



**LGD Alliance Europe**  
for Complex Lymphatic Anomalies



# **Comprendere le anomalie linfatiche complesse**

## **Guida per i pazienti e le famiglie**

# Cosa sono le anomalie linfatiche complesse?

Le anomalie linfatiche complesse (*Complex Lymphatic Anomalies*, CLA) sono un gruppo di malattie rare caratterizzate dalla crescita anomala dei vasi linfatici, che possono colpire sistemi d'organo multipli, tra cui i polmoni, la milza, il tessuto molle e le ossa.

Le CLA comprendono:

- Sindrome di Gorham Stout (GSD)
- Anomalia linfatica generalizzata (GLA)
- Linfangiomatosi kaposiforme (KLA)
- Anomalia della conduzione linfatica centrale (CCLA).

Le CLA presentano sia aspetti comuni che unici. Inoltre, i singoli disturbi colpiscono i pazienti in modo diverso e anche pazienti con la stessa diagnosi possono avere sintomi diversi in base alla parte del corpo interessata.

## Cos'è il sistema linfatico?

Il sistema linfatico è una rete di condotti, detti vasi, che drenano il liquido linfatico da tutto il corpo e lo riportano o lo depositano nelle vene maggiori del torace.

I vasi linfatici periferici, che si trovano nelle estremità, sono di piccole dimensioni e aumentano di calibro man mano che si avvicinano al cuore. I vasi linfatici sono provvisti di cellule speciali (cellule linfatiche endoteliali) e di valvole che favoriscono il flusso della linfa verso il cuore.

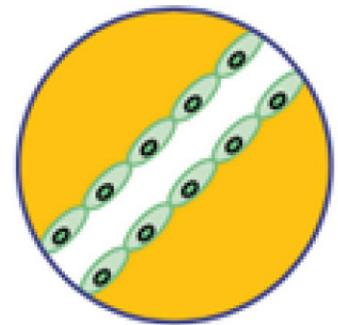
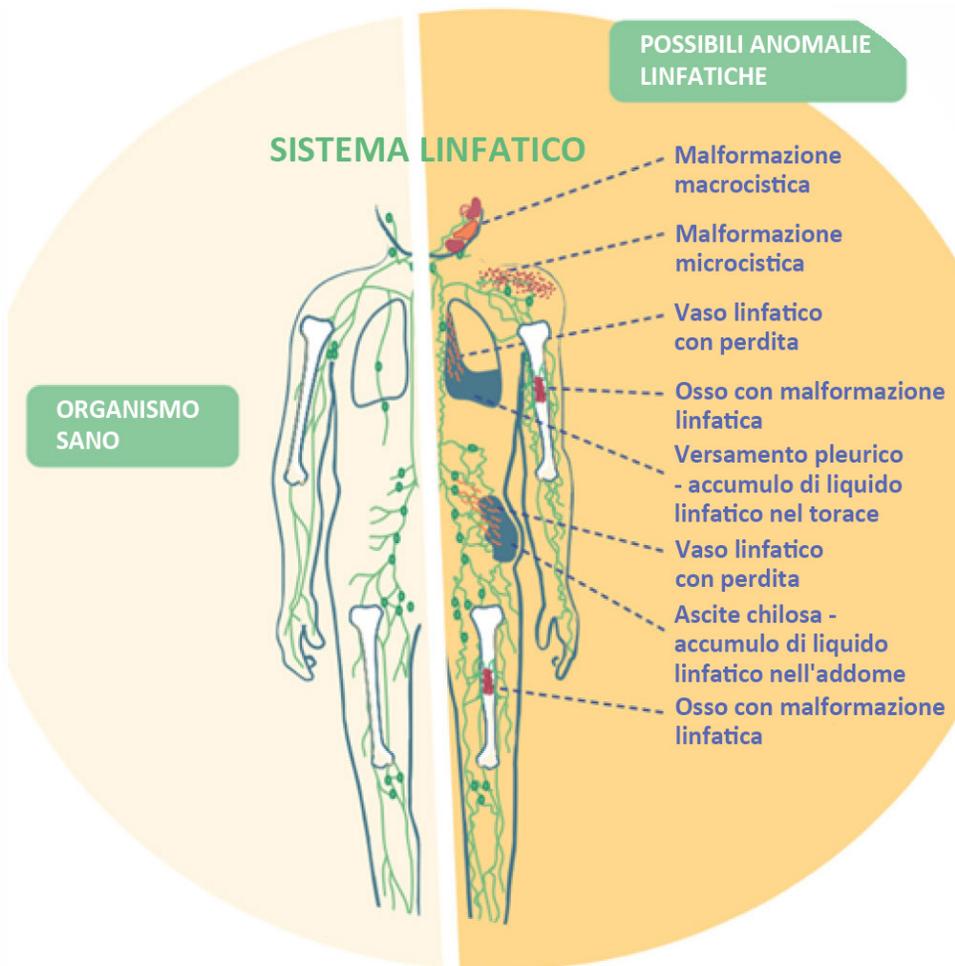
Il ruolo principale del sistema linfatico è:

- Mantenere i livelli dei fluidi corporei
- Assorbire i grassi dal tratto digerente
- Contribuire a combattere le infezioni

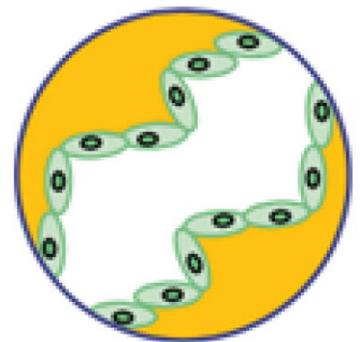
Le componenti importanti che costituiscono il sistema linfatico sono:

- Linfa - liquido incolore che contiene i linfociti, ovvero globuli bianchi che aiutano a rimuovere tossine e prodotti di scarto
- Vasi linfatici - piccoli condotti (vasi) che trasportano la linfa in tutto il corpo
- Cellule linfatiche endoteliali - cellule specializzate che rivestono sia la superficie interna dei vasi, per preservarne la struttura, sia le valvole, per far sì che il flusso della linfa avvenga in un'unica direzione

Su [YouTube](#) è disponibile un video utile che descrive il sistema linfatico.



**Vaso linfatico normale**



**Malformazione linfatica**

**Le malformazioni linfatiche sono causate dalla crescita anomala dei vasi linfatici**

# In che modo interviene la genetica nelle CLA?

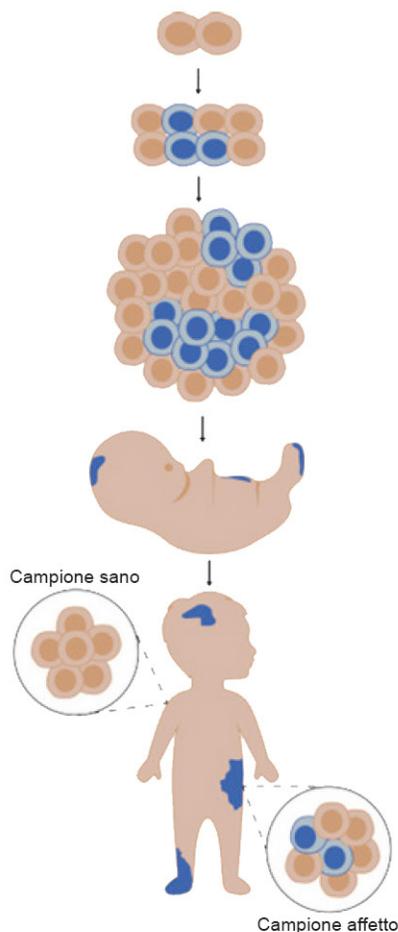
Si ipotizza che la maggior parte delle CLA sia causata da alterazioni nei geni chiamate varianti patogenetiche (dette in passato mutazioni genetiche). Tuttavia, non per tutti i pazienti è possibile identificare una causa. Queste varianti geniche patogenetiche possono essere somatiche (a mosaico) o della linea germinale.

## **Variante o mutazione somatica acquisita:**

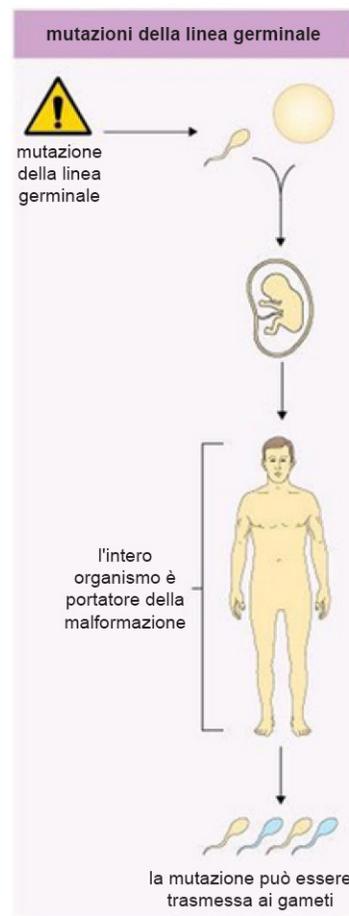
Modifica del DNA che si verifica dopo il concepimento, inteso come fertilizzazione della cellula uovo da parte dello spermatozoo. Le varianti somatiche patogenetiche acquisite possono verificarsi in qualsiasi cellula dell'organismo, a eccezione delle cellule germinali (cellula uovo o spermatozoo), pertanto **non sono trasmesse ai figli**.

## **Variante o mutazione della linea germinale (o ereditaria):**

Modifica di un gene all'interno di una cellula riproduttiva (cellula uovo o spermatozoo) che viene incorporata nel DNA di ogni cellula della prole. Le varianti patogenetiche della linea germinale **vengono trasmesse dai genitori ai figli**.



**Variante somatica acquisita**



**Mutazione della linea germinale**

# Quali disturbi rientrano nelle CLA?

## Anomalia linfatica generalizzata (GLA)

Nota in passato con il nome di linfangiomatosi, l'anomalia linfatica generalizzata (*Generalized Lymphatic Anomaly, GLA*) è caratterizzata da malformazioni linfatiche a carico dei tessuti molli, delle ossa e di organi come la milza, e può manifestarsi in più parti del corpo.

La GLA può essere presente alla nascita ma viene identificata più frequentemente durante l'infanzia o nei giovani adulti. La GLA può causare l'accumulo anomalo di fluido attorno al cuore, nei polmoni o nell'addome (dando luogo, rispettivamente, a versamento pericardico, pleurico o peritoneale). Inoltre, può causare la perdita di fluidi attraverso l'intestino (enteropatia proteino-disperdente) e bassi livelli di globuli bianchi, le cellule che combattono le infezioni.

Le malattie ossee si riscontrano frequentemente e coinvolgono più ossa dello scheletro assiale (testa e tronco) e appendicolare (arti). Le costole rappresentano la sede più comunemente coinvolta nella GLA, seguite dalla colonna vertebrale. Nella GLA, l'interessamento osseo in genere non coinvolge lo strato duro esterno dell'osso (osso corticale) e raramente comporta la progressiva scomparsa dell'osso. Le fratture causate dalla malattia sono poco frequenti.

Si ritiene che la GLA sia causata da varianti patogenetiche somatiche del gene *PIK3CA*.



## Sindrome di Gorham Stout (GSD)

Conosciuta anche come malattia dell'osso che scompare, la sindrome di Gorham Stout (*Gorham Stout Disease*, GSD) è caratterizzata dalla perdita progressiva dello strato duro esterno dell'osso (corteccia). La GSD può progredire rapidamente ma può anche stabilizzarsi spontaneamente. Tipicamente si diffonde oltre la sede originaria della malattia, interessando le ossa vicine, ed è molto più comune a livello di testa, collo, schiena e torace (scheletro assiale).

I sintomi della GSD variano in base all'entità della perdita dello strato osseo duro esterno (osso corticale) e dalla sede corporea. Sono state segnalate fratture conseguenti alla malattia (fratture patologiche), accumulo di fluido intorno al cuore e ai polmoni (effusione pericardica e pleurica) secondario all'interessamento delle costole, perdite di liquido cerebrospinale (LCS) conseguente a danni alla base cranica e sintomi neurologici, tra cui la paralisi.

Si ritiene che la GSD sia causata da varianti patogenetiche somatiche del gene *KRAS*.



## Linfomatosi kaposiforme (KLA)

La linfomatosi kaposiforme (*Kaposiform Lymphangiomatosis*, KLA) è un'anomalia linfatica complessa con caratteristiche sia di crescita cellulare incontrollata (neoplasia) che di malformazione. La KLA viene considerata un sottotipo aggressivo di GLA con caratteristiche sovrapponibili sia alla GLA che alla CCLA. Le caratteristiche peculiari della KLA includono la presenza di cellule fusiformi, crescita rapida e progressiva e sanguinamento significativo (emorragia).

Inoltre, nella KLA è molto più comune l'interessamento del torace. I marker utili nella diagnosi di KLA includono livelli ematici elevati di angiopoietina-2 (Ang2), una proteina coinvolta nella crescita cellulare endoteliale.

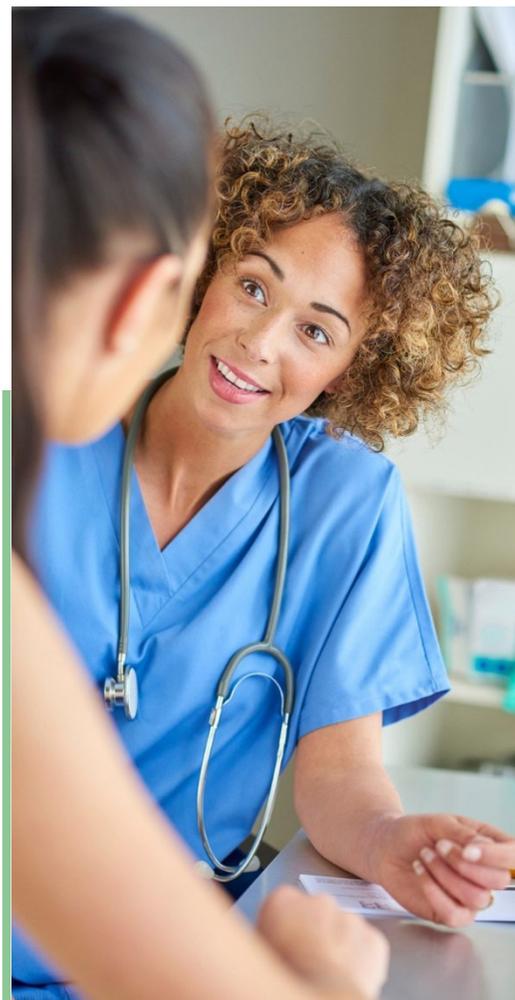
Si ritiene che la KLA sia causata da varianti patogenetiche somatiche dei geni *NRAS*, *CBL* o *HRAS*.

## Anomalia della conduzione linfatica centrale (CCLA)

L'anomalia della conduzione linfatica centrale (*Central Conducting Lymphatic Anomaly*, CCLA) è caratterizzata da vasi linfatici dilatati e disfunzionali nel tronco, che causano il reflusso di liquido linfatico nei tessuti. La disfunzione in parte è il risultato di anomalie di formazione delle valvole linfatiche nei grossi vasi linfatici.

I pazienti presentano spesso accumulo di liquido linfatico intorno ai polmoni (versamenti chilososi), eccesso di liquido addominale (ascite), perdita di liquido linfatico attraverso l'intestino (enteropatia proteino-disperdente) e gonfiore alle gambe e ai piedi.

Si ritiene che la CCLA sia causata sia da varianti patogenetiche della linea germinale dei geni *EPHB4* *MDFIC*, che da varianti patogenetiche somatiche di diversi altri geni.



Lo schema seguente illustra ciascun tipo di CLA con la sua vecchia terminologia, le caratteristiche distintive e la correlazione genetica.

	<b>GLA</b>	<b>GSD</b>	<b>KLA</b>	<b>CCLA</b>
<b>Terminologia precedente</b>	Linfangiomatosi Malformazione linfatica diffusa	Malattia dell'osso che scompare	Linfangiomatosi	Linfangectasia Anomalia linfatica "channel-type"
<b>Caratteristiche distintive</b>	Malattia che colpisce più parti del corpo	Perdita ossea progressiva	Cellule endoteliali linfatiche fusiformi, bassi livelli di piastrine, emorragie, alti livelli di Ang2	Struttura e funzione anomale dei vasi linfatici centrali
<b>Genetica, varianti patogenetiche dei geni</b>	<u>Somatica:</u> <i>PIK3CA</i>	<u>Somatica:</u> <i>KRAS</i>	<u>Somatica:</u> <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	Somatica: <i>ARAF, BRAF, KRAS</i>  Linea germinale: <i>PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, HRAS, BRAF, FOXC2, PIEZO1, GBA</i> GBE, trisomia 21, delezione 22q11.2

# Quali sono i sintomi delle CLA?

Sebbene la sintomatologia vari a seconda delle condizioni e degli individui, l'elenco seguente riporta i sintomi più comunemente riferiti dai pazienti affetti da CLA. Questi sintomi possono presentarsi al momento della diagnosi o durante la progressione della malattia.

- Tosse, respiro sibilante, affanno
- Dolore attorno alle aree interessate
- Gonfiore attorno alle aree interessate
- Fratture (spontanee o a seguito di piccoli traumi)
- Infezione o malattia respiratoria ricorrente
- Dolore addominale o pelvico
- Lesioni cutanee
- Emorragia interna

I sintomi variano in base alla parte del corpo interessata e possono comportare difficoltà uniche e specifiche che incidono notevolmente sulla qualità della vita. Esempi includono problemi di mobilità, malformazioni ossee e disturbi neurologici, che possono diventare permanenti e comportare disabilità a vita.

# Come vengono diagnosticate?

Purtroppo la diagnosi di CLA non è un processo lineare e per alcuni pazienti sono necessari molti anni per giungere a una diagnosi. In parte ciò è dovuto alla rarità di queste malattie, ma anche alla loro sovrapposizione con altre patologie e può essere particolarmente difficile stabilire da quale forma di CLA rara è affetto un paziente.

I medici possono consigliare uno o più dei seguenti esami per facilitare la diagnosi e il monitoraggio:

- Biopsia
- Scintigrafia ossea
- Broncoscopia
- TC
- RM
- Linfangiografia
- Radiografia dello scheletro in toto
- Ecografia
- Radiografia
- Esami del sangue
- Test genetici

## Imaging

La risonanza magnetica (RM) e/o la tomografia computerizzata (TC) delle aree interessate sono raccomandate come primo esame di imaging di screening per il sospetto di CLA. La radiografia dello scheletro in toto o le radiografie sono consigliate come seconda tecnica di imaging e per il monitoraggio a lungo termine. Per visualizzare i centri linfatici potrebbe essere necessario effettuare una linfangiografia a risonanza magnetica con contrasto dinamico (DCMRL).



## Valutazione di laboratorio

La valutazione di laboratorio comprende:

- emocromo completo (CBC), pannello metabolico completo (CMP), studi sulla coagulazione e
- test immunologici, quando necessari.

## Test genetici

I test genetici sui tessuti interessati sono necessari per aiutare a identificare le potenziali varianti geniche patogenetiche e indirizzare verso una terapia mirata. È importante tenere presente che

- i tessuti interessati devono essere analizzati a causa della natura delle varianti somatiche (non presenti in tutte le cellule) e
- sebbene il tessuto interessato debba essere utilizzato per i test genetici, il numero di cellule che potrebbero essere portatrici della variante patogena è basso, il che può rendere difficile l'individuazione delle varianti causali. Un numero maggiore di campioni può aumentare la possibilità di test genetici positivi e
- deve essere presa in considerazione l'analisi della linea germinale in tutti i pazienti con CCLA e nei pazienti in cui si ritiene che le CLA facciano parte di una sindrome.

# Qual è il trattamento delle CLA?

Non esiste un approccio standard per il trattamento delle CLA. Il trattamento spesso ha lo scopo di ridurre e alleviare i sintomi. È altamente raccomandato, e spesso necessario, un approccio multidisciplinare di squadra all'assistenza e al trattamento.

I farmaci comunemente utilizzati per il trattamento delle CLA comprendono:

- Sirolimus
- Alpelisib
- Interferone alfa 2a o 2b
- Bifosfonati

I pazienti affetti da CLA trattati con sirolimus potrebbero avere necessità di una profilassi antibiotica per ridurre al minimo il rischio di infezioni gravi (polmonite da pneumocisti).

Altri trattamenti che potrebbero apportare dei benefici comprendono la scleroterapia o l'embolizzazione, la chirurgia e l'anastomosi linfatico-venosa (LVA).

## Alimentazione

- Ai pazienti con versamenti chilososi (liquido linfatico contenente grassi) potrebbe essere prescritta una dieta a basso contenuto di grassi.
- Ai pazienti in terapia con sirolimus o alpelesib potrebbe essere prescritta una dieta a basso contenuto di carboidrati, dal momento che entrambi i farmaci tendono ad aumentare la glicemia.





# RESOURCES

## **Centri medici**

Sul nostro sito web [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org) è presente un elenco di centri vascolari globali che potrebbero essere specializzati nel trattamento delle CLA.

## **Supporto ai pazienti**

Per un elenco di risorse per i pazienti, tra cui il nostro registro pazienti e gruppi di supporto, visitare il sito web [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org)

## **Contatti**

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

LGDA\_Europe: [www.lgda.eu](http://www.lgda.eu) or [info@lgda.eu](mailto:info@lgda.eu) per le richieste di informazioni in Europa

## **Ringraziamenti**

La traduzione della guida per i pazienti è stata possibile grazie al generoso contributo della Robert & Toni Bader Charitable Foundation.