

## ¿QUÉ SON LAS ANOMALÍAS LINFÁTICAS COMPLEJAS?

Las anomalías linfáticas complejas (ALC) son un grupo de enfermedades raras del desarrollo caracterizadas por un crecimiento anormal de los vasos linfáticos. Pueden afectar a varios aparatos y sistemas, como el pulmón, el bazo, los tejidos blandos y los huesos. Las ALC pueden manifestarse en cualquier parte del organismo y se asocian a una morbilidad grave y complicaciones médicas, como dolor, hinchazón, infección y filtración linfática (Referencia 1).

Algunas de las ALC son:

- Enfermedad de Gorham-Stout (EGS).
- Anomalía linfática generalizada (ALG).
- Linfangiomatosis kaposiforme (LK).
- Anomalía linfática del conducto central (ALCC).

Las ALC presentan un amplio espectro de síntomas y fenotipos, por eso los pacientes con un mismo diagnóstico pueden presentar síntomas diferentes según cuál sea la zona del organismo afectada.

Resulta fundamental fomentar la concienciación sobre las ALC, proporcionar recursos y apoyo a los pacientes y ayudar a los facultativos a obtener más información sobre estas enfermedades raras para ayudar a los pacientes a establecer un diagnóstico más precoz y recibir una atención óptima.

Para obtener más información sobre la clasificación de las ALC, puede visitar la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) (Referencia 2).

## EL SISTEMA LINFÁTICO

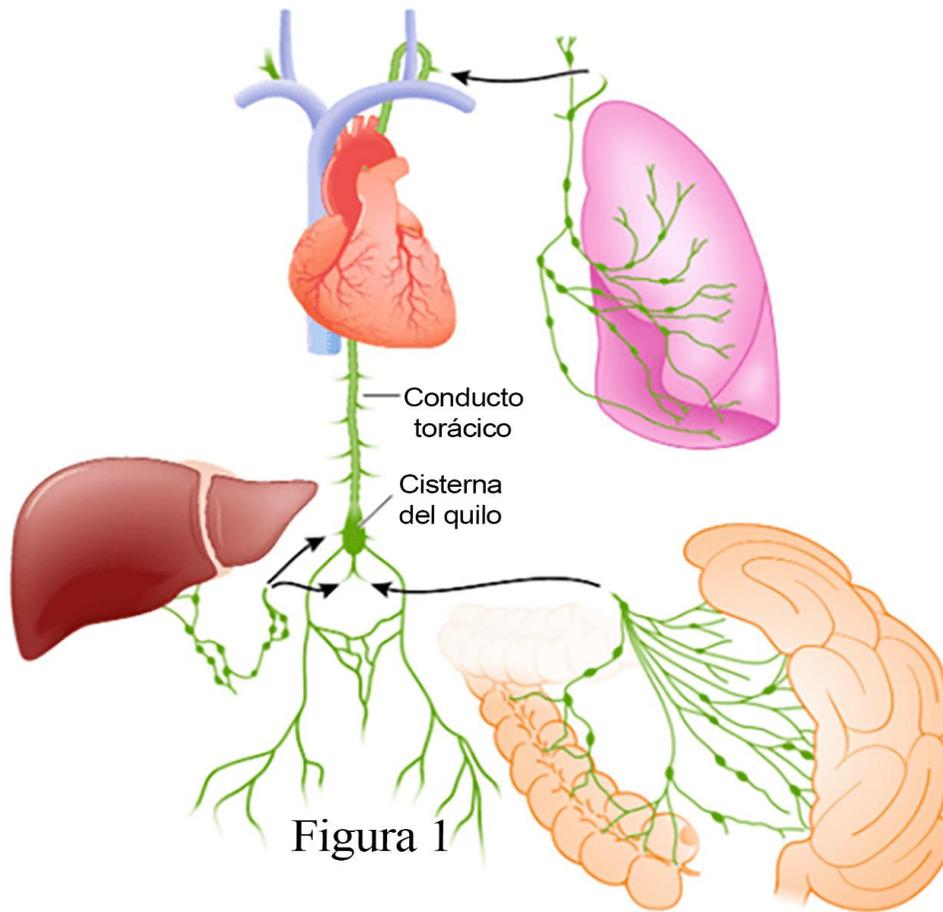
Para entender las ALC y sus manifestaciones, hay que comprender la estructura y la función linfáticas normales.

La vasculatura linfática es un sistema conductor unidireccional que devuelve el líquido intersticial filtrado y los metabolitos tisulares a la circulación sanguínea y desempeña funciones importantes en la trans migración de células inmunitarias y la absorción lipídica. Los vasos linfáticos iniciales están formados por una única capa de células endoteliales linfáticas (CEL) conectadas de forma laxa y son responsables de la captación del exceso de líquido y macromoléculas en los tejidos.

Los vasos linfáticos iniciales drenan primero en vasos linfáticos precolectores que se fusionan con vasos linfáticos colectores más grandes. Los vasos linfáticos más pequeños, que recogen los líquidos, se denominan capilares linfáticos. Los capilares linfáticos están compuestos por una sola capa de células endoteliales (CEL). Drenan en vasos linfáticos colectores, que se distinguen por la presencia de una capa de músculo liso y válvulas mitrales unidireccionales para impedir el flujo retrógrado de los líquidos. Finalmente, los vasos linfáticos colectores de todo el organismo confluyen en los grandes troncos linfáticos, de los cuales, los más grandes, el conducto torácico y el conducto linfático derecho, desembocan directamente en las venas subclavias.

La linfa de la extremidad inferior termina en los ganglios paraaórticos. Se unen con la linfa de las vísceras de la pelvis y forman troncos lumbares bilaterales. Los troncos lumbares y los vasos linfáticos hepáticos e intestinales drenan en la cisterna del quilo, una estructura que marca el inicio del conducto torácico. Entre

el 50 % y el 90 % del líquido linfático procede del intestino y del hígado. Los vasos quilíferos intestinales contienen principalmente grasa alimenticia, y la ingesta de una comida grasa puede aumentar el flujo linfático en los vasos quilíferos  $\geq 200$  veces en comparación con un estado de ayuno.



Las partes principales del sistema linfático son:

- Linfa: líquido transparente que contiene glóbulos blancos que ayudan a eliminar toxinas y residuos.
- Quilo: líquido lechoso compuesto por gotículas de grasa y linfa. Drena de los vasos quilíferos del intestino delgado al sistema linfático durante la digestión.
- Vasos linfáticos: pequeños conductos (vasos) que transportan la linfa por todo el cuerpo.

## ASPECTOS GENÉTICOS DE LAS ALC

Las anomalías vasculares se deben a variantes patógenas poscigóticas (somáticas) (Figura 2) o de la estirpe germinal (Figura 3) en genes que regulan el crecimiento celular y el desarrollo vascular (Figura 4). Se cree que la variabilidad clínica observada en las ALC es, en parte, un reflejo de la naturaleza somática de estas mutaciones oncogénicas y depende, en gran medida, de cuándo se produce la variante durante el desarrollo, dónde se localizan las células y los tejidos afectados, qué alelos específicos están presentes y cómo afecta la variante a la función y expresión de los genes alterados (Referencia 3).

Variante o mutación somática adquirida: una alteración en el ADN que se produce tras la fecundación. Las variantes somáticas adquiridas pueden producirse en cualquier célula del organismo, excepto en las células germinales, por lo que no se transmiten a los embriones (Figura 2).

Variante germinal (o hereditaria): una alteración del ADN dentro de una célula germinal durante la fecundación. Por tanto, las variantes germinales se incorporan al ADN de todas las células del organismo. Las variantes germinales sí se transmiten de padres a hijos (Figura 3).

La mayoría de las ALC se deben a variantes genéticas somáticas adquiridas.

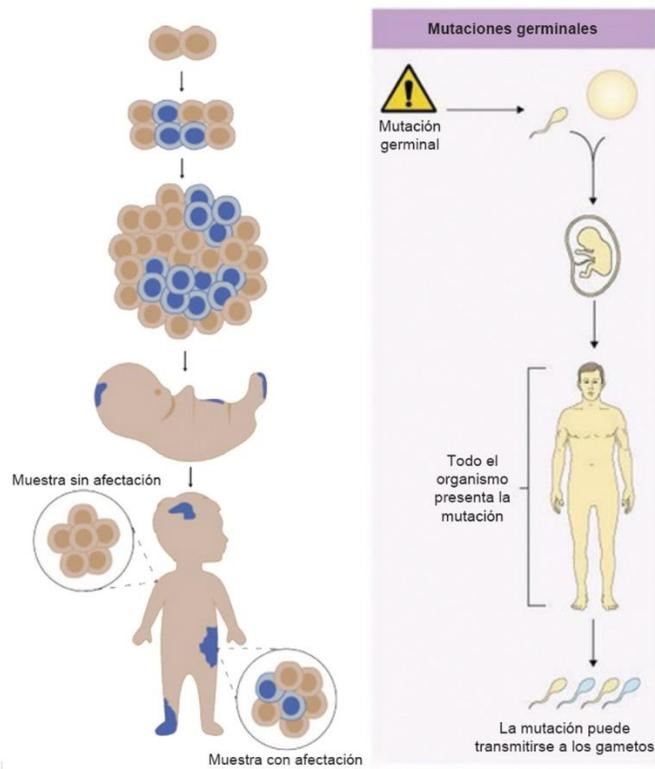


Figura 2: Variantes Genéticas Somáticas    Figura 3: Variantes Genéticas Heredadas

## VÍAS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR

Estas variantes genéticas modifican directamente las actividades de las vías de señalización intracelular, por lo que influyen en diversos procesos celulares posteriores. Las vías de señalización celular más afectadas en las ALC son PI3K/AKT/mTOR y RAS/MAPK.

## **Vía PI3K/AKT/mTOR:**

La vía PI3K-Akt-mTOR es una vía de transducción de señales intracelulares que favorece el metabolismo, la proliferación, la supervivencia celular, el crecimiento y la angiogénesis como respuesta a señales extracelulares. Se suele denominar «vía antiapoptótica» porque impide la muerte celular.

La activación de la PI3K se produce normalmente debido a la estimulación directa por la subunidad reguladora unida a un receptor activado o indirectamente por una molécula adaptadora, como las proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS). La activación de la PI3K convierte PIP2 en PIP3. El segundo mensajero PIP3 estimula además la proteína cinasa D (PDK), que activa Akt, lo cual inicia la vía de señalización PI3K-Akt-mTOR que regula la proliferación celular. La PI3K también puede activarse con una proteína RAS unida al GTP.

El efecto celular general de la activación de la vía PI3K-AKT-mTOR es la estimulación del crecimiento y la proliferación celular. La activación excesiva de esta vía de señalización puede sobreestimar las células y provocar una proliferación celular anormal o excesiva. Las alteraciones en la vía PI3K son frecuentes en el cáncer y en las anomalías linfáticas. El espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS) es un grupo de diversos trastornos del sobrecrecimiento causados por mutaciones activadoras de PIK3CA. Existen 13 trastornos reconocidos como PROS, entre los que se incluyen el síndrome de Klippel-Trénaunay (KTS), CLOVES (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías óseas/medulares) y el síndrome de Proteo (Referencia 4).

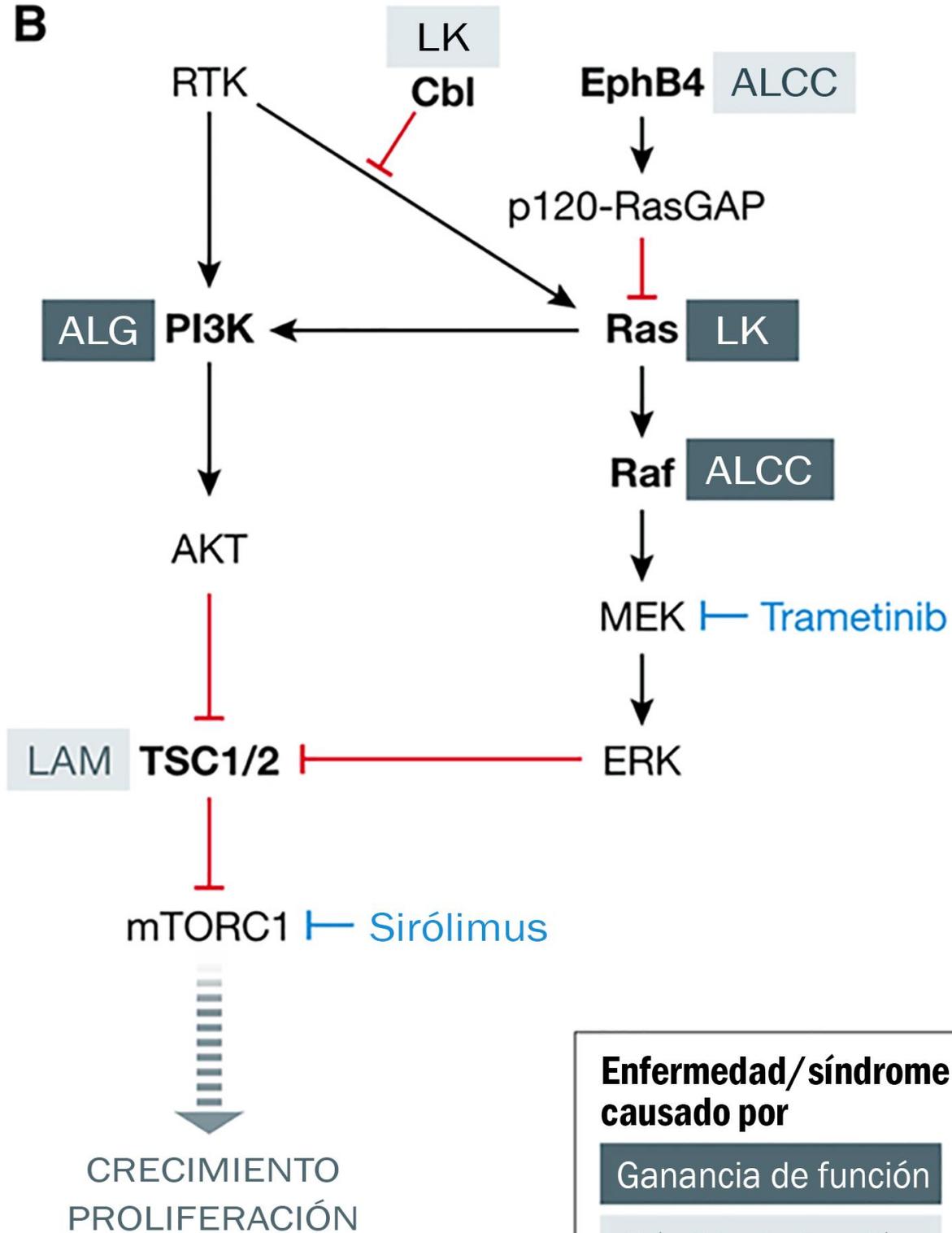
## **Vía RAS/MAPK:**

La vía de señalización Ras-Raf-MEK-ERK regula la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. La sobreexpresión y la sobreactivación de los miembros de la cascada de señalización causan muchos síndromes y enfermedades humanas, incluido el cáncer.

El regulador principal de la cascada MAPK clásica es la proteína Ras, codificada por tres genes relacionados: NRas, HRas y KRas. Normalmente, Ras se combina con GDP, que se encuentra en estado inactivo. Cuando la proteína Ras se libera de Ras/GDP y se une a GTP, Ras se activa. La Ras activada se une y activa la Raf. La Raf activada fosforila y activa MEK1/2. MEK1/2 fosforila a ERK1/2 para activar la señalización. La activación de ERK1/2 conlleva a su translocación al núcleo y activa la expresión de muchos genes de secuencia abajo para favorecer la proliferación y la diferenciación celular. Además, la Ras activada puede unirse directamente a PI3K y activarla.

Los síndromes derivados de los cambios genéticos en la vía RAS/MPK se denominan «rasopatías». Las rasopatías comprenden otros trastornos más comunes como el síndrome de Noonan, el síndrome de Costello y la neurofibromatosis (Referencia 5).

**B**



# ENFERMEDADES CONSIDERADAS ALC

## Anomalía linfática generalizada (ALG)

Antes denominada «linfangiomatosis», se caracteriza por las malformaciones linfáticas en los tejidos blandos, los huesos y los órganos como el bazo; este trastorno afecta a distintas partes del organismo. La ALG puede estar presente desde el nacimiento, pero se identifica con más frecuencia en niños o en adultos jóvenes. La ALG puede causar derrames pericárdicos, pleurales (Figuras 5, 6) o peritoneales. También puede causar enteropatía pierdeproteínas y leucopenia. Las enfermedades óseas afectan, por lo general, a distintos huesos de la cabeza y el tronco, así como de las extremidades. La ALG se observa con más frecuencia en la región de las costillas, seguida de la columna vertebral. En la ALG, la afectación ósea no suele abarcar el hueso cortical y rara vez provoca la desaparición o pérdida progresiva del hueso. Son poco frecuentes las fracturas óseas derivadas de la enfermedad. Se cree que las variantes, o mutaciones, somáticas activadoras en el gen PIK3CA causan la ALG (Referencia 6). Las variantes de PIK3CA también se encuentran en otras enfermedades, como el cáncer y el espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS).

## Enfermedad de Gorham-Stout (EGS)

También se denomina enfermedad de desaparición del hueso y se caracteriza por la pérdida progresiva de la corteza del hueso. La EGS puede evolucionar con rapidez, pero también puede estabilizarse de forma espontánea. Suele extenderse desde la zona originalmente afectada hacia los huesos cercanos y es mucho más frecuente en los huesos de la cabeza y el tronco. La migración de las células endoteliales linfáticas (CEL) al hueso desde el tejido blando y su proliferación y expansión provocan una pérdida ósea. Los síntomas de la EGS varían en función del grado de pérdida del hueso cortical (Figura 7) y de su localización. Se han notificado fracturas espontáneas, acumulaciones de derrames pericárdico y pleural (Figura 8) por afectación de las costillas, fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR) por lesiones en el cráneo y síntomas neurológicos, como la parálisis. Se cree que las variantes, o mutaciones, genéticas KRAS somáticas activadoras causan la EGS. Las variantes de KRAS también se han observado en otras enfermedades como el cáncer y otras anomalías vasculares (Referencia 7).

## Linfangiomatosis kaposiforme (LK)

Es una anomalía linfática compleja que da lugar tanto a la neoplasia como a malformaciones. La LK tiene características que se solapan tanto con la ALG como con la ALCC, aunque la enfermedad suele ser más agresiva. Los síntomas dependen de la localización y la gravedad de la enfermedad. La afectación torácica es frecuente en la LK. Entre los tejidos afectados se encuentran la cavidad torácica, incluidos el mediastino, el pulmón y el corazón, y pueden asociarse a derrames pleurales (Figura 9) y pericárdicos (Referencia 8). Entre las características patológicas únicas de la LK se incluyen vasos linfáticos anormales rodeados de CEL fusiformes, crecimiento rápido y progresivo y hemorragia y coagulopatía de consumo. La hemorragia, incluso en ausencia de coagulopatía, puede ser una característica útil para el diagnóstico. Uno de los marcadores que ayuda a diagnosticar la LK es una concentración elevada en la sangre de angiopoyetina 2 (ang2), una proteína implicada en la proliferación y la función de células endoteliales. Se cree que las variantes, o mutaciones, somáticas activadoras en NRAS, CBL o HRAS causan la LK.

## Anomalía linfática del conducto central (ALCC)

Se caracteriza por la presencia de vasos linfáticos dilatados y disfuncionales en el torso, lo que da lugar al reflujo del líquido linfático hacia los tejidos. La disfunción es, en parte, el resultado de las válvulas linfáticas anormales de los grandes vasos y de la displasia o hipoplasia del conducto torácico que da lugar al reflujo quiloso, la insuficiencia valvular y la fuga linfática (Figura 11). Los pacientes suelen presentar derrames quilosos, ascitis, enteropatía pierdeproteínas e hinchazón en piernas y pies. Tanto las variantes heredadas (germinales) en EPHB4 y MDFIC como las variantes somáticas en los genes ARAF, KRAS y BRAF pueden causar una ALCC (Referencia 6). Entre los síndromes en los que se observó una ALCC con mayor frecuencia se incluyen las rasopatías (tanto germinal como mosaico), las anomalías cromosómicas (por ejemplo, trisomía 21), la displasia linfática PIEZO1 y los trastornos metabólicos, lo que confirma la implicación de la vía de señalización RAS/MAPK (Referencia 9). Dada la variación genética en la ALCC, las correlaciones genotipo-fenotipo serán esenciales para identificar subcategorías bajo el diagnóstico general de ALCC.



Figura 5

Radiografía de tórax de ALG en la que se observan derrames pleurales bilaterales



Figura 6

RM de ALG: fuga en la pared torácica izquierda

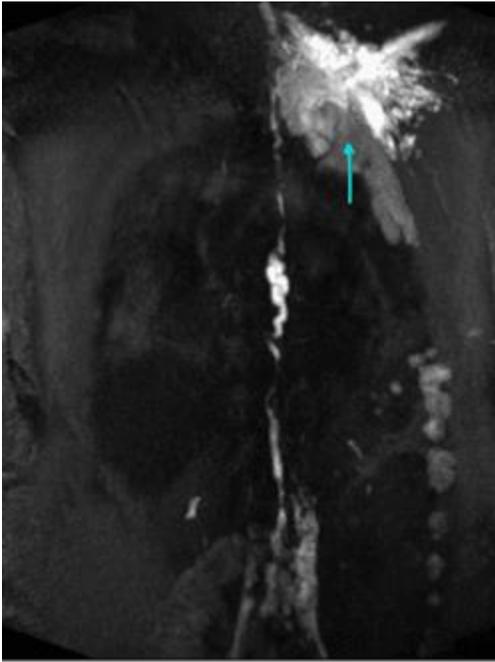


Figura 8  
Linfografía de EGS en la que se observa fuga linfática



Figura 9  
Radiografía de tórax de LK en la que se observan derrames pleurales derechos



Figura 10  
Linfografía de LK en la que se observan vasos linfáticos centrales tortuosos y fuga mediastínica

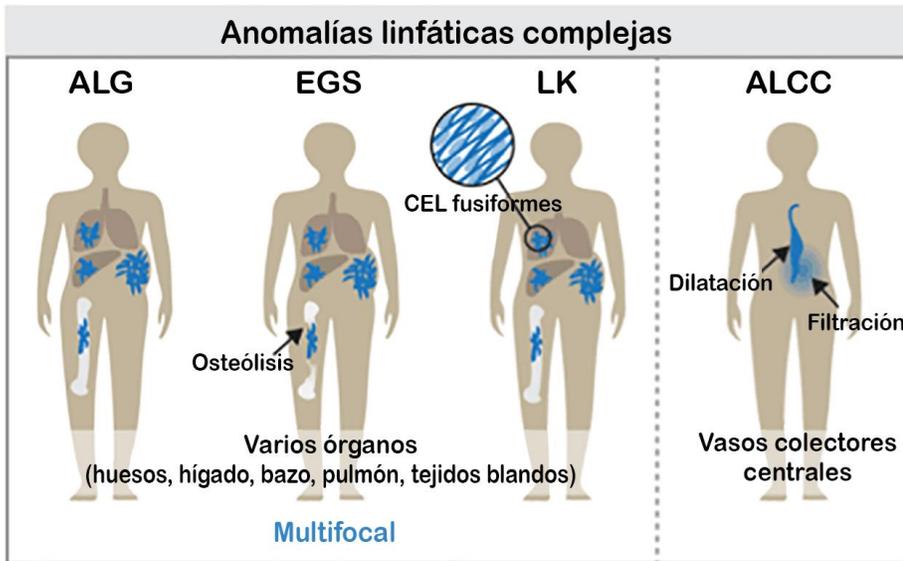


Figura 11  
Linfografía de ALCC en la que se observan vasos linfáticos centrales anormales con fugas linfáticas

**TABLA I: RESUMEN DE LAS ALC**

	<b>ALG</b>	<b>EGS</b>	<b>LK</b>	<b>ALCC</b>
Terminología antigua	Linfangiomatosis, malformación linfática difusa	Enfermedad de desaparición del hueso	Linfangiomatosis	Linfangiectasia, tipo canal, anomalía linfática
Característica distintiva	Afectación de distintas partes del organismo	Pérdida ósea progresiva	CEL fusiformes, plaquetas bajas, hemorragias, ang2 alta	Estructura y funcionamiento anómalos de los vasos linfáticos centrales
Genética	PIK3CA somática	KRAS somática	NRAS somática, CBL somática, HRAS somática	ARAF somática, BRAF somática, KRAS somática, EPHB4 germinal, MDFIC germinal
Vía	PI3K/AKT/mTOR y RAS/MAPK	Vía RAS/MAPK	Vía RAS/MAPK	Vía RAS/MAPK

*Figura 12: Descripción general de las ALC*



## SÍNTOMAS DE LAS ALC

A pesar de que los síntomas varían entre trastornos y pacientes, a continuación se recoge una lista de los síntomas notificados con más frecuencia por los pacientes con ALC:

- Tos persistente o progresiva, sibilancias, dificultad para respirar.
- Dolor persistente o progresivo e inflamación de las zonas afectadas.
- Fracturas óseas (espontáneas o derivadas de traumatismos menores).
- Infecciones recidivantes o afecciones respiratorias.
- Dolor abdominal o pélvico.
- Lesiones cutáneas.
- Hemorragias internas.

## DIAGNÓSTICO

A partir de las características clínicas, las imágenes radiológicas y los resultados anatomopatológicos, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) creó en 1996 un sistema de clasificación estandarizado en el que se categorizan de forma general las anomalías vasculares como tumores y malformaciones vasculares. El sistema de clasificación de ISSVA se ha actualizado recientemente y puede consultarse en <https://www.issva.org/classification>.

El cuadro clínico inicial de la ALC es variable, y el profesional sanitario debe tener un alto índice de sospecha y estar familiarizado con estos trastornos para poder hacer un diagnóstico a tiempo y administrar el tratamiento adecuado. En caso de duda, debe considerarse la derivación a un centro especializado en anomalías vasculares.

### Estudio por imágenes:

La evaluación radiológica debe comprender estudios por imágenes de tórax, abdomen, pelvis y columna vertebral completa con TAC o RM. Si existe la sospecha de una EGS, está indicado el diagnóstico por imagen del cráneo. Puede utilizarse una serie ósea radiográfica para centrar las necesidades de diagnóstico por imagen. La linfografía dinámica por RM con contraste también puede resultar útil en determinadas situaciones.

### Pruebas analíticas:

Las pruebas analíticas deben comprender un hemograma completo con fórmula leucocitaria, dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), albúmina y proteínas totales, inmunoglobulinas, pruebas de función hepática y renal, electrolitos y marcadores de recambio óseo (fosfatasa alcalina, telopéptido C, etc.). Recientemente, la angiopoyetina-2 (ANGPT 2) ha sido identificada como biomarcador sérico en la LK y puede ser útil en el diagnóstico y el control de la respuesta al tratamiento, en particular al sirólimus (pruebas de ANGPT 2).

### Pruebas genéticas:

Puesto que las mutaciones en las ALC suelen ser somáticas, debe considerarse la realización de pruebas genéticas en el tejido afectado, no en la sangre periférica, para orientar el tratamiento. Se recomienda la biopsia de una lesión de tejido blando antes que la biopsia ósea. Debe evitarse la biopsia de costillas y vértebras, ya que pueden provocar derrames pleurales persistentes y fugas de LCR. Las pruebas genéticas del ADN libre circulante en sangre y derrames están convirtiéndose en una ayuda potencial para el diagnóstico (spotSeq).

## TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con ALC presentan una carga de morbimortalidad extensa e invasiva, que requiere enfoques terapéuticos multisistémicos. Inicialmente no existía una comprensión clara de la patobiología subyacente, por lo que los tratamientos médicos para pacientes con ALC se centraban en fármacos que interferían con vías farmacodinámicas conocidas, como la angiogénesis (interferón-alfa, radiación), o la función de células específicas implicadas en la patogenia enfermedades, como las CEL (inhibidoras de mTOR y VEGF) y los osteoclastos (bifosfonatos). El control de los síntomas ha sido el objetivo del tratamiento.

Gracias a los avances más recientes, se han identificado variantes genéticas patognomónicas que se encuentran en baja frecuencia alélica en un número cada vez mayor de pacientes con ALC. Como

consecuencia, los tratamientos médicos selectivos a partir de las variantes genéticas identificadas son fundamentales para el manejo de estas enfermedades (Referencia 12). Muchas de las variantes genéticas identificadas en pacientes con ALC son similares o idénticas a las identificadas en muchos cánceres, lo que ofrece una posibilidad significativa de readaptación de fármacos.

### **Tratamientos médicos:**

Algunos de los medicamentos que más se usan para tratar las ALC son los siguientes (Referencia 13):

#### Inhibidores de mTOR (sirólimus)

- Una serina/treonina cinasa en la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR.
- La reducción de la señalización de mTOR disminuye la proliferación y la función de las CEL en las ALC.
- Puede emplearse para tratar ALG, EGS, ALCC y LK.
- En el tratamiento de primera línea para la LK y los estudios realizados se ha descubierto que el tratamiento produce una disminución de los niveles séricos de ang-2.
- Aprobado originalmente como inmunodepresor en 1999.
- La dosis es de aproximadamente 2 mg diarios para adultos y de 0,8 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día para niños, ajustada para conseguir concentraciones sanguíneas de sirólimus de 8 a 12 ng/ml.

#### Inhibidores de MEK (trametinib, selumetinib)

- Bloquea MEK y provoca así una reducción de la activación de ERK en la vía de señalización de RAS/MAPK.
- Se ha utilizado para tratar a algunos pacientes con EGS, LK y ALCC, aunque no se han realizado ensayos clínicos hasta la fecha.
- Se han observado varios niveles de mejora terapéutica en la reestructuración del sistema linfático y la consiguiente mejora de los síntomas.

#### Inhibidor de PIK3CA (alpelisib)

- Un inhibidor de PI3K específico de p110a.
- Se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama con mutación en PIK3CA.
- Se ha utilizado para tratar el espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS).
- Se ha demostrado que reduce la disfunción de los órganos y mejora la normalización de los vasos sanguíneos.
- Es eficaz para disminuir las lesiones relacionadas con las ALC.

#### Inhibidor de AKT (miransertib)

- Dirigido a AKT en la vía PI3K/AKT/mTOR.
- Ha tenido éxito en el tratamiento de algunos pacientes con PROS y se está investigando como opción terapéutica contra el cáncer.
- Disminuye la proliferación celular como consecuencia de la activación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR.

#### Bifosfonatos (ácido zoledrónico, pamidronato)

- Los bifosfonatos ralentizan la reabsorción ósea al reducir la función de los osteoclastos, lo que mejora la densidad mineral ósea.
- Los bifosfonatos que contienen nitrógeno afectan a la vía RAS/MAPK mediante la reducción de la isoprenilación y la posterior activación de las pequeñas GTPasas.
- Se ha utilizado para el tratamiento de ALG, EGS y LK, como monoterapia y en combinación con sirólimus.

#### Interferón-alfa 2b

- Se ha constatado que el interferón-alfa 2B reduce la actividad linfangiogénica tanto en monoterapia como en combinación con ácido zoledrónico.

### **Cirugía/radiología intervencionista**

La extirpación quirúrgica, la escleroterapia y el tratamiento con láser pueden proporcionar control local y alivio sintomático a los pacientes con ALC con derrames recidivantes, infecciones y dolor. La extirpación quirúrgica no suele ser posible debido a la localización y el grado de las lesiones. A veces pueden emplearse procedimientos mínimamente invasivos y guiados por imagen como la escleroterapia, la embolización y la recanalización, pero como las lesiones suelen ser extensas y estar situadas en lugares difíciles, estos procedimientos pueden resultar complicados. La anastomosis linfovenosa, una técnica microquirúrgica innovadora desarrollada para corregir el linfedema, se utiliza cada vez con más frecuencia para tratar las ALCC (Referencia 14).

### **Alimentación**

- A los pacientes con derrames quilosos (grasa en el líquido linfático) se les podría indicar una dieta baja en grasas.
- A los pacientes tratados con sirólimus o alpelisib se les podría indicar una dieta baja en hidratos de carbono, pues ambos medicamentos pueden incrementar la glucemia.

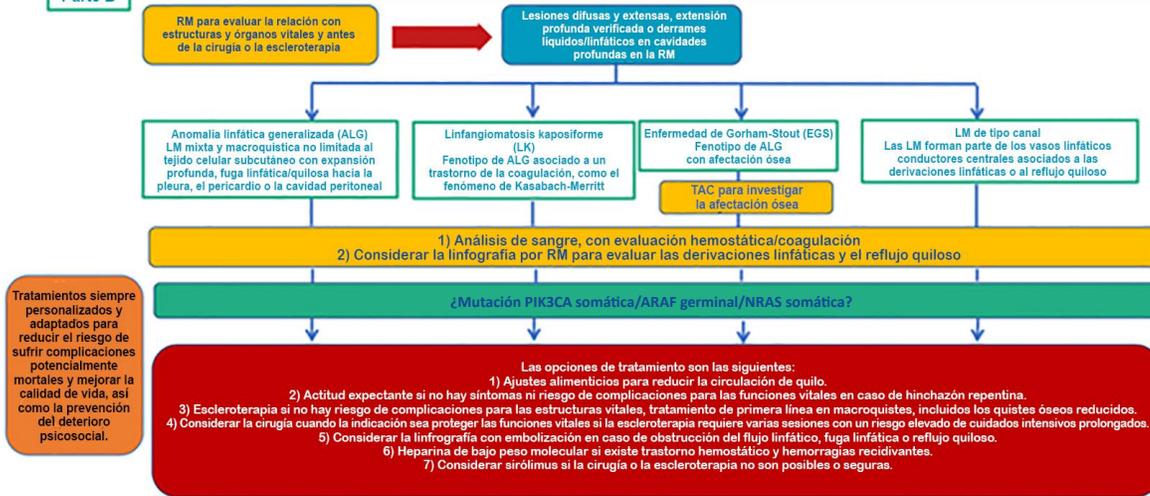
## **RESUMEN DEL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO**

El Grupo de Trabajo de Anomalías Vasculares (VASCA-WG) de VASCERN desarrolló una vía de diagnóstico y manejo de las anomalías linfáticas complejas (Referencia 15). A continuación se muestra un resumen del plan asistencial desarrollado y publicado por VASCERN.

*Figura 13: Resumen diagnóstico y terapéutico ([haga clic aquí para descargar la imagen](#))*

Parte B

**Malformación linfática: manejo y tratamiento (ML difusa y extensa)**



Tratamientos siempre personalizados y adaptados para reducir el riesgo de sufrir complicaciones potencialmente mortales y mejorar la calidad de vida, así como la prevención del deterioro psicosocial.

LEYENDA: Evaluación clínica | Pruebas | Tratamiento | Genes asociados | Casos especiales <sup>6</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Trenor CC, Chaudry G (2014) Complex lymphatic anomalies. Semin Pediatr Surg 23: 186–190 [Crossref](#) | [Pub MedWeb of Science®](#) | [Google Scholar](#)
- ISSVA Classification: <https://www.issva.org/classification>
- Mäkinen T, Boon LM, Vikkula M, Alitalo K. Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. Circ Res. 2021;129(1):136-154. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318142
- Kepler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker VER, Blumhorst C, Darling T, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. Am J Med Genet A. (2014) 164:1713–33. doi: 10.1002/ajmg.a.36552 [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
- Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. Dis Model Mech. 2022 Feb 1;15(2):dmm049107. doi: 10.1242/dmm.049107. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35178568; PMCID: PMC8862741
- Rodríguez-Laguna L, Agra N, Ibanez K, Oliva-Molina G, Gordo G, Khurana N, Hominick D, Beato M, Colmenero I, Herranz G et al (2019) Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly. J Exp Med 216: 407–418 [CrossrefCAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)
- Homayun-Sepehr N, McCarter AL, Helaers R, Galant C, Boon LM, Brouillard P, Vikkula M, Dellinger MT. KRAS-driven model of Gorham-Stout disease effectively treated with trametinib. JCI Insight. 2021 Aug 9;6(15):e149831. doi: 10.1172/jci.insight.149831. PMID: 34156985; PMCID: PMC8410066.
- McDaniel CG, Adams DM, Steele KE, et al. Kaposiform lymphangiomatosis: Diagnosis, pathogenesis, and treatment. Pediatr Blood Cancer. 2023;70(4):e30219. doi:10.1002/pbc.30219
- Liu M, Smith CL, Biko DM, et al. Genetics etiologies and genotype phenotype correlations in a cohort of individuals with central conducting lymphatic anomaly. Eur J Hum Genet. 2022;30(9):1022-1028. doi:10.1038/s41431-022-01123-9

10. Iacobas I, Adams DM, Pimpalwar S, et al. Multidisciplinary guidelines for initial evaluation of complicated lymphatic anomalies—expert opinion consensus. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28036. doi:10.1002/pbc.28036
11. Ricci KW, Iacobas I. How we approach the diagnosis and management of complex lymphatic anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(S3):e28985. doi:10.1002/pbc.28985
12. Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, Wentzel MS, Mobberley-Schuman PS, Campbell LM, Brookbank C et al (2016) Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 137: 1–10 [Crossref](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)
13. Li D, Sheppard SE, March ME, Battig MR, Surrey LF, Srinivasan AS, Matsuoka LS, Tian L, Wang F, Seiler C, Dayneka J, Borst AJ, Matos MC, Paulissen SM, Krishnamurthy G, Nriagu B, Sikder T, Casey M, Williams L, Rangu S, O'Connor N, Thomas A, Pinto E, Hou C, Nguyen K, Pellegrino da Silva R, Chehimi SN, Kao C, Biroc L, Britt AD, Queenan M, Reid JR, Napoli JA, Low DM, Vatsky S, Treat J, Smith CL, Cahill AM, Snyder KM, Adams DM, Dori Y, Hakonarson H. Genomic profiling informs diagnoses and treatment in vascular anomalies. *Nat Med*. 2023 Jun;29(6):1530-1539. doi: 10.1038/s41591-023-02364-x. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37264205.
14. McGraw JR, Itkin M, Kovach SJ 3rd. Lymphangiography-Guided Thoracic Duct Surgical Lymphovenous Bypass for Distal Thoracic Duct Occlusion. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Aug;34(8):1472-1473. doi: 10.1016/j.jvir.2023.04.004. PMID: 37500207.
15. Ghaffarpour N, Baselga E, Boon LM, et al. The VASCERN-VASCA working group diagnostic and management pathways for lymphatic malformations. *Eur J Med Genet*. 2022;65(12):104637. doi:10.1016/j.ejmg.2022.104637