



# **Nociones básicas sobre 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.

Estos son los cuatro tipos de ALC:

- 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 tienen síntomas diferentes según cuál sea la zona del cuerpo afectada.

## ¿Qué es el sistema linfático?

El sistema linfático es una red de conductos o vasos que drenan el líquido linfático de todo el organismo y lo devuelven o depositan 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 (los linfocitos endoteliales) y válvulas que mantienen la linfa en movimiento hacia el corazón.

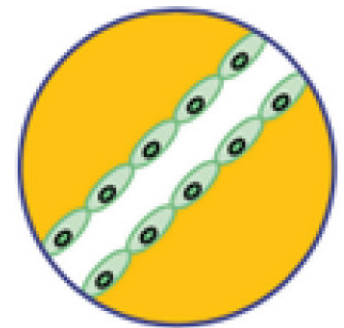
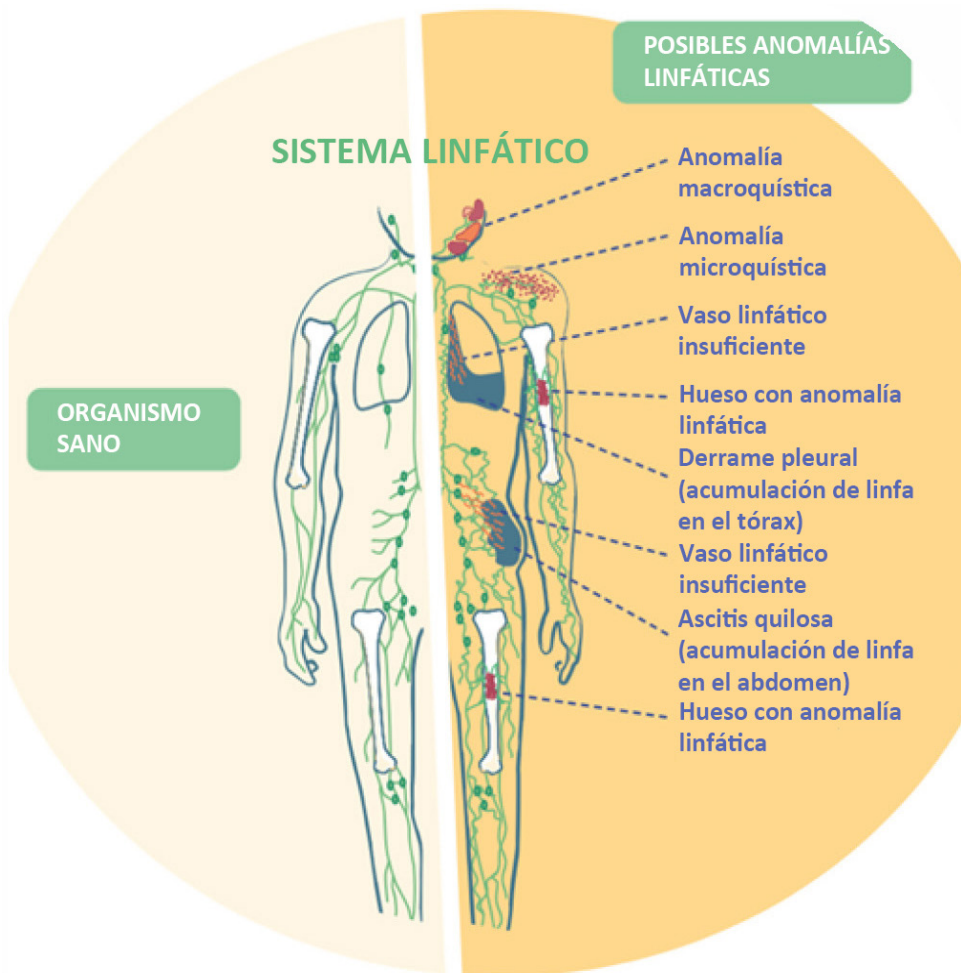
Las principales funciones del sistema linfático son las siguientes:

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

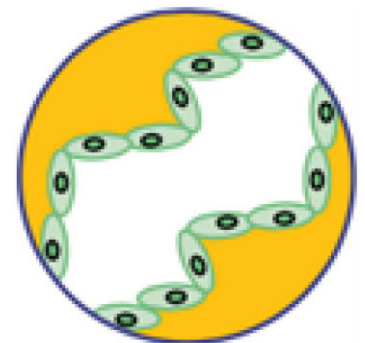
El sistema linfático está compuesto principalmente por los siguientes elementos:

- Linfa: Líquido transparente que contiene glóbulos blancos y ayuda a eliminar toxinas y residuos.
- Vasos linfáticos: Pequeños conductos (vasos) que transportan la linfa por el organismo.
- Linfocitos endoteliales: Células especializadas que recubren los vasos linfáticos con el fin de mantener su estructura, y válvulas que conducen la linfa en una sola dirección.

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



**Vaso linfático normal**



**Anomalía linfática**

**Las anomalías linfáticas se deben al crecimiento anómalo de los vasos linfáticos**

# ¿De qué modo interviene la genética en las ALC?

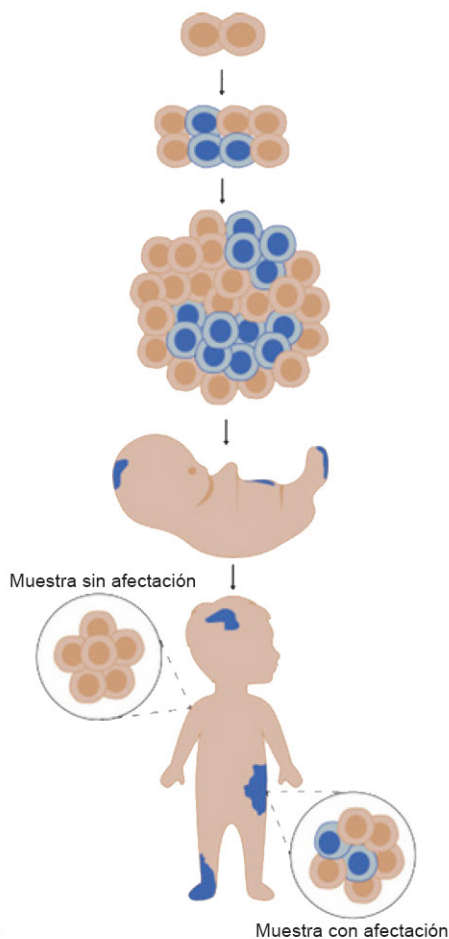
Se cree que la mayor parte de las ALC son el resultado de cambios génicos, las denominadas variaciones patógenas (antes denominadas «mutaciones»). No obstante, no es posible identificar una causa en todos los pacientes. Las variaciones patógenas pueden ser somáticas (mosaico) o germinales.

## Variaciones o mutaciones somáticas adquiridas:

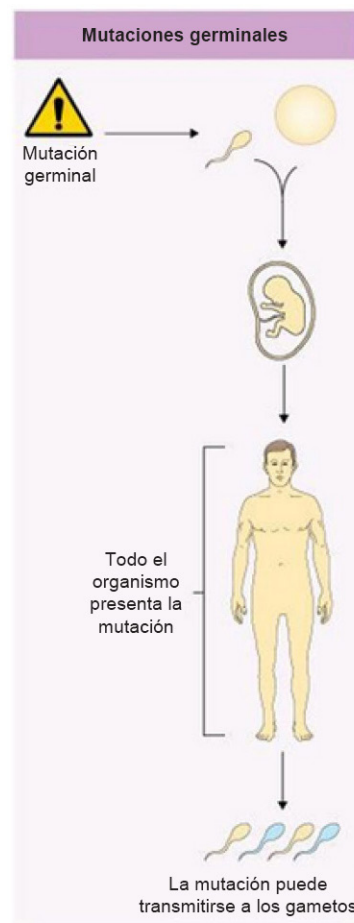
Cambio del ADN que se produce tras la concepción (fecundación del óvulo por parte del espermatozoide). Las variaciones somáticas patógenas adquiridas pueden producirse en cualquier célula, con la excepción de las células reproductoras (óvulos y espermatozoides), por lo que **no se transmiten a los hijos**.

## Variaciones o mutaciones germinales (o hereditarias):

Cambio génico de las células reproductoras (óvulos o espermatozoides) que se incorpora al ADN de todas las células del organismo de los descendientes. Las variaciones patógenas germinales **sí se transmiten de padres a hijos**.



**Variación somática adquirida**



**Mutación germinal**

# ¿Qué trastornos se consideran ALC?

## Anomalía linfática generalizada (ALG)

La ALG, antes denominada «linfangiomatosis», se caracteriza por defectos linfáticos en partes blandas, 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 detecta con más frecuencia en la niñez o en la edad adulta joven. La ALG puede dar lugar a una acumulación anómala de líquido en torno al corazón, a los pulmones o al abdomen (derrames pericárdico, pleural o peritoneal, respectivamente). Además, puede causar pérdida de líquido linfático a través de los intestinos (enteropatía pierdeproteínas) y disminución de la cantidad de células que hacen frente a las infecciones.

Las enfermedades óseas afectan, por lo general, a distintos huesos de la cabeza y del tronco, así como de las extremidades. La ALG se observa con más frecuencia en la región de las costillas y, en segundo lugar, en 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 variaciones patógenas somáticas en el gen *PIK3CA*.



## Enfermedad de Gorham-Stout (EGS)

La EGS, también denominada «acroosteólisis espontánea progresiva», 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 diseminarse desde la zona originalmente afectada hacia los huesos cercanos y es mucho más frecuente en los huesos de la cabeza, del cuello, de la espalda y del 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 en torno al corazón y a 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 variaciones patógenas somáticas en el gen *KRAS*.



## Linfangiomatosis kaposiforme (LK)

La LK es una anomalía linfática compleja que da lugar tanto a proliferaciones celulares descontroladas (neoplasias) como a otras anomalías. Es un subtipo agresivo de ALC con características que coinciden 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 las hemorragias abundantes.

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 sanguínea elevada de angiopoyetina 2 (Ang2), una proteína implicada en la proliferación de células endoteliales.

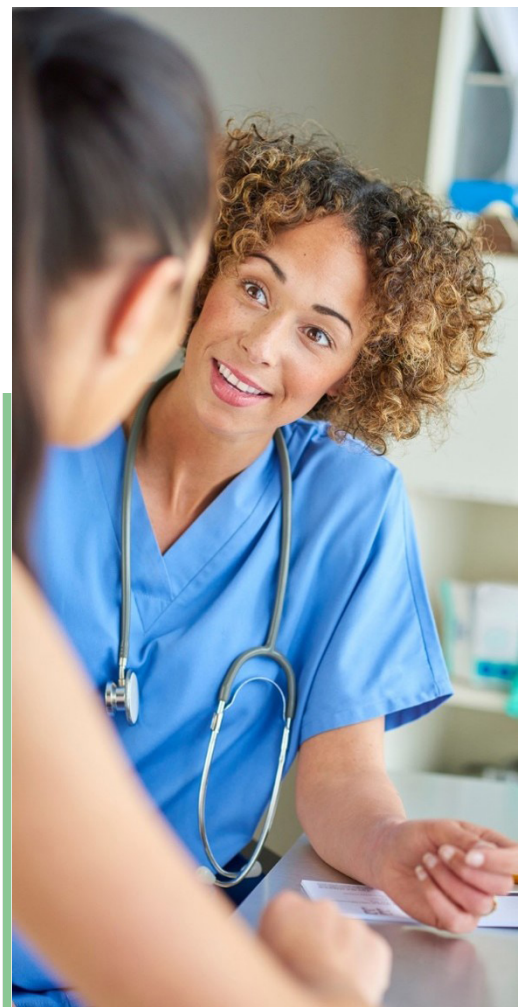
Se cree que la LK es consecuencia de variaciones patógenas somáticas en los genes *NRAS*, *CBL* o *HRAS*.

## 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 en torno a los pulmones (derrames quilosos), acumulación excesiva de líquido en el abdomen (ascitis) y pérdida de líquido linfático a través de los intestinos (enteropatía pierdeproteínas), así como edemas en las piernas y los pies.

Se cree que la ALCC es consecuencia de variaciones patógenas germinales en *EPHB4* y *MDFIC*, así como de variaciones patógenas somáticas en distintos genes.



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

	<b>ALG</b>	<b>EGS</b>	<b>LK</b>	<b>ALCC</b>
<b>Denominación previa</b>	Linfangiomas, anomalía linfática difusa	Acroosteólisis espontánea progresiva	Linfangiomas	Linfangiectasia, anomalía linfática de tipo canal
<b>Características distintivas</b>	Afectación de distintas partes del organismo	Pérdida ósea progresiva	Linfocitos endoteliales fusiformes, disminución de plaquetas, hemorragias y concentración elevada de Ang2	Estructura y funcionamiento anómalos de los vasos linfáticos centrales
<b>Genética: variación patógena en los genes</b>	<u>Somática:</u> <i>PIK3CA</i>	<u>Somática:</u> <i>KRAS</i>	<u>Somática:</u> <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	<u>Somática:</u> <i>ARAF, BRAF, KRAS</i>  <u>Germinal:</u> <i>PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, HRAS, BRAF, FOXC2, PIEZO1, GBA</i> <i>GBE, trisomía 21, delección de 22q11.2</i>



# ¿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 más frecuentes en los pacientes con ALC. Estos síntomas pueden presentarse al principio del trabajo de diagnóstico o a medida que evoluciona el trastorno.

- Tos, sibilancias, dificultad para respirar
- Dolor en torno a las zonas afectadas
- Hinchazón 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 concretas 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?

Por desgracia, el diagnóstico de las ALC no suele ser sencillo y, en algunos pacientes, se tarda años en confirmarlo. Esto se debe, en parte, a lo poco frecuentes que son estos trastornos, pero también a que pueden coincidir con los síntomas de otras enfermedades, por lo que puede resultar particularmente 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 RM y 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 para obtener imágenes de los vasos linfáticos centrales.

## Pruebas analíticas

Algunas de las pruebas analíticas son las siguientes:

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

## Pruebas genéticas

Se necesitan pruebas genéticas del tejido afectado para tratar de identificar posibles variaciones génicas patógenas causativas y orientar el tratamiento selectivo. Es importante recordar lo siguiente:

- Debe analizarse el tejido afectado dada la naturaleza de las variaciones somáticas (no están presentes en todas las células).
- Si bien en las pruebas genéticas debe usarse tejido afectado, el número de células que podría portar una variación patógena es bajo, lo que puede dificultar la detección de las variaciones causales. Al incrementar el número de muestras, podría aumentar la probabilidad de obtener resultados positivos en las pruebas genéticas.
- Deben contemplarse las pruebas germinales para todos los pacientes con ALCC y para los pacientes cuya ALC parezca 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 al tratamiento, se recomienda seguir una estrategia multidisciplinaria y en equipo, que suele ser necesaria.

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

- 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, la embolización, la cirugía y la anastomosis linfovenosa (ALV).

## Alimentación

- Es posible que a los pacientes con derrames quilosos (grasa en el líquido linfático) se les indique una dieta con bajo contenido de grasas.
- A los pacientes tratados con sirólimus o alpelisib se les podría indicar una dieta con bajo contenido de hidratos de carbono, pues ambos medicamentos suelen incrementar la glucemia.





# RESOURCES

## **Centros médicos**

En el sitio web [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org), encontrará una lista de centros de medicina vascular que pueden estar especializados en el tratamiento de las ALC.

## **Apoyo al paciente**

En el sitio web [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org), encontrará una lista de recursos para pacientes, que incluye el registro para pacientes y grupos de apoyo.

## **Contacto**

LGDA: [www.lgdalliance.org](http://www.lgdalliance.org) o [info@lgdalliance.org](mailto:info@lgdalliance.org)

LGDA Europa: [www.lgda.eu](http://www.lgda.eu) o [info@lgda.eu](mailto:info@lgda.eu) para consultas desde Europa

## **Agradecimientos**

La traducción de esta guía para pacientes fue posible gracias al generoso aporte de la Robert & Toni Bader Charitable Foundation.