



LGD Alliance Europe
for Complex Lymphatic Anomalies



Noções básicas sobre anomalias linfáticas complexas

Um guia para doentes e famílias

O que são as anomalias linfáticas complexas (ALC)?

As ALC são um grupo de doenças raras que se caracterizam pelo crescimento anômalo de vasos linfáticos, que podem envolver múltiplos sistemas de órgãos, incluindo os pulmões, o baço, tecidos moles e ossos.

As ALC incluem:

- Doença de Gorham Stout (DGS),
- Anomalia linfática generalizada (ALG),
- Linfangiomatose kaposiforme (LAK) e
- Anomalia dos vasos linfáticos centrais (AVLC).

As doenças ALC têm características comuns e únicas. Para além disso, doenças individuais afetam os doentes de forma diferente; até mesmo doentes com o mesmo diagnóstico podem ter sintomas diferentes, com base no local do corpo que estiver envolvido.

O que é o sistema linfático?

O sistema linfático é uma rede de tubos ou vasos que drenam a linfa de todo o corpo e a levam ou depositam nas principais veias do tórax.

Os vasos linfáticos periféricos, nas extremidades, são pequenos; à medida que se aproximam do coração, estes vasos tornam-se maiores. Os vasos linfáticos têm células especializadas (células endoteliais linfáticas) e válvulas para manter a linfa em movimento na direção do coração.

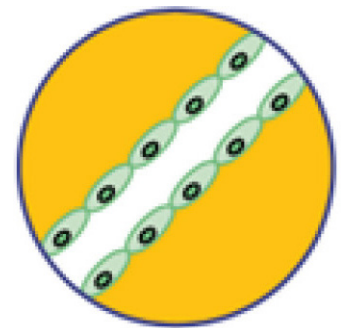
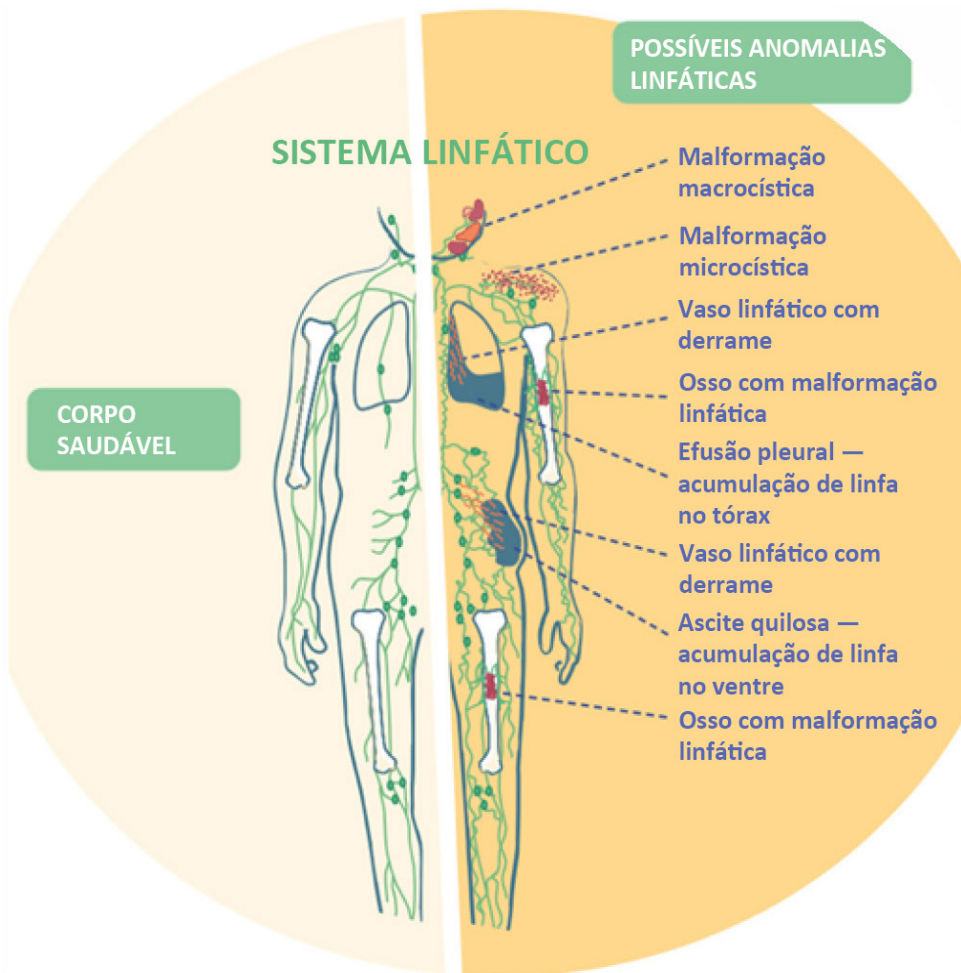
O principal objetivo ou função do sistema linfático é

- Manter os níveis de fluidos no organismo
- Absorver as gorduras do sistema digestivo
- Ajudar a combater infeções

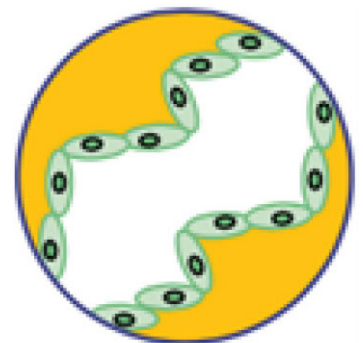
As partes mais importantes do sistema linfático são:

- Linfa: fluido transparente que contém glóbulos brancos e que ajuda a eliminar toxinas e resíduos
- Vasos linfáticos: pequenos tubos (vasos) que transportam a linfa por todo o organismo
- Células endoteliais linfáticas: células específicas que revestem os vasos linfáticos, para manter a sua estrutura, e as válvulas, para manter a linfa a deslocar-se numa direção

Este vídeo útil, no [YouTube](#), descreve o sistema linfático.



Vaso linfático normal



Malformação linfática

Malformações linfáticas são causadas pelo crescimento anómalo dos vasos linfáticos

Qual a influência na genética nas ALC?

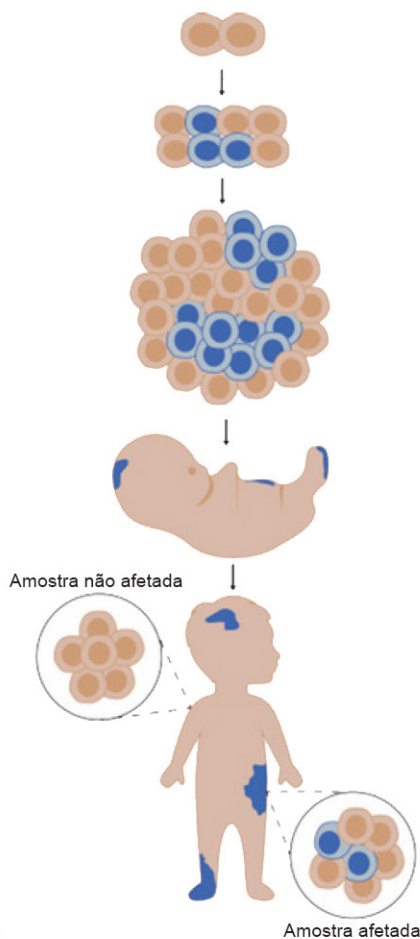
Suspeita-se que a maioria das ALC seja causada por alterações nos genes, denominadas variantes patogénicas (anteriormente denominadas mutações). No entanto, nem todos os doentes têm uma causa identificada. Estas variantes genéticas patogénicas podem ser somáticas (em "mosaico") ou germinativas.

Variante ou mutação somática adquirida:

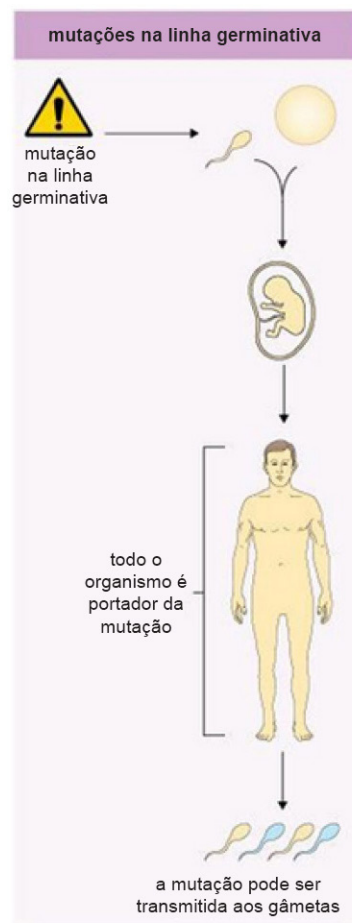
Uma alteração no ADN que ocorre após a concepção – fertilização do óvulo pelo espermatozoide. As variantes somáticas patogénicas adquiridas podem ocorrer em qualquer uma das células do organismo, exceto nas células germinativas (espermatozoides e óvulos), pelo que **não são transmitidas aos filhos**.

Variante ou mutação germinativa (ou hereditária):

Uma alteração genética numa célula reprodutiva do corpo (óvulo ou espermatozoide) que é incorporada no ADN de todas as células do corpo da descendência. As variantes patogénicas da linha germinativa **são transmitidas de pais para filhos**.



Variante somática adquirida



Mutação na linha germinativa

Que distúrbios são considerados ALC?

Anomalia linfática generalizada (ALG)

Anteriormente conhecida como linfangiomatose, a ALG é caracterizada por malformações linfáticas que envolvem tecidos moles, ossos e órgãos como o baço, com a doença detetada em mais do que um local do corpo.

A ALG pode apresentar-se à nascença, mas é mais frequentemente identificada na infância ou na idade jovem adulta. A ALG pode causar uma acumulação anormal de líquido periférica na zona do coração, dos pulmões ou no abdómen (efusões pericárdicas, pleurais ou peritoneais, respetivamente). Também pode causar perda de fluido linfático através dos intestinos (enteropatia com perda de proteínas) e a redução do número de células com funções de combate a infeções.

São observadas frequentemente doenças ósseas, que envolvem vários ossos do esqueleto axial (cabeça e tronco) e apendicular (membros). As costelas são o local mais comum de envolvimento na ALG, seguidas pela coluna vertebral. O envolvimento ósseo na ALG normalmente não envolve a camada dura exterior do osso (osso cortical) e raramente resulta na perda progressiva do osso. As fraturas resultantes da doença são pouco frequentes.

Pensa-se que as variantes patogénicas somáticas no gene *PIK3CA* causam a ALG.



Doença de Gorham Stout (DGS)

Também denominada doença do osso fantasma, a DGS é caracterizada pela perda progressiva da superfície exterior dura (córtex) do osso. A DGS pode progredir rapidamente, mas também pode estabilizar espontaneamente. Normalmente estende-se para além do local original da doença, envolvendo ossos próximos, e é muito mais comum na cabeça, no pescoço, na área dorsal e no tórax (esqueleto axial).

Os sintomas causados pela DGS variam consoante a extensão da perda da camada dura exterior do osso (osso cortical) e a sua localização no corpo. Foram notificadas fraturas resultantes da doença (fraturas patológicas), acumulação de líquido na zona periférica do coração e dos pulmões (efusões pericárdicas e pleurais) envolvimento secundário até às costelas, derrames de líquido cefalorraquidiano (LCR) resultantes de lesões na base do crânio e sintomas neurológicos, incluindo paralisia.

Pensa-se que as variantes patogénicas somáticas no gene *KRAS* causam a DGS.



Linfangiomatose kaposiforme (LAK)

A LAK é uma anomalia linfática complexa com características de crescimento celular descontrolado (neoplasia) e malformação. A LAK é considerada um subtipo agressivo de ALG e tem características que se assemelham tanto à ALG como à AVLC. As características únicas da LAK incluem a presença de células fusiformes, crescimento rápido e progressivo e sangramento significativo (hemorragia).

Para além disso, o envolvimento do tórax é muito mais comum na LAK. De entre os marcadores que ajudam a diagnosticar a LAK, destacam-se níveis sanguíneos elevados de angiopoietina 2 (Ang2), uma proteína envolvida no crescimento das células endoteliais.

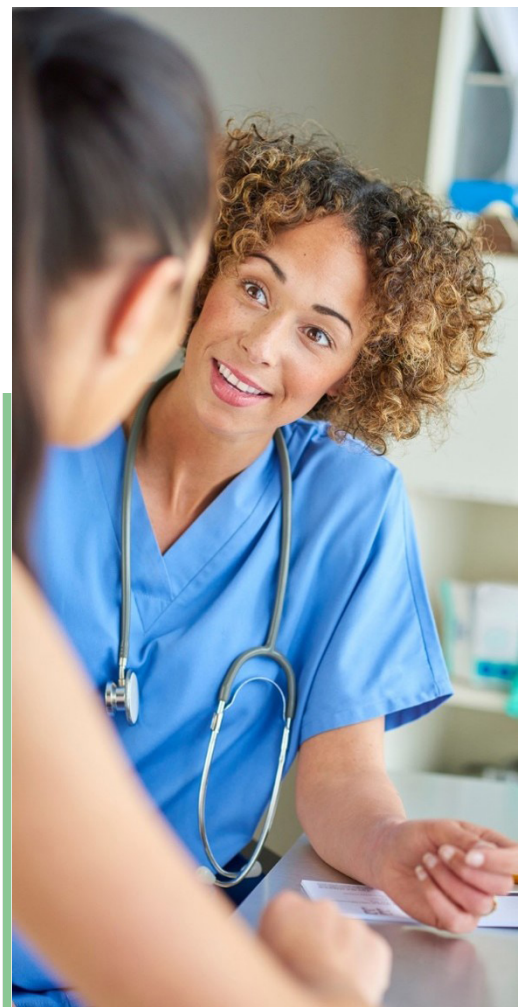
Pensa-se que as variantes patogénicas somáticas nos genes *NRAS*, *CBL* ou *HRAS* causam a LAK.

Anomalia dos vasos linfáticos centrais (AVLC)

A AVLC é caracterizada por vasos linfáticos dilatados e disfuncionais no tronco, que provocam o refluxo da linfa para os tecidos. A disfunção resulta, em parte, da formação anómala de válvulas linfáticas nos grandes vasos linfáticos.

Os doentes apresentam frequentemente fluido linfático na zona periférica dos pulmões (efusões quilosas), excesso de líquido abdominal (ascite) e perda de fluido linfático através dos intestinos (enteropatia com perda de proteínas), bem como tumefação nas pernas e nos pés.

Pensa-se que as causas da AVLC devem-se tanto a variantes patogénicas germinativas, nos genes *EPHB4* e *MDFIC*, como a variantes patogénicas somáticas, em vários genes diferentes.



A tabela seguinte descreve cada doença ALC juntamente com a sua terminologia antiga, características distintivas e correlação genética.

	ALG	DGS	LAK	AVLC
Terminologia anterior	Linfangiomatose, Malformação linfática difusa	Doença do osso fantasma	Linfangiomatose	Linfangiectasia, Anomalia linfática tipo canal
Características específicas	A doença afeta várias partes do corpo	Perda óssea progressiva	Células endoteliais linfáticas fusiformes, contagem baixa de plaquetas, hemorragia, ang2 elevada	Estrutura e função anormais dos vasos linfáticos centrais
Genética, variantes de genes patogénicos	<u>Somáticos:</u> <i>PIK3CA</i>	<u>Somáticos:</u> <i>KRAS</i>	<u>Somáticos:</u> <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	<u>Somáticos:</u> <i>ARAF, BRAF, KRAS</i> <u>Linha germinativa:</u> <i>PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, HRAS, BRAF, FOXC2, PIEZO1, GBA</i> GBE, trissomia 21, deleção de 22q11.2

Quais são os sintomas das ALC?

Embora os sintomas variem consoante as condições e os indivíduos, apresentamos em seguida uma lista dos sintomas mais frequentemente referidos por doentes com ALC. Estes sintomas podem surgir no início do diagnóstico ou ao longo da progressão da doença.

- Tosse, pieira, falta de ar
- Dor ao redor das áreas afetadas
- Tumefação na periferia das áreas afetadas
- Fraturas ósseas (espontâneas ou após ligeiros traumas)
- Infecção recorrente ou doença respiratória
- Dor abdominal ou pélvica
- Lesões cutâneas
- Hemorragia interna

Os sintomas variam consoante a zona do corpo afetada e podem criar dificuldades únicas e específicas com um grande impacto na qualidade de vida. Exemplos incluem problemas de mobilidade, malformação dos ossos e problemas neurológicos, que podem tornar-se permanentes e originar incapacidades para toda a vida.

Como é feito o diagnóstico?

Infelizmente, o diagnóstico das ALC não é normalmente um processo simples, sendo que alguns doentes demoram muitos anos a obter a um diagnóstico. Em parte, isto deve-se ao facto de estas doenças serem raras, mas também se pode verificar uma semelhança com outras doenças, pelo que pode ser especialmente difícil determinar qual é a ALC rara de que um doente padece.

Os provedores de cuidados de saúde podem recomendar um ou mais dos seguintes testes para ajudar no diagnóstico e na monitorização:

- Biopsia
- Cintilografia óssea
- Broncoscopia
- TAC
- Ressonância magnética
- Linfangiografia
- Ultrassonografia
- Do esqueleto
- Radiografia
- Análises ao sangue
- Testes genéticos

Imagiologia

É recomendada a obtenção de imagens por ressonância magnética e/ou TAC das áreas afetadas como primeiro exame imagiológico de rastreio em caso de suspeita de ALC. É recomendada efetuar a ultrassonografia do esqueleto ou radiografias como segunda técnica de imagiologia e para monitorização a longo prazo. Pode ser necessária uma linfangiografia por ressonância magnética com contraste dinâmico (LRMCC) para obter imagens dos vasos linfáticos centrais.



Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial inclui:

- hemograma completo (HC), painel metabólico completo (PMC), estudos de coagulação e
- pode ser necessário efetuar análises imunitárias.

Testes genéticos

São necessários testes genéticos dos tecidos envolvidos para ajudar a identificar potenciais variantes de genes patogénicos causais e orientar a terapêutica direcionada. É importante ter em conta que

- o tecido afetado deve ser testado devido à natureza das variantes somáticas (não presentes em todas as células) e
- embora tenha de ser utilizado o tecido afetado para testes genéticos, o número de células portadoras da variante patogénica pode ser baixo, o que pode dificultar a deteção de variantes denexo causal. Aumentar o número de amostras pode aumentar a probabilidade de testes genéticos positivos e
- deve-se considerar efetuar testes da linha germinativa em todos os doentes com AVLC e nos doentes sobre os quais se pense que as ALC possam ocorrer como parte de uma síndrome.

Qual é o tratamento para as ALC?

Não existe uma abordagem padrão para o tratamento das ALC. Frequentemente, o tratamento tem por objetivo reduzir e aliviar os sintomas. É altamente recomendada, e frequentemente necessária, uma abordagem de equipa multidisciplinar para os cuidados e o tratamento.

Os medicamentos que têm sido habitualmente utilizados para tratar as ALC incluem:

- Sirolimus
- Alpelisib
- Interferão-alfa 2a ou 2b
- Bisfosfonatos

Os doentes com LLC que estejam a receber tratamento com sirolimus podem necessitar de antibióticos profiláticos para minimizar o risco de infeção grave (pneumonia por pneumocystis).

Outros tratamentos, que podem ser benéficos, incluem escleroterapia ou embolização, cirurgia e anastomose linfovenosa (ALV).

Nutrição

- Aos doentes com efusões quilosas (fluido linfático com gordura) pode ser prescrita uma dieta com baixo teor de gordura.
- Aos doentes tratados com sirolimus ou alpelesib pode ser prescrita uma dieta pobre em hidratos de carbono, uma vez que ambos os medicamentos tendem a aumentar a glicose no sangue.





RESOURCES

Centros de saúde

No nosso sítio Web lgdalliance.org, é possível encontrar uma lista global de centros vasculares que podem ser especializados no tratamento de ALC.

Apoio ao doente

Para obter uma lista de recursos para os doentes, incluindo o nosso registo de doentes e grupos de apoio, visite o nosso sítio Web lgdalliance.org.

Contacto

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

LGDA_Europe: www.lgda.eu ou info@lgda.eu para pedidos de informação na Europa

Nota de reconhecimento

A tradução do manual do doente foi possível graças ao generoso apoio da Robert & Toni Bader Charitable Foundation.