



Comprender las anomalías linfáticas complejas

Guía para pacientes y familiares

¿Qué son las anomalías linfáticas complejas (ALC)?

Las ALC son un conjunto de trastornos poco frecuentes que se caracterizan por el crecimiento anómalo de los vasos linfáticos y pueden afectar a diversos aparatos y sistemas, como los pulmones, el bazo, los tejidos blandos y los huesos.

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 algunas características comunes y otras específicas. Además, cada trastorno afecta a los pacientes de forma diferente; incluso hay pacientes con un mismo diagnóstico que presentan síntomas diferentes según cuál sea la zona del cuerpo afectada.

¿Qué es el sistema linfático?

El sistema linfático es una red de conductos y vasos que drenan el líquido linfático de todo el organismo y lo devuelven o depositan de nuevo en las principales venas del tórax.

Los vasos linfáticos periféricos, situados en las extremidades, son pequeños y aumentan de tamaño a medida que se acercan al corazón. En los vasos linfáticos hay células especializadas (las células endoteliales linfáticas) y válvulas para que la linfa mantenga su movimiento hacia el corazón.

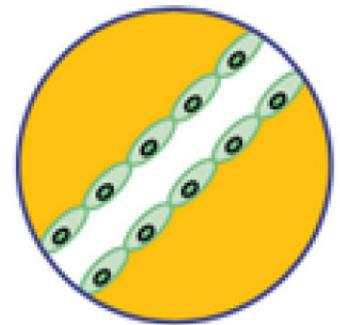
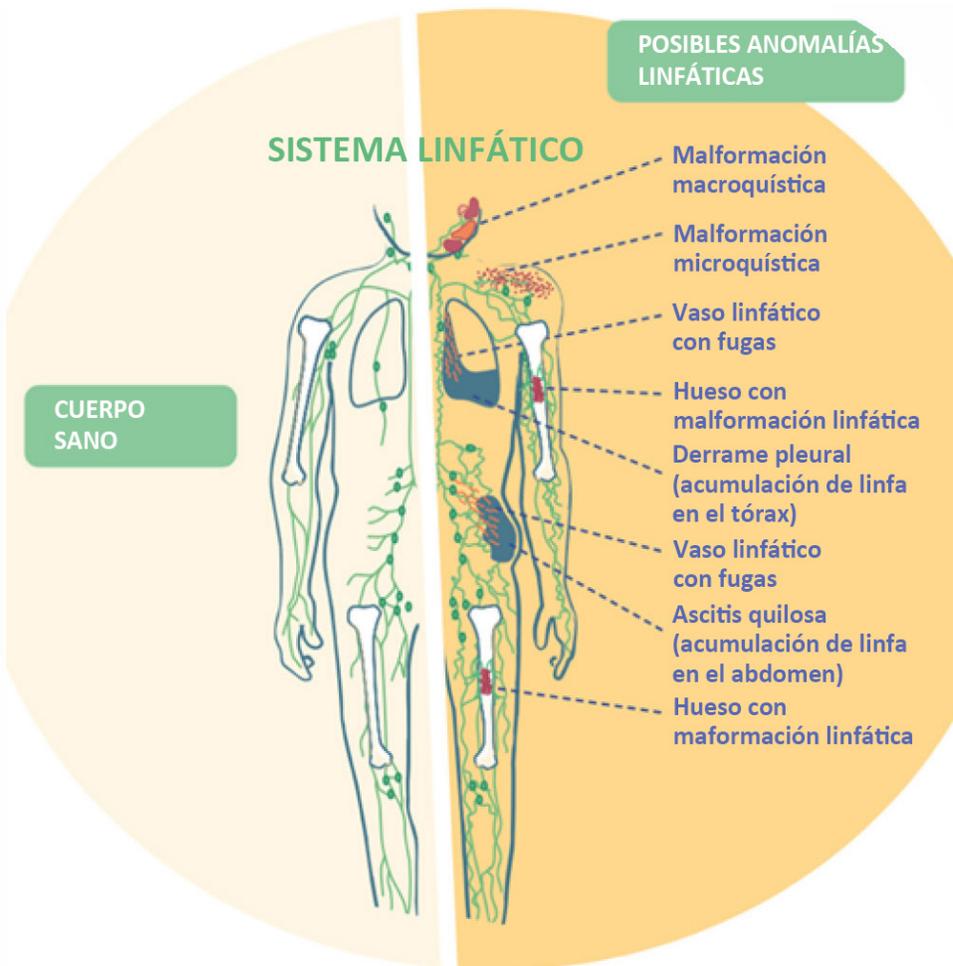
Las principales funciones del sistema linfático son:

- mantener los niveles de líquidos del organismo,
- absorber las grasas del tubo digestivo,
- ayudar a hacer frente a las infecciones.

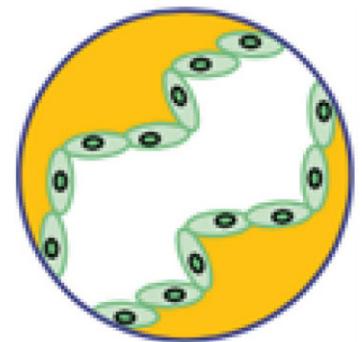
Las partes principales que componen el sistema linfático son:

- Linfa: líquido transparente que contiene glóbulos blancos que ayudan a eliminar toxinas y residuos.
- Vasos linfáticos: pequeños conductos (vasos) que transportan la linfa por todo el organismo.
- Células endoteliales linfáticas: células especializadas que recubren los vasos linfáticos con el fin de mantener su estructura y las válvulas que transportan la linfa en una dirección.

El sistema linfático se describe en este útil vídeo de [YouTube](#).



Vaso linfático normal



Malformación linfática

Las malformaciones linfáticas son el resultado del crecimiento anómalo de los vasos linfáticos

¿De qué modo interviene la genética en las ALC?

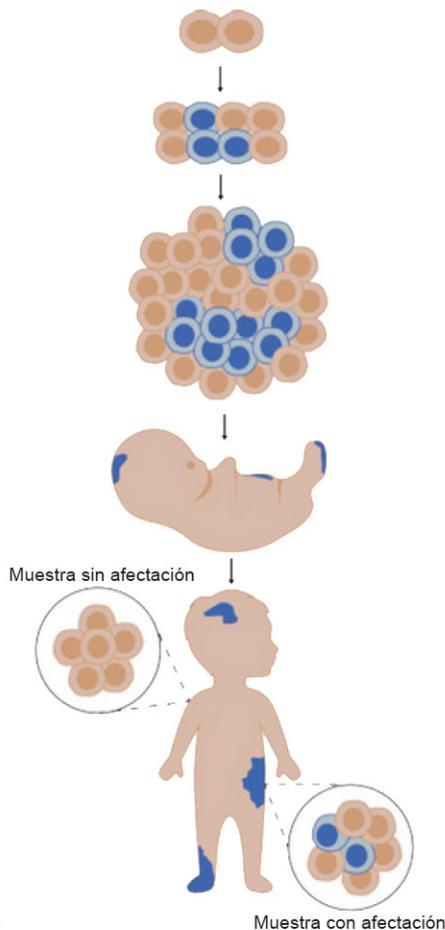
Se cree que la mayor parte de las ALC son el resultado de cambios en los genes, las denominadas variantes patogénicas (antes llamadas mutaciones). No obstante, no es posible identificar la causa en todos los pacientes. Las variantes patogénicas pueden ser somáticas (mosaico) o germinales.

Variantes o mutaciones somáticas adquiridas:

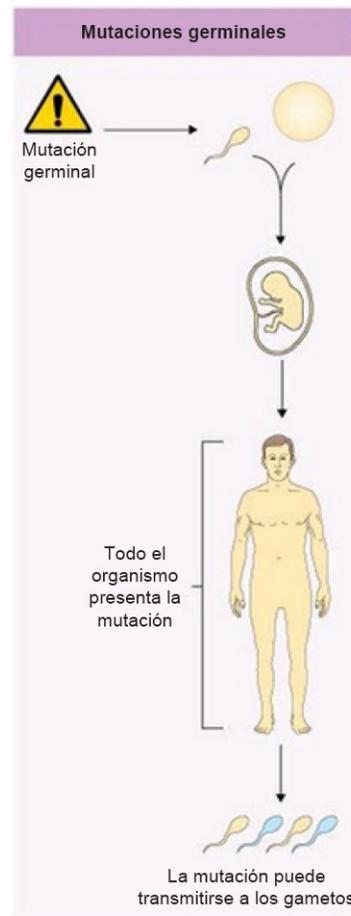
Un cambio en el ADN que se produce tras la concepción (fecundación del óvulo por parte del espermatozoide). Las variantes patogénicas somáticas adquiridas pueden producirse en cualquier célula del cuerpo, con la excepción de las células germinales (espermatozoides y óvulos), por lo que **no se transmiten a los niños**.

Variantes o mutaciones germinales (o hereditarias):

Un cambio génico en las células reproductoras (óvulo o espermatozoide) que se incorpora al ADN de todas las células del organismo de los descendientes. Las variantes patogénicas germinales **sí se transmiten de padres a hijos**.



Variante somática adquirida



Mutación germinal

¿Qué trastornos se consideran ALC?

Anomalía linfática generalizada (ALG)

La ALG, antes denominada linfangiomatosis, se caracteriza por las malformaciones linfáticas en tejidos blandos, huesos y órganos como el bazo; este trastorno afecta a más de una parte 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 dar lugar a una acumulación anómala de líquido alrededor del corazón o los pulmones o en el abdomen (derrames pericárdico, pleural o peritoneal, respectivamente). Además, puede dar lugar a la pérdida de líquido linfático a través de los intestinos (enteropatía perdedora de proteínas) y a un recuento bajo de las células que hacen frente a las infecciones.

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 la capa dura externa del hueso (hueso cortical) y rara vez provoca la desaparición progresiva del hueso. Son poco frecuentes las fracturas derivadas de la enfermedad.

Se cree que la ALG es consecuencia de variantes patogénicas somáticas en el gen *PIK3CA*.



Enfermedad de Gorham-Stout (EGS)

La EGS, también denominada enfermedad de desaparición del hueso, se caracteriza por la pérdida progresiva de la superficie exterior dura (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, el cuello, la espalda y el tórax.

Los síntomas de la EGS varían en función del grado de pérdida de la capa exterior dura del hueso (hueso cortical) y de su localización. Se han notificado fracturas derivadas de la enfermedad (fracturas espontáneas), acumulaciones de líquido alrededor del corazón y los pulmones (derrames pericárdico y pleural) por afectación de las costillas, fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR) por lesiones en el cráneo y síntomas neurológicos, incluida la parálisis.

Se cree que la EGS es consecuencia de variantes patogénicas somáticas en el gen *KRAS*.



Linfangiomatosis kaposiforme (LK)

La LK es una anomalía linfática compleja que da lugar tanto a la proliferación celular descontrolada (neoplasia) como a malformaciones. La LK se considera un subtipo agresivo de ALC y tiene características que se solapan con la ALG y la ALCC. Algunas de las características distintivas de la LK son la presencia de células fusiformes, la proliferación rápida y progresiva y hemorragias significativas.

Por otro lado, la afectación del tórax es mucho más frecuente en la LK. 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 de células endoteliales.

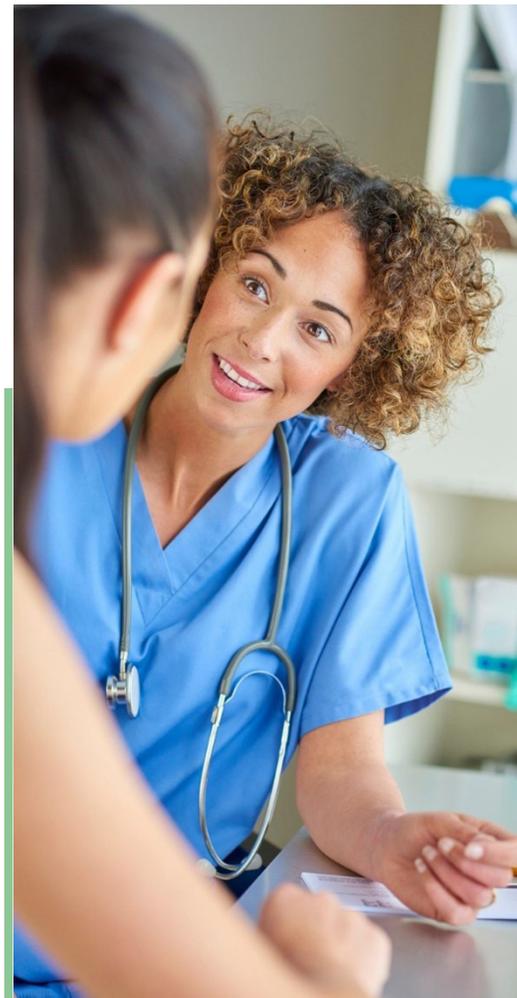
Se cree que la LK es consecuencia de variantes patogénicas somáticas en los genes *NRAS*, *CBL* o *HRAS*.

Anomalía linfática del conducto central (ALCC)

La 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. Esta disfunción deriva parcialmente de la formación anómala de válvulas linfáticas en los vasos linfáticos de mayor tamaño.

Los pacientes suelen presentar líquido linfático alrededor de los pulmones (derrames quilosos), acumulación excesiva de líquido en el abdomen (ascitis) y pérdida de líquido linfático a través de los intestinos (enteropatía perdedora de proteínas), así como hinchazón en piernas y pies.

Se cree que la ALCC es consecuencia tanto de variantes patogénicas germinales en *EPHB4* y *MDFIC* como de variantes patogénicas somáticas en distintos genes.



La siguiente tabla recoge todas las ALC, así como su denominación previa, características distintivas y correlación génica.

	ALG	EGS	LK	ALCC
Denominación previa	Linfangiomas, malformación linfática difusa	Enfermedad de desaparición del hueso	Linfangiomas	Linfangiectasia, anomalía linfática de tipo canal
Características distintivas	Afectación de distintas partes del organismo	Pérdida ósea progresiva	Células endoteliales linfáticas fusiformes, plaquetas bajas, hemorragias y ang2 alta	Estructura y funcionamiento anómalos de los vasos linfáticos centrales
Genética, variantes patogénicas	<u>Somática:</u> <i>PIK3CA</i>	<u>Somática:</u> <i>KRAS</i>	<u>Somática:</u> <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	Somática: <i>ARAF, BRAF, KRAS</i> Germinal: <i>PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, HRAS, BRAF, FOXC2, PIEZO1, GBA</i> GBE, trisomía 21, delección de 22q11.2

¿Cuáles son los 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. Estos síntomas pueden presentarse al principio del diagnóstico o a medida que evoluciona el trastorno.

- Tos, sibilancias, dificultad para respirar
- Dolor en torno a las zonas afectadas
- Inflamación en torno a las zonas afectadas
- Fracturas óseas (espontáneas o derivadas de traumatismos menores)
- Infecciones recidivantes o afecciones respiratorias
- Dolor abdominal o pélvico
- Lesiones cutáneas
- Hemorragias internas

Los síntomas varían en función de la zona afectada y pueden dar lugar a dificultades singulares y específicas que repercuten enormemente en la calidad de vida. Cabe destacar los problemas de movilidad, las deformidades óseas y los problemas neurológicos, que pueden llegar a ser permanentes y provocar discapacidades para toda la vida.

¿Cómo se diagnostican?

Lamentablemente, el diagnóstico de las ALC no suele ser sencillo y, en algunos pacientes, se tarda años en confirmar el diagnóstico. Esto se debe, en parte, a lo poco frecuentes que son estos trastornos, pero también a que pueden solaparse con otras enfermedades, por lo que puede resultar especialmente complejo determinar qué ALC poco frecuente tiene un paciente.

Los profesionales sanitarios pueden recomendar que se realicen una o más de las siguientes pruebas para ayudar con el diagnóstico y el control:

- Biopsia
- Prueba de imagen ósea
- Broncoscopia
- TAC
- RM
- Linfografía
- Serie ósea
- Ecografía
- Radiografía
- Análisis de sangre
- Pruebas genéticas

Estudio por imágenes

En caso de sospecha de ALC, los primeros estudios por imágenes recomendados son una RM y/o TAC de las zonas afectadas. Las series óseas o las radiografías están recomendadas como segunda técnica de estudio por imágenes y para el control a largo plazo. Es posible que sea necesaria una linfografía por resonancia magnética dinámica con contraste (LRMDC) para obtener imágenes de los vasos linfáticos centrales.

Pruebas analíticas

Algunas de las pruebas analíticas son:

- Hemograma completo (HC), perfil metabólico completo (PMC) y estudios de coagulación.
- Podrían ser necesarias pruebas inmunitarias.



Pruebas genéticas

Son necesarias pruebas genéticas del tejido afectado para tratar de identificar posibles variantes génicas patógenas causativas y orientar el tratamiento selectivo.

Es importante recordar lo siguiente:

- Debe analizarse tejido afectado debido a la naturaleza de las variantes somáticas (no están presentes en todas las células).
- A pesar de que en las pruebas genéticas debe usarse tejido afectado, el número de células que podría portar una variante patogénica es bajo, lo que puede dificultar la identificación de las variantes causales. Incrementar el número de muestras podría incrementar la probabilidad de pruebas genéticas con resultados positivos.
- Deben contemplarse las pruebas germinales para todos los pacientes con ALCC y para los pacientes en los que las ALC parezcan formar parte de un síndrome.

¿Cuál es el tratamiento de las ALC?

No existe una estrategia habitual para el tratamiento de las ALC. Por lo general, el objetivo del tratamiento es reducir y aliviar los síntomas. Por lo que respecta a la atención y el tratamiento, es muy recomendable seguir una estrategia multidisciplinar y en equipo, que suele ser necesaria.

Algunos de los medicamentos que más se usan para tratar las ALC son:

- Sirólimus
- Alpelisib
- Interferón-alfa 2a o 2b
- Bisfosfonatos

Es posible que los pacientes con una ALC que usen sirólimus necesiten antibióticos profilácticos para reducir al mínimo el riesgo de infección grave (neumonía por *Pneumocystis*).

Otros tratamientos que podrían resultar beneficiosos son la escleroterapia o embolización, la cirugía y la anastomosis linfovenosa (ALV).

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 alpelesib se les podría indicar una dieta baja en hidratos de carbono, pues ambos medicamentos tienden a incrementar la glucemia.





RESOURCES

Centros médicos

Encontrará una lista de centros de medicina vascular que pueden estar especializados en el tratamiento de las ALC en el sitio web lgdalliance.org.

Apoyo al paciente

Encontrará una lista de recursos para el paciente, que incluye el registro para pacientes y los grupos de apoyo, en el sitio web lgdalliance.org

Contacto

LGDA: www.lgdalliance.org o info@lgdalliance.org

LGDA Europa: www.lgda.eu o info@lgda.eu para consultas desde Europa

Agradecimientos

La traducción de la Guía del paciente ha sido posible gracias al generoso apoyo de la fundación Robert & Toni Bader Charitable Foundation.