



LGD Alliance Europe
for Complex Lymphatic Anomalies



Noções básicas sobre anomalias linfáticas complexas

Um guia para pacientes 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 pode envolver múltiplos sistemas de órgãos, incluindo os pulmões, o baço, tecidos moles e ossos.

As ALC incluem:

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

As ALC compartilham características comuns, mas cada uma também tem características singulares. Além disso, doenças individuais afetam os pacientes de forma diferente; até mesmo pacientes com o mesmo diagnóstico podem ter sintomas diferentes, dependendo do local do corpo 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 devolvem 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.

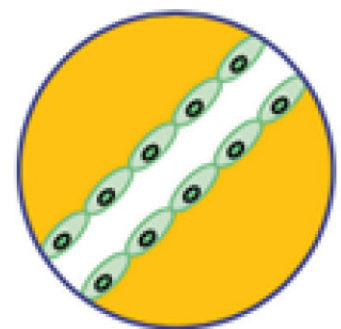
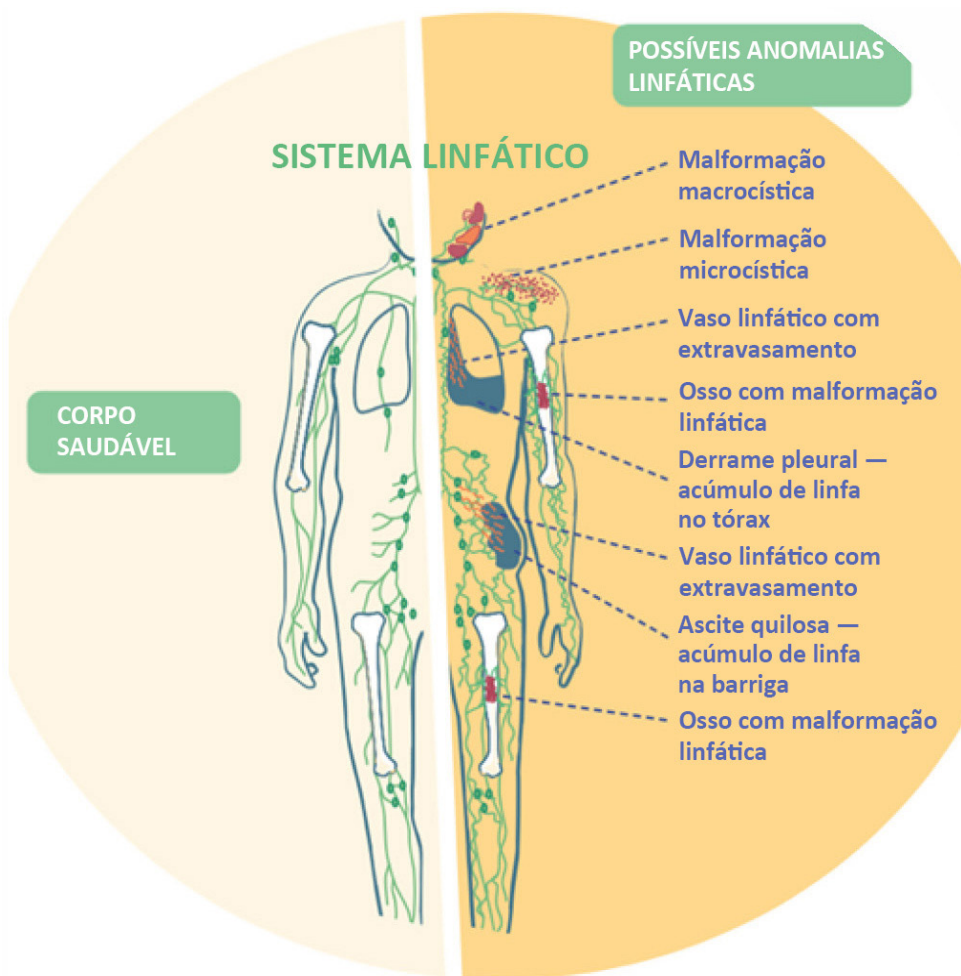
O principal objetivo ou função do sistema linfático é

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

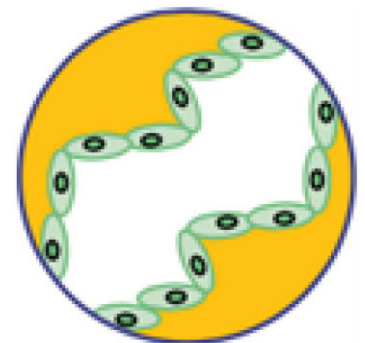
As partes mais importantes do sistema linfático são:

- Linfa: líquido 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 válvulas para manter a linfa em movimento numa só direção

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



Vaso linfático normal



Malformação linfática

Malformações linfáticas são causadas pelo crescimento anômalo dos vasos linfáticos

Qual a influência da genética nas ALC?

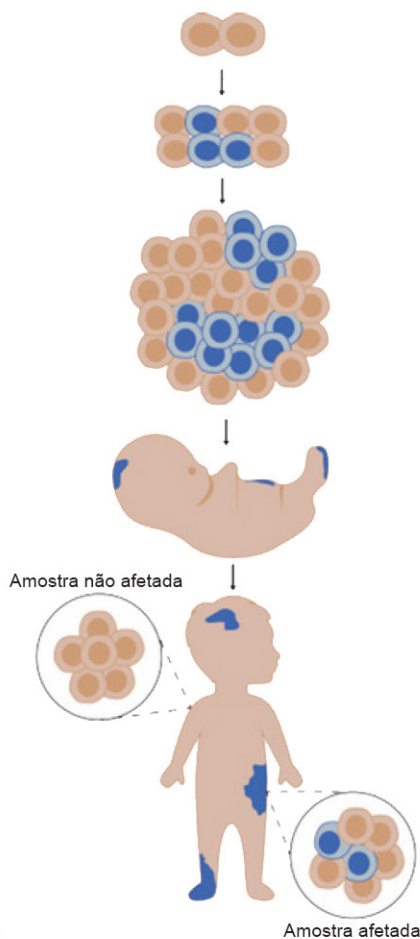
Suspeita-se que a maioria das ALC seja causada por alterações nos genes denominadas variantes patogênicas (antigamente denominadas mutações). No entanto, não é possível identificar a causa em todos os pacientes. Estas variantes genéticas patogênicas podem ser somáticas ("em mosaico") ou germinativas.

Variante ou mutação somática adquirida:

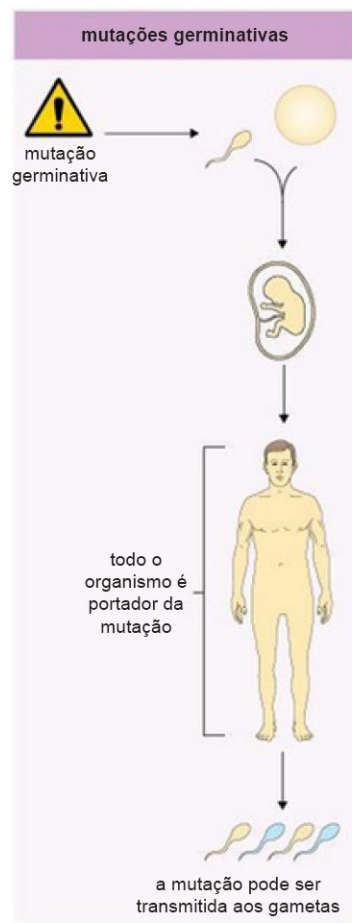
Uma alteração no DNA que ocorre após a concepção (a fertilização do óvulo pelo espermatozoide). As variantes patogênicas somáticas adquiridas podem ocorrer em qualquer uma das células do organismo, exceto nas células germinativas (espermatozoides e óvulos). Por isso, **não são transmitidas aos filhos**.

Variante ou mutação germinativa (ou hereditária):

Uma alteração genética numa célula reprodutiva do corpo (óvulo ou espermatozoide) que é incorporada ao DNA de todas as células do corpo dos descendentes. As variantes patogênicas germinativas **são transmitidas de pais para filhos**.



Variante somática adquirida



Mutação germinativa

Quais 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; a doença afeta mais de um local do corpo.

A ALG pode já estar presente de nascença, mas é mais frequentemente identificada na infância ou no início da idade adulta. A ALG pode causar um acúmulo anormal de líquido ao redor do coração, dos pulmões ou no abdome (denominado derrame pericárdico, pleural ou peritoneal, respectivamente). Também pode causar perda de fluido linfático através dos intestinos (enteropatia perdedora de proteínas) e uma redução do número de células que combatem infecções.

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 acometimento ósseo na ALG, seguidas pela coluna vertebral. O acometimento ósseo na ALG normalmente não envolve a camada dura exterior do osso (osso cortical) e raramente resulta em perda progressiva dos ossos. Fraturas resultantes da doença são pouco frequentes.

Acredita-se que variantes patogênicas somáticas no gene *PIK3CA* causam a ALG.



Síndrome de Gorham-Stout (SGS)

Também denominada doença de Gorham ou doença do osso fantasma, a SGS é caracterizada pela perda progressiva da superfície exterior dura (cortical) do osso. A SGS pode progredir rapidamente, mas também pode estabilizar espontaneamente. Normalmente estende-se além do local original da doença, envolvendo os ossos próximos, e é muito mais comum na cabeça, no pescoço, nas costas e no tórax (esqueleto axial).

Os sintomas causados pela SGS variam conforme a extensão da perda da camada dura exterior do osso (osso cortical) e a sua localização no corpo. Há relatos de fraturas resultantes da doença (fraturas patológicas), acúmulo de líquido ao redor do coração e dos pulmões (derrame pericárdico e pleural) resultante de acometimento das costelas, extravasamento de líquido cefalorraquidiano (LCR) resultante de lesões na base do crânio e sintomas neurológicos, incluindo paralisia.

Acredita-se que variantes patogênicas somáticas no gene *KRAS* causam a SGS.



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 exclusivas à LAK incluem a presença de células fusiformes, crescimento rápido e progressivo e sangramento significativo (hemorragia).

Além disso, o acometimento do tórax é muito mais comum na LAK. 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.

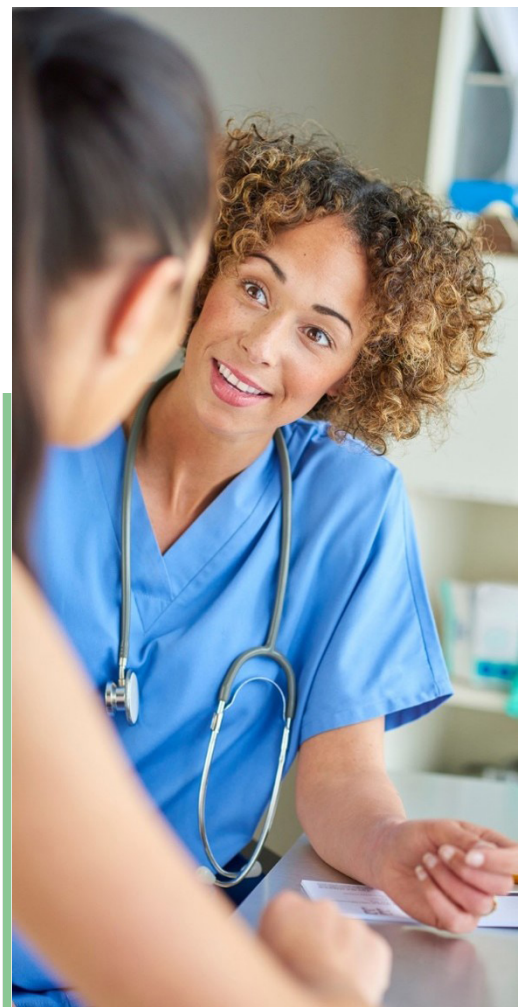
Acredita-se que variantes patogênicas somáticas nos genes *NRAS*, *CBL* ou *HRAS* causam a LAK.

Anomalia dos vasos linfáticos centrais (AVLC)

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

Os pacientes frequentemente apresentam fluido linfático ao redor dos pulmões (derrame pleural quiloso), excesso de líquido no abdome (ascite) e perda de fluido linfático através dos intestinos (enteropatia perdedora de proteínas), bem como inchaço das pernas e dos pés.

Acredita-se que tanto variantes patogênicas germinativas, nos genes *EPHB4* e *MDFIC*, como variantes patogênicas somáticas, em vários genes diferentes, possam causar a AVLC.



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

	ALG	SGS	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 genéticas patogênicas)	<u>Somáticas:</u> <i>PIK3CA</i>	<u>Somáticas:</u> <i>KRAS</i>	<u>Somáticas:</u> <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	<u>Somáticas:</u> <i>ARAF, BRAF, KRAS</i> <u>Germinativas:</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 conforme a doença e o indivíduo, apresentamos a seguir uma lista dos sintomas mais frequentemente referidos por pacientes com ALC. Estes sintomas podem surgir no início do diagnóstico ou conforme a doença evolui.

- Tosse, chiado no peito, falta de ar
- Dor ao redor das áreas afetadas
- Inchaço ao redor das áreas afetadas
- Fraturas ósseas (espontâneas ou após traumatismo leve)
- Infecções recorrentes ou doença respiratória
- Dor abdominal ou pélvica
- Lesões cutâneas
- Hemorragia interna

Os sintomas variam conforme a área do corpo afetada e podem criar dificuldades únicas e específicas com 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 normalmente não é um processo simples, sendo que alguns pacientes demoram muitos anos até obter o diagnóstico. Em parte, isso se deve ao fato de essas doenças serem raras, mas também devido à semelhança com outras doenças, que pode tornar especialmente difícil determinar qual é a ALC rara que afeta o doente.

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

- Biópsia
- Cintilografia óssea
- Broncoscopia
- Tomografia
- Ressonância magnética
- Linfangiografia
- Inventário ósseo
- Ultrassonografia
- Radiografia
- Exames de sangue
- Exames genéticos

Exames de imagem

Recomenda-se a obtenção de imagens por ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada das áreas afetadas como primeiro exame imagiológico de rastreio em caso de suspeita de ALC. Recomenda-se realizar ultrassonografia do esqueleto ou radiografias como segunda técnica de imagem 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 exames do sistema imunitário.

Exames genéticos

São necessários exames genéticos dos tecidos envolvidos para ajudar a identificar potenciais variantes patogênicas causadoras da doença e orientar a terapêutica direcionada. É importante ter em conta que

- o tecido afetado precisa ser testado devido à natureza das variantes somáticas (não estão presentes em todas as células) e
- embora seja preciso utilizar tecido afetado para os exames genéticos, o número de células portadoras da variante patogênica pode ser baixo, o que pode dificultar a detecção de variantes causais. Aumentar o número de amostras pode aumentar a probabilidade de testes genéticos positivos e
- deve-se considerar a realização de testes em tecidos germinativos em todos os pacientes com AVLC e naqueles pacientes nos quais haja suspeita de que a ALC ocorreu 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 recomendável (e frequentemente necessária) uma abordagem de equipe multidisciplinar para a atenção e o tratamento.

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

- Sirolimo
- Alpelisibe
- Alfainterferona 2a ou 2b
- Bisfosfonatos

Pacientes com ALC que estejam em tratamento com sirolimo podem precisar tomar antibióticos profiláticos para minimizar o risco de infecção grave (um tipo de pneumonia chamado pneumocistose).

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

Nutrição

- Para pacientes com derrame quiloso (fluido linfático com gordura), pode ser prescrita uma dieta com baixo teor de gordura.
- Para pacientes tratados com sirolimo ou alpelesibe, pode ser prescrita uma dieta pobre em carboidratos, já que esses dois medicamentos tendem a aumentar a glicemia.





RESOURCES

Centros de saúde

A nossa página na Web lgdalliance.org oferece uma lista global de centros vasculares que podem ser especializados no tratamento de ALC.

Apoio aos pacientes

Para obter uma lista de recursos para pacientes, inclusive o nosso registro de pacientes e grupos de apoio, visite nossa página na Web: lgdalliance.org.

Contato

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

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

Agradecimento

A tradução deste guia para pacientes só foi possível graças ao generoso apoio da Robert & Toni Bader Charitable Foundation.