfedema,

existen pocas anomalías asociadas, que pueden ser celulitis recurrente, papilomatosis, verrugosis, xantomatosis y venas de extremidades inferiores prominentes de gran calibre^(2,4,6). En los hombres, el hidrocele es la segunda manifestación más común.

La EM es secundaria a mutaciones del gen FLT4, localizado en el cromosoma 5 y expresado en el endotelio linfático, que codifica una proteína llamada receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular tipo 3 (VEGFR-3) que, a su vez, regula el desarrollo del sistema linfático⁽¹⁾. El VEGFR-3 participa también en el desarrollo cardiovascular, por lo que se podría esperar la asociación con algunas anomalías cardiovasculares, pero no se ha publicado ninguna⁽²⁾. Tampoco se ha descrito en la bibliografía revisada la asociación con enfermedades pulmonares, por lo que se considera la hipoplasia pulmonar objetivada en nuestro paciente un hallazgo incidental y habrá que esperar a futuras publicaciones y/o la detección de nuevas variantes genéticas que pudieran reflejar una asociación causal.

La enfermedad de Milroy, como se ha mencionado previamente, presenta herencia autosómica dominante^(1,2). Este hecho podría suponer que el estudio de antecedentes familiares permitiría, en primera instancia, una orientación diagnóstica, pero la expresión variable y penetrancia incompleta justifican que parientes de primera línea se muestren asintomáticos o que pasen desapercibidos. Se han reportado casos en los que la clínica se desarrolla de forma mucho más tardía, aunque es posible que

se hayan pasado por alto cambios tempranos sutiles. Otros investigadores han encontrado que la mayoría de los portadores de la mutación VEGFR-3 desarrollan edema congénito^(4,6).

Su diagnóstico está basado en la combinación de una prueba de imagen mediante técnicas de Medicina Nuclear y un estudio genético compatible⁽¹⁾. La linfogammagrafía es característica en el linfedema primario congénito, objetivándose la falta de captación en los ganglios linfáticos ilioinguinales^(5,6). Destacamos la importancia de nuestro caso, debido a que de confirmarse el estudio genético de segregación familiar, estaríamos ante una nueva mutación relacionada con esta enfermedad no publicada previamente en la literatura.

El abordaje terapéutico consiste en el tratamiento sintomático del edema mediante terapia descongestiva manual, vendajes compresivos o medias de compresión. No existe un tratamiento etiológico específico, por lo que el objetivo sería intentar disminuir el volumen del edema, reducir los síntomas y evitar las complicaciones⁽⁸⁾. Se han descrito en la literatura alternativas quirúrgicas en casos de afectación moderada-grave, mediante la transferencia de ganglios linfáticos vascularizados⁽⁷⁾.

La valoración clínica del paciente es esencial, dada la infrecuencia de esta patología se debe sospechar en pacientes que presenten edema bilateral de extremidades inferiores al nacimiento, aunque no exista historia familiar previa. Profundizar en la búsqueda de nuevos genes implicados permitirá un mejor abordaje diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Urbaneja Rodríguez E, Garrote Molpeceres R, Pino Vázquez MA, González García H. Linfedema congénito secundario a enfermedad de Milroy. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(3): 169-70.
2. Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, et al. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet*. 2005; 42(2): 98-102.
3. Evans AL, Bell R, Brice G, Comeglio P, Lipede C, Jeffery S, et al. Identification of eight novel VEGFR-3 mutations in families with primary congenital lymphoedema. *J Med Genet*. 2003; 40(9): 697-703.
4. Levinson KL, Feingold E, Ferrell RE, Glover TW, Traboulsi EI, Finegold DN. Age of onset in hereditary lymphedema. *J Pediatr*. 2003; 142(6): 704-8.
5. Sarica M, Gordon K, Van Zanten M, Heenan SD, Mortimer PS, Irwin AG, et al. Lymphoscintigraphic abnormalities associated with Milroy disease and lymphedema-distichiasis syndrome. *Lymphat Res Biol*. 2019; 17(6): 610-9.
6. Van Zanten M, Mansour S, Ostergaard P, Mortimer P, Gordon K. Milroy disease. 2006 Apr 27 [Updated 2021 Feb 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
7. Bolletta A, Di Taranto G, Chen SH, Elia R, Amorosi V, Chan JCY, Chen HC. Surgical treatment of Milroy disease. *J Surg Oncol*. 2020; 121(1): 175-81.
8. Carreira Sande N, Rodríguez Blanco MA, Martín Morales JM, González Alonso N, Dosil Gallardo S, Cea Pereiro C. Linfedema primario precoz: una entidad a tener en cuenta. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(6): 366-75.
9. Domínguez-Carrillo LG, Armenta-Flores R, Domínguez-Gasca LG. Linfedema congénito, enfermedad de Milroy. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2011; 9(3): 149-54.