



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
FACULTAD DE MEDICINA

---

**LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA Y  
SU RELACIÓN CON OTROS TRASTORNOS DEL  
SISTEMA LINFÁTICO COMO BASE DEL  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

---

TESIS DOCTORAL

Autora

VICTORIA MARÍA DÍAZ MARUGÁN

Director

JUAN CARLOS LÓPEZ-GUTIÉRREZ

Madrid, 2015

*A Sergio y Santiago.  
A mis padres, mi hermano y mi abuela.*



# AGRADECIMIENTOS

---

A mi director, el Dr. J.C. López Gutiérrez, por haber animado a realizar esta tesis aportando el rigor científico, la metodología y el consejo en la redacción de cada párrafo. Al Dr. J.A. Tovar Larrucea por haber sido el tutor de la tesis apoyando el desarrollo de la misma.

A mis compañeros del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil La Paz por la enseñanza recibida.

A los miembros del Departamento de Cirugía Pediátrica y del Servicio de Anatomía Patológica, en especial al Dr. Burgos, por su ayuda.

A anestesiastas, enfermeras, auxiliares y personal sanitario y administrativo que día a día me han ayudado de diversas formas con los pacientes objeto de este estudio.

A Rosa por su disponibilidad y ayuda prestada para recopilar historias.

A los pacientes con malformaciones linfáticas congénitas y a sus padres por la confianza y entereza con el que han afrontado en cada caso la evolución de su enfermedad.



**“Nomenclature is the major obstacle to our understanding and management of  
vascular birthmarks”**

**John B. Mulliken and Anthony E. Young. 1982**



# ÍNDICE

---

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN .....  | 11 |
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 12 |
| 1.1. EL SISTEMA LINFÁTICO.....  | 12 |
| 1.1.1. ANATOMÍA .....   | 12 |
| 1.1.2. FISIOLÓGÍA .....   | 13 |
| 1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL SISTEMA LINFÁTICO..... | 15 |
| 1.3. LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA .....                            | 23 |
| 1.3.1. DEFINICIÓN .....   | 23 |
| 1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA .....  | 23 |
| 1.3.3. CLÍNICA.....   | 24 |
| 1.3.4. ETIOPATOGENESIS.....   | 25 |
| 1.3.5. DIAGNÓSTICO.....   | 26 |
| 1.3.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....                                      | 29 |
| 1.3.7. COMPLICACIONES.....  | 29 |
| 1.3.8. TRATAMIENTO .....  | 30 |
| 1.3.9. PRONÓSTICO.....  | 32 |
| 1.4. SÍNDROME DE GORHAM-STOUT.....  | 33 |
| 1.4.1. DEFINICIÓN .....   | 33 |
| 1.4.2. EPIDEMIOLOGÍA .....  | 33 |
| 1.4.3. ETIOPATOGENESIS .....  | 33 |
| 1.4.4. CLÍNICA.....   | 37 |
| 1.4.5. DIAGNÓSTICO.....   | 38 |
| 1.4.6. TRATAMIENTO .....  | 40 |
| 1.5. LINFANGIOMATOSIS DIFUSA .....  | 45 |
| 1.5.1. DEFINICIÓN .....   | 45 |
| 1.5.2. EPIDEMIOLOGÍA .....  | 45 |
| 1.5.3. ETIOPATOGENESIS.....   | 45 |
| 1.5.4. CLÍNICA.....   | 46 |
| 1.5.5. DIAGNÓSTICO.....   | 47 |
| 1.5.6. TRATAMIENTO .....  | 48 |
| 1.5.7. PRONÓSTICO.....  | 50 |



|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.6.   | QUILOTÓRAX PRIMARIO .....   | 51 |
| 1.6.1. | DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....   | 51 |
| 1.6.3. | CLÍNICA.....  | 52 |
| 1.6.4. | DIAGNÓSTICO.....  | 53 |
| 1.6.5. | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....   | 54 |
| 1.6.6. | TRATAMIENTO .....   | 54 |
| 1.7.   | ASCITIS QUILOSA PRIMARIA.....   | 57 |
| 1.7.1. | DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....   | 57 |
| 1.7.2. | ETIOPATOGÉNESIS .....   | 57 |
| 1.7.4. | DIAGNÓSTICO.....  | 58 |
| 1.7.5. | TRATAMIENTO .....   | 59 |
| 1.8.   | LINFANGIOMATOSIS KAPOSIFORME .....  | 61 |
| 1.8.1  | DEFINICIÓN .....  | 61 |
| 1.8.2  | ETIOPATOGÉNESIS .....   | 61 |
| 1.8.3  | CLÍNICA.....  | 62 |
| 1.8.4  | DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....   | 63 |
| 1.8.5  | TRATAMIENTO .....   | 64 |
|        | HIPÓTESIS DE TRABAJO.....   | 65 |
| 2.     | HIPÓTESIS DE TRABAJO.....   | 66 |
|        | OBJETIVOS .....   | 67 |
| 3.     | OBJETIVOS .....   | 68 |
|        | MATERIAL Y MÉTODOS .....  | 69 |
| 4.     | MATERIAL Y MÉTODOS .....  | 70 |
| 4.1.   | ESTUDIO CLÍNICO.....  | 73 |
| 4.1.1  | ESTUDIO ENDOSCÓPICO .....   | 74 |
| 4.1.2  | ESTUDIO HISTOLÓGICO .....   | 74 |
| 4.1.3  | LINFOGRAFÍA INTRANODAL .....  | 75 |
| 4.1.4  | LINFOGAMMAGRAFÍA INTRADÉRMICA .....   | 75 |
| 4.2.   | ESTUDIO ESTADÍSTICO .....   | 76 |
| 4.3.   | ESTUDIO GENÉTICO .....  | 77 |
|        | RESULTADOS.....   | 79 |
| 5.     | RESULTADOS.....   | 80 |
| 5.1.   | ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE TODOS LOS PACIENTES CON AFECTACIÓN<br>LINFÁTICA ABDOMINAL ..... | 80 |
| 5.2.   | ESTUDIO DESCRIPTIVO POR GRUPOS DE PACIENTES SEGÚN<br>AFECTACIÓN .....                   | 91 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.2.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ANOMALÍAS LINFÁTICAS DE CONDUCCIÓN CENTRAL .....                                  | 91  |
| 5.2.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ANOMALÍAS LINFÁTICAS DE CONDUCCIÓN CENTRAL Y AFECTACIÓN VISCERAL.....             | 93  |
| 5.2.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ANOMALÍAS LINFÁTICAS DE CONDUCCIÓN CENTRAL, AFECTACIÓN VISCERAL Y OSTEOLISIS..... | 97  |
| 5.3. ESTUDIO ESTADÍSTICO .....  | 101 |
| 5.4. ESTUDIO GENÉTICO .....   | 102 |
| DISCUSIÓN .....   | 105 |
| 6. DISCUSIÓN .....  | 106 |
| CONCLUSIONES .....  | 125 |
| 7. CONCLUSIONES .....   | 126 |
| APÉNDICE: IMÁGENES .....  | 129 |
| BIBLIOGRAFÍA.....   | 163 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA.....  | 164 |

# ABREVIATURAS

---

| <b>Siglas</b>   | <b>Significado</b>  |
|-----------------|---|
| SGS             | Síndrome de Gorham-Stout  |
| LIP             | Linfangiectasia intestinal Primaria   |
| MCT             | Triglicéridos de cadena media   |
| ISSVA           | International Society for the Study of Vascular Anomalies<br>(Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares) |
| MC              | Malformaciones Capilares  |
| ML              | Malformaciones Linfáticas   |
| MV              | Malformaciones Venosas  |
| ALG             | Anomalía linfática generalizada   |
| LK              | Linfangiomas Kaposiforme  |
| TAC             | Tomografía axial computerizada  |
| RMN             | Resonancia magnética  |
| aCGH microarray | Hibridación genómica comparada basada en microchips   |
| CNVs            | Variación de copias del DNA   |

# INTRODUCCIÓN

---

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. EL SISTEMA LINFÁTICO

A lo largo de la historia, el conocimiento médico y el estudio del sistema linfático ha sido muy escaso, eclipsado por la prolífica investigación científica en el resto del sistema cardiovascular. Los vasos linfáticos, que se encuentran a lo largo del cuerpo, excepto en el cerebro, la cámara anterior del ojo, la médula ósea y la pulpa roja del bazo, juegan un papel esencial en la eliminación de exceso de líquido intersticial, moléculas más pequeñas y la mayoría de las macromoléculas de todos los tejidos. En la literatura, la discusión sobre las anomalías congénitas o los trastornos primarios del sistema linfático ha sido muy pobre. Los libros de texto aportan poco material sobre los vasos linfáticos: el Tratado de Pediatría Nelson, por ejemplo, dedica una sola página al sistema linfático y un único párrafo a sus anomalías congénitas (1).

### 1.1.1. ANATOMÍA

Embriológicamente, el sistema linfático superficial se desarrolla a partir de linfoblastos mesenquimales y el sistema linfático profundo proviene de una coalescencia de pares de sacos linfáticos primordiales, derivados de la gemación de las venas en desarrollo adyacentes. Los brotes endoteliales que se extienden caudalmente desde los sacos yugulares se unen con los brotes que se extiende en dirección cefálica desde la cisterna del quilo, lo que resulta en un doble sistema linfático de drenaje. En la mayoría de los casos, las estructuras originalmente pareadas se unen para formar una estructura vascular única, el conducto torácico. Sin embargo, se han descrito numerosas variaciones anatómicas (2).

El quilo pasa de los vasos linfáticos intestinales a la cisterna quili o cisterna de Pecquet y luego, a través del conducto torácico, desemboca finalmente en el sistema venoso. El conducto torácico comienza en la cisterna quili, cerca de la vértebra T-12, y asciende a través del hiato aórtico del diafragma en la cara anterior del cuerpo vertebral, entre la aorta y la vena ácigos, al mediastino posterior. Al nivel de la quinta vértebra torácica cruza a la izquierda de la columna vertebral y asciende detrás del arco aórtico, a la izquierda de la arteria subclavia, adyacente a la pleura mediastínica. A nivel de la

apófisis transversa de la séptima vértebra cervical, el conducto gira lateralmente y se sitúa anterior a las arterias vertebral y tirocervical y al tronco simpático. Pasando por detrás de la vaina de la carótida, desciende anterior al origen de la arteria subclavia izquierda y termina cerca de la unión de las venas yugular interna y subclavia. Una válvula bicúspide en la unión linfovenosa previene el reflujo de la sangre al conducto. El propio conducto tiene numerosas válvulas en toda su longitud. Este conducto transporta el quilo y la linfa de todo el cuerpo, excepto del lado derecho de la cabeza, cuello, pecho, ambos pulmones y la extremidad superior derecha que desemboca en el conducto linfático derecho.

Hay numerosas anastomosis entre vasos linfáticos y entre el conducto linfático y la vena ácigos, las intercostales y las lumbares. La riqueza de esta circulación colateral permite que se pueda realizar de manera segura la ligadura del conducto torácico en cualquier nivel. Sin embargo, en hasta el 50 % de los individuos, la ruta del conducto torácico es anómala e impredecible, por lo que es muy susceptible de daños durante intervenciones quirúrgicas (3). Por ejemplo, el conducto torácico puede ser un sistema doble o puede ocasionalmente vaciarse en un único conducto en el lado derecho.

### **1.1.2. FISIOLOGÍA**

La linfa es un líquido transparente que recorre los vasos linfáticos y generalmente carece de pigmentos (imagen 1). Se produce tras el exceso de líquido que sale de los capilares sanguíneos al espacio intersticial o intercelular, siendo recogida por los capilares linfáticos. La linfa recorre el sistema linfático gracias a débiles contracciones de los músculos, de la pulsación de las arterias cercanas y del movimiento de las extremidades. Si un vaso sufre una obstrucción, el líquido se acumula en la zona afectada, produciéndose edema.

Este fluido está compuesto por un líquido claro, parecido a la sangre, pero con la diferencia de que las únicas células que contiene son linfocitos, que migran de los capilares y proceden de los ganglios linfáticos, sin contener hematíes. Sus principales componentes son agua y electrolitos. También puede contener microorganismos que, al pasar por el filtro de los ganglios linfáticos, son eliminados. La linfa es menos abundante que la sangre: se considera que hay aproximadamente 2 litros de linfa, mientras que el volumen de sangre es de unos 5 litros.

La linfa realiza tres funciones:

- Recolectar y devolver el líquido intersticial a la sangre.
- Defender el cuerpo contra los organismos patógenos.
- Absorber los nutrientes del aparato digestivo y volcarlos en las venas subclavias.

La palabra "quilo" proviene del latín y significa "jugo" y se aplica a la linfa de origen intestinal. Las grasas ingeridas son transportadas por el quilo a la sangre venosa a través del conducto torácico. En ayunas, el quilo es generalmente transparente, debido a un bajo contenido en grasa, viéndose también disminuidos el contenido de proteínas y el volumen. Después de la ingesta de una comida rica en grasas, el quilo adopta su característico aspecto lechoso (imagen 2). Se estima que hasta un 60 % de la grasa ingerida pasa a los vasos linfáticos.

Entre 1.500 y 2.500 mililitros de quilo se vacían normalmente al sistema venoso al día. El contenido de proteínas del quilo es más de 3 g/dl y la composición de electrolitos es similar a la del suero. Pérdidas de quilo significativas pueden dar lugar a un estado de malnutrición severo, especialmente con hipoproteinemia. El quilo formado en la cisterna quili es un líquido blanco, opaco, sin olor. El análisis celular del quilo refleja que aproximadamente el 90% de sus células son linfocitos (recuento de leucocitos de 2.000 a 10.000 células por milímetro cúbico), lo que generalmente hace que este fluido sea bacteriostático. Se cree que la mayoría de los linfocitos del quilo son linfocitos T. El análisis químico revela proteínas y grasas que se tiñen con colorante Sudán III. El quilo es alcalino con una densidad específica mayor de 1.012. Se caracteriza por su alto contenido en grasas neutras y ácidos grasos, pero bajo en colesterol. El flujo a través del conducto torácico puede variar ampliamente, desde un mínimo de 14 ml/h en ayunas, a más de 100 ml/h postprandial. Este flujo está relacionado con la respuesta del músculo liso de la pared del conducto a la estimulación vagal y esplácnica. Tanto la serotonina como la norepinefrina, la histamina, la dopamina y la acetilcolina aumentan la contracción del conducto torácico, haciendo que el quilo fluya. Además de la inanición, el reposo intestinal y la administración de opiáceos disminuirán el volumen de quilo (3).

## **1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL SISTEMA LINFÁTICO**

Históricamente, y hoy ya completamente en desuso, se ha tendido a clasificar las anomalías congénitas del sistema linfático según su base anatomopatológica (4). Sin embargo, para el clínico, esta clasificación es a veces confusa, porque la diferencia entre distintos términos, por ejemplo, linfangioma y linfangiectasia, no siempre está clara. Histológicamente, los dos presentan canales linfáticos muy dilatados y similares y son difíciles de distinguir. Un linfangioma es una masa contigua de vasos linfáticos dilatados debida probablemente a un defecto del desarrollo o a una malformación primaria de los canales. La linfangiectasia es una dilatación a lo largo del curso de los linfáticos causada ya sea por un defecto primario del desarrollo o por un componente obstructivo de los vasos linfáticos. Por ello, Hilliard et al (5) propusieron una clasificación basada en la presentación clínica, con el fin de que pudiese servir como una guía útil para el diagnóstico y manejo del problema. Basándose en las clasificaciones antes expuestas, Faul et al (6) propusieron una nueva clasificación para las anomalías linfáticas congénitas, utilizando criterios clínicos y anatomopatológicos. Esta clasificación se expone en la tabla 1. Los cuatro primeros apartados se corresponden con anomalías primarias, que se explicarán más adelante, mientras que los cuatro siguientes son secundarias o combinaciones de anomalías linfáticas con alteraciones de otros tejidos.



**Tabla 1: Antigua clasificación histórica de las anomalías linfáticas congénitas**

1. Linfangioma
  - a. Capilar
  - b. Cavernoso
  - c. Quístico
2. Linfangiectasia
  - a. Primaria (congénita)
  - b. Secundaria
3. Linfangiomatosis
  - a. De un único sistema (por ejemplo, linfangiomatosis pulmonar difusa)
  - b. Que afecta a varios sistemas
4. Síndrome de displasia linfática
  - a. Linfedema primario
    - I. Linfedema congénito
    - II. Linfedema precoz
    - III. Linfedema tardío
  - b. Derrames idiopáticos
    - I. Pleural
    - II. Pericárdico
    - III. Peritoneal
  - c. Síndrome de las uñas amarillas
  - d. Quilotórax congénito
5. Lesión linfática (con derrames quilosos y linfedema secundarios) (7) (8)
6. Linfangioma adquirido (9) (10)
7. Linfangiosarcoma (11) (12)
8. Anomalías linfáticas combinadas con alteraciones en otros tejidos
  - a. Linfangioleiomiomatosis (13) (14)
  - b. Hemangioleiomiomas (15) (16)
  - c. Linfangiolipoma (17)

### Linfangioma

Los linfangiomas son proliferaciones focales benignas de tejido linfático bien diferenciado que se presenta como multiquistes o acumulaciones esponjosas, con cantidad variable de tejido conectivo entremezclado. Se presentan en la infancia, en un

90% de los casos antes de los 2 años. Al contrario de los hemangiomas, que se suelen resolver espontáneamente, los linfangiomas congénitos requieren habitualmente escisión (18) o esclerosis. Pueden aumentar de tamaño, generalmente debido a infecciones secundarias. En el tórax, se suelen manifestar como masas mediastínicas o intrapulmonares, que suelen permanecer asintomáticas durante muchos años y sólo dar clínica por compresión de estructuras vitales. Los pacientes pueden referir disnea, tos, hemoptisis, estridor, disfagia, síndrome de cava superior, síndrome de Horner, pericarditis constrictiva o síntomas relacionados con la infección de un linfangioma (19). Pueden complicarse dando lugar a quilotórax o derrame pericárdico quiloso.

### Linfangiectasias

Las linfangiectasias se deben a dilataciones patológicas de los vasos linfáticos, que no están aumentados en número. Hay descritas formas primarias o congénitas y formas secundarias, que se diferencian por la edad de presentación y por la evolución clínica. Ambas son más frecuentes en varones. Se pueden encontrar en diversos órganos, entre como intestino o pulmones. La presentación congénita se da en neonatos y suele tener un pronóstico fatal, debido a un fallo respiratorio severo (20). La forma secundaria, que suele ser debida a una obstrucción linfática que produce la consecuente dilatación de los vasos linfáticos, habitualmente se presenta como dificultad respiratoria y su pronóstico depende de la causa que lo originó. El tratamiento suele ser conservador, basado en una dieta alta en proteínas y baja en grasas, suplementada en ácidos grasos de cadena media (MCT) (21).

### Linfangiomatosis

El término linfangiomatosis describe la presencia de múltiples linfangiomas. Frecuentemente está asociado a otras anomalías linfáticas y en el 75% de los casos afecta a varios órganos. En la literatura, también se ha llamado linfangiectasia pulmonar, linfangiectasia generalizada, linfangiomatosis intratorácica, linfangiomatosis pulmonar difusa, linfangiomatosis torácica, angiomatosis pulmonar difusa y anomalía linfática generalizada (5) (22). Es rara en neonatos; la mayoría de los casos ocurren antes de los 20 años. Puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo donde haya linfáticos, pero es más frecuente en tórax y cuello. Son comunes el quilotórax y el derrame pericárdico quiloso. Aquellos casos en los que está afectado el hueso o el tejido blando suelen tener buen pronóstico; sin embargo, si se encuentra en pulmón o abdomen, el

pronóstico es malo. Se caracteriza por crecimiento progresivo de los linfangiomas con compresión de estructuras adyacentes (21). El objetivo del tratamiento es disminuir los síntomas derivados de los efectos compresivos y controlar los derrames quilosos. El éxito de la resección quirúrgica se ve limitado por la dificultad de separar las colecciones linfáticas de las estructuras normales, lo que lleva a altas tasas de recurrencia (23). La escleroterapia percutánea con doxicilina ha sido utilizada con buenos resultados (24).

### Síndrome de displasia linfática

Bajo este término se incluyen el linfedema primario o idiopático, el quilotórax congénito, los derrames quilosos y el síndrome de las uñas amarillas. Este último se caracteriza por la tríada de derrame pleural idiopático, linfedema y uñas distróficas (25). Para hablar de síndrome de displasia linfática no debe encontrarse una causa para las anomalías linfáticas, tales como lesión o cáncer y no debe haber linfangiomas, linfangiectasias o linfangiomatosis. El linfedema primario se ha subdividido en 3 categorías según la edad de presentación: congénito (en neonatos), precoz (en menores de 35 años) y tardío (en mayores de 35 años). Es más frecuente en mujeres. El tratamiento suele ser conservador mediante terapia de compresión. En cuanto a las manifestaciones torácicas, las más frecuentes son el quilotórax, el quilo-pericardio, las bronquiectasias y las infecciones pulmonares recurrentes. El pronóstico está relacionado con la severidad de las bronquiectasias.

### **Clasificación de las anomalías vasculares según la ISSVA 2014 (26) (27)**

Las anteriores clasificaciones están hoy en día obsoletas. Como bien postularon Mulliken y Young en 1982 (28), la nomenclatura de las anomalías vasculares congénitas es el mayor obstáculo para el entendimiento y manejo de las mismas. Con el propósito de conseguir una clasificación uniforme y promover su uso a través de los campos de la medicina, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA), publicó una en 1996, ampliada y actualizada en el 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2014 (26). Se han diferenciado las malformaciones vasculares en función de su aspecto clínico, sus características radiológicas y patológicas y su comportamiento biológico. Esta clasificación,

recientemente aprobada, aún tiene un uso limitado en la literatura, pero pretende ser un marco para facilitar el flujo de conocimiento y diagnóstico de las anomalías vasculares.

**Tabla 2: Clasificación de las anomalías vasculares según la ISSVA 2014:**

1. Tumores vasculares
  - 1.1 Tumores vasculares benignos
    - 1.1.1 Hemangioma infantil
    - 1.1.2 Hemangioma congénito
      - 1.1.2.1 De involución rápida
      - 1.1.2.2 No involutivo
      - 1.1.2.3 Parcialmente involutivo
    - 1.1.3 Angioma en penacho
    - 1.1.4 Hemangioma de células en huso
    - 1.1.5 Hemangioma epiteliode
    - 1.1.6 Granuloma piogénico (hemangioma lobular capilar)
    - 1.1.7 Otros
  - 1.2 Tumores vasculares localmente agresivos
    - 1.2.1 Hemangioendotelioma Kaposiforme
    - 1.2.2 Hemangioendotelioma retiforme
    - 1.2.3 Angioendotelioma papilar intralinfático, tumor de Dabska
    - 1.2.4 Hemangioendotelioma compuesto
    - 1.2.5 Sarcoma de Kaposi
    - 1.2.6 Otros
  - 1.3 Tumores vasculares malignos
    - 1.3.1 Angiosarcoma
    - 1.3.2 Hemangioendotelioma epiteliode
    - 1.3.3 Otros
2. Malformaciones vasculares
  - 2.1 Simples
    - 2.1.1 Malformaciones capilares (MC)
      - 2.1.1.1 MC cutáneas y/o mucosas (mancha en vino de Oporto)
        - 2.1.1.1.1 MC con sobrecrecimiento de hueso y/o tejido blando
        - 2.1.1.1.2 MC con anomalías en el sistema nervioso central y/o oculares (Síndrome de Sturge-Weber)

- 2.1.1.1.3 MC de MC-malformación arteriovenosa
- 2.1.1.1.4 MC de malformación capilar microcefálica
- 2.1.1.1.5 MC de malformación-polimicrogiria capilar megalencefálica
- 2.1.1.2 Telangiectasia
  - 2.1.1.1 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria (diferentes tipos)
  - 2.1.1.2 Otros
  - 2.1.1.3 Cutis marmorata teleangiectásica congénita
  - 2.1.1.4 Nevus simple/ Mancha salmón
  - 2.1.1.5 Otros
- 2.1.2 Malformaciones linfáticas (ML)
  - 2.1.2.1 ML comunes (quísticas)
    - 2.1.2.1.1 ML macroquísticas
    - 2.1.2.1.2 ML microquísticas
    - 2.1.2.1.3 ML quísticas mixtas
  - 2.1.2.2 Anomalía linfática generalizada (ALG)
  - 2.1.2.3 ML en el síndrome de Gorham-Stout (SGS)
  - 2.1.2.4 Linfedema primario
    - 2.1.2.4.1 Síndrome de Nonne-Milroy
    - 2.1.2.4.2 Linfedema primario hereditario
    - 2.1.2.4.3 Linfedema-distiquiasis
    - 2.1.2.4.4 Hipotricosis-linfedema-telangiectasia
    - 2.1.2.4.5 Linfedema primario con mielodisplasia
    - 2.1.2.4.6 Anomalía linfática generalizada primaria (síndrome de Hennekam linfedema-linfangiectasia)
    - 2.1.2.4.7 Síndrome de microcefalia con o sin coriorretinopatía, linfedema o retraso mental
    - 2.1.2.4.8 Linfedema-atresia de coanas
  - 2.1.2.5 ML tipo canal: Anomalías linfáticas de conducción central
    - 2.1.2.5.1 Quilotórax
    - 2.1.2.5.2 Ascitis quilosa
    - 2.1.2.5.3 Enteropatía pierde-proteínas
    - 2.1.2.5.4 Quilopericardio
    - 2.1.2.5.5 Quiluria
- 2.1.3 Malformaciones venosas (MV)

- 2.1.3.1 MV comunes
- 2.1.3.2 MV cutáneo-mucosas familiares
- 2.1.3.3 MV del síndrome de Beab
- 2.1.3.4 MV glomuvenosa
- 2.1.3.5 M cavernosa cerebral (diferentes tipos)
- 2.1.3.6 Otros
- 2.1.4 Malformaciones arteriovenosas
  - 2.1.4.1 Esporádicas
  - 2.1.4.2 En la Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  - 2.1.4.3 En MC-malformación arteriovenosa
  - 2.1.4.4 Otros
- 2.1.5 Fístula arteriovenosa congénita
  - 2.1.5.1 Esporádicas
  - 2.1.5.2 En la Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  - 2.1.5.3 En MC-malformación arteriovenosa
  - 2.1.5.4 Otros
- 2.2 Combinadas
  - 2.2.1 Malformación venocapilar
  - 2.2.2 Malformación linfaticocapilar
  - 2.2.3 Malformación arteriovenosa-capilar
  - 2.2.4 Malformación venolinfática
  - 2.2.5 Malformación venolinfática-capilar
  - 2.2.6 Malformación arteriovenosa-linfática-capilar
  - 2.2.7 Malformación arteriovenosa- venosa-capilar
  - 2.2.8 Malformación arteriovenosa- venosa-linfática- capilar
- 2.3 De los vasos mayores (tipo canal o malformaciones vasculares troncales)
- 2.4 Asociados con otras anomalías
  - 2.4.1 Síndrome de Klippel-Trenaunay
  - 2.4.2 Síndrome de Parkes-Weber
  - 2.4.3 Síndrome de Servelle-Martorell
  - 2.4.4 Síndrome de Sturge-Weber
  - 2.4.5 MC de extremidad + hipertrofia de extremidad no progresiva congénita
  - 2.4.6 Síndrome de Mafucci
  - 2.4.7 MC Macrocefalia

2.4.8 MC Microcefalia

2.4.9 Síndrome de Cloves

2.4.10 Síndrome de Proteus

2.4.11 Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

### 3. Anomalías vasculares provisionalmente no clasificadas

3.1 Hemangioma verrucoso

3.2 Angioqueratoma

3.3 Linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia/ Angiomatosis cutaneovisceral con trombocitopenia

3.4 Linfangiomatosis kaposiforme (LK)

3.5 Hamartoma (tipo) PTEN del tejido blando/ Angiomatosis del tejido blando

Según esta clasificación, las ML comunes y el linfedema son trastornos primarios que acumulan linfa. Las ML corresponden a los anteriormente llamados linfangiomas. Por el contrario, las ML tipo canal son entidades secundarias a una obstrucción, aplasia o defecto en la evacuación del quilo. Por su parte, la ALG es un trastorno linfático generalizado con afectación visceral, osteolisis y anomalías linfáticas de conducción central. El SGS se caracteriza principalmente por osteolisis y afectación de tejidos blandos adyacentes.

## **1.3. LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA**

### **1.3.1. DEFINICIÓN**

La linfangiectasia intestinal (LI) es una causa inusual de enteropatía pierde-proteínas y puede ser primaria o secundaria. La LIP, descrita por Waldmann en 1961 (29), es una linfopatía intestinal congénita caracterizada por la dilatación de los vasos linfáticos y el paso de quilo hacia la luz intestinal, con pérdida crónica de proteínas, grasas, linfocitos e inmunoglobulinas por las heces (30).

### **1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia es desconocida. Se cree que es un trastorno raro, aunque dada la gran variabilidad clínica, pudiendo llegar a ser asintomática, Vardy et al propusieron que en realidad es una entidad más común (31).

Afecta principalmente a niños (generalmente se diagnostica antes de los 3 años de edad) y adolescentes, pero también puede ser diagnosticada en la edad adulta (32). Las formas familiares son muy raras.

Se han asociado cinco síndromes con la LIP: von Reckinhausen, Turner, Noonan, Klippel-Treanaunay y Hennekam. En general, estos síndromes se distinguen fácilmente por la presencia de anomalías faciales (Turner, Noonan, Hennekam), retraso mental (Hennekam, Noonan), convulsiones (Hennekam), marcado linfedema de las extremidades y/o cara (Hennekam), neurofibromas y otros tumores (von Recklinghausen) e hemihipertrofia de los miembros asociado con malformaciones vasculares (Klippel -Trenaunay) (33).

Así mismo, el denominado síndrome de las uñas amarillas, descrito por primera vez en 1964 por Samman y White, es una entidad muy poco frecuente que puede asociarse con LIP (34). Esta condición se caracteriza por linfedema de miembros inferiores, derrame pleural, ascitis quilosa y uñas amarillentas distróficas, engrosadas y con pérdida de cutícula y lúnula.



### 1.3.3. CLÍNICA

En los niños, los síntomas pueden ser inespecíficos, tales como diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso y retraso del peso y/o del crecimiento. La diarrea, en distintos grados, permanente o discontinua, es la principal clínica digestiva. La malabsorción puede causar déficit de vitaminas liposolubles e hipocalcemia, en ocasiones sintomática en forma de convulsiones o tetania (33). Se han descrito varios casos de osteomalacia y osteoporosis secundaria a LIP por déficit de vitamina D (35) (36).

La clínica más característica es el edema, en grado variable, debido a la baja presión oncótica producida por la hipoalbuminemia. Generalmente se presenta de manera simétrica en los miembros inferiores, cara y genitales externos, constituyendo el 95% de las manifestaciones clínicas (33).

Puede asociarse a quilotórax, ascitis quilosa, o incluso, aunque más raramente, quilopericardio o anasarca. La LIP se puede sospechar en el nacimiento o durante el embarazo mediante ecografía, que puede detectar ascitis fetal o linfedema del miembro inferior (37) (38).

El linfedema es un trastorno poco común que suele aparecer aislado, pero puede estar asociado a la linfangiectasia intestinal (39). A diferencia del edema debido a hipoproteinemia, el linfedema deja menos fóvea al presionarlo y hay mayor engrosamiento de la piel. Es predominantemente bilateral y está localizado en las extremidades inferiores (pie, tobillo, pantorrilla y más raramente muslo). Puede también estar presente en miembro superior (mano, antebrazo o brazo), mama y genitales externos. En la mayoría de los pacientes, suele asociarse edema y linfedema, no distinguiéndose fácilmente en algunas ocasiones. El signo de Stemmer es un elemento importante para confirmar el diagnóstico y diferenciar linfedema de edema: en el linfedema es imposible levantar y arrugar la piel de la parte dorsal del segundo dedo del pie debido a un engrosamiento de la misma como resultado de la fibrosis.

Se han publicado pacientes con LIP y masa abdominal, en los que tras realización de ecografía o TAC, se ha demostrado que la masa era debida a edema del intestino delgado (40). Esta masa puede producir un íleo mecánico (41).

Se ha descrito una asociación entre LIP y la enfermedad celiaca (42), no confirmada en otros artículos.

Puede observarse en estos pacientes déficit de hierro e incluso anemia ferropénica debida a la pérdida crónica de sangre por las múltiples úlceras inespecíficas del intestino delgado (43). También se han publicado pacientes con clínica de sangrado intestinal recurrente (44) (45) (46). Otra alteración hematológica asociada es el aumento de trombosis (47).

También se han observado casos de eritema necrolítico migratorio, síndrome hemolítico urémico recurrente (33) y de fallo renal por hiperoxaluria secundaria a LIP (48).

#### **1.3.4. ETIOPATOGENESIS**

Hasta la fecha, la etiopatogénesis de la LIP es desconocida. Desde la descripción de la enfermedad hasta la década de los 90, algunos autores postularon que la LI podría ser parte de un trastorno congénito generalizado del sistema linfático, basándose en autopsias o en estudios linfográficos de pacientes en los que se demostraron la coexistencia con hipoplasia de los vasos linfáticos, anormalidades en la cisterna quili o en los ganglios linfáticos mesentéricos (31)(49). En este sentido, en 1991, mediante linfografía intestinal y estudio histológico en una serie de 120 pacientes, Servelle (50) demostró hipoplasia de la cisterna quili y anormalidad en los ganglios linfáticos mesentéricos, lo que producía que los vasos linfáticos no pudiesen drenar con normalidad, perdiendo su función valvular y fluyendo la linfa retrógradamente. De este modo estableció que las siguientes entidades eran debidas a una malformación de los vasos linfáticos del intestino delgado: enteropatía pierde-proteínas, quiloperitoneo, quiluria, linfedema con reflujo de linfa, quilotórax, quilo-pericardio, reflujo de linfa en los vasos linfáticos pulmonares, hipoproteinemia y alergias alimentarias. Sin embargo, la presencia de LIP sólo demostrada en el intestino o la presentación de la enfermedad a cualquier edad van en contra de esta teoría, indicando que es un trastorno primario, hipótesis más comúnmente aceptada (47). Desgraciadamente, dada la dificultad de la técnica de la linfografía y su elevado coste, esta prueba diagnóstica cayó en desuso, lo que no ha dificultado seguir investigando en esta línea para llegar a una mejor comprensión de la fisiopatología de las malformaciones de los vasos linfáticos intestinales y su relación con otros trastornos de conducción linfática. Recientemente

esta técnica está cobrando de nuevo importancia, describiéndose en un elevado número de pacientes una causa obstructiva responsable de la linfangiectasia intestinal, lo que descartaría que este trastorno sea una entidad primaria (51).

Otra línea de investigación sobre la etiopatogenia de la LIP se basa en la hipótesis de que la permeabilidad de los vasos linfáticos a las proteínas se correlaciona con el aumento de actividad fibrinolítica. Experimentalmente, Ratnoff demostró que al administrar plasminógeno activado (estreptoquinasa y uroquinasa) en la cavidad peritoneal, se produce un aumento de la secreción de pirrolidona polivinílica marcada con I131 en heces, apoyando esta teoría (52). Kim publicó el caso de un paciente con LIP que en la biopsia intestinal se observó enteropatía isquémica, secundaria a tromboembolismos de los pequeños vasos sanguíneos de la mucosa y submucosa del intestino (47). Sin embargo, la eficacia de la terapia con antiplasmina aún no ha sido bien establecida (53).

Por último, hay varios genes implicados en el desarrollo del sistema linfático, tales como HGF, RAF1, PIK3CA, VEGFR3, PROX1, FOXC2 y SOX18, aun ninguno claramente asociado a LIP. Hokari et al. han demostrado que hay una alteración en la expresión de algunas moléculas reguladoras de la linfangiogénesis en la mucosa duodenal de pacientes con LIP (54). Recientemente, Brouillard et al (55) han publicado una exhaustiva investigación genética en este sentido. Son necesarios más estudios para arrojar luz en este interesante campo.

### **1.3.5. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de LIP se confirma mediante estudio histológico de biopsia intestinal. Las alteraciones macroscópicas suelen ser evidentes con mucosa duodenal de aspecto lechoso e imágenes en “copo de nieve” (30), correspondientes a la marcada dilatación de los vasos linfáticos en la mucosa intestinal. Tanto la densidad de la linfangiectasia como su tamaño son muy variables, pudiendo afectar al intestino delgado de manera difusa o parcheada. De este modo, las anomalías intestinales pueden ser leves y la mucosa puede parecer solamente edematosa a simple vista. Por tanto, la endoscopia puede ser negativa cuando las lesiones intestinales son segmentarias o localizadas. En tales casos, la cápsula endoscopia, más fácil de uso que la enteroscopia, es una herramienta útil para detectar la presencia de linfangiectasia intestinal y especificar su

localización (56). En ocasiones, ha sido necesaria la realización de biopsias de toda la pared intestinal mediante laparoscopia (47). El examen histológico de las biopsias de duodeno, yeyuno e íleon confirma la presencia de líquido de aspecto lechoso, vasos linfáticos dilatados en diferentes grados a nivel de la mucosa, submucosa y serosa con células plasmáticas normales policlonales. Los vasos linfáticos pueden estar dilatados en muchas vellosidades o sólo en unas pocas.

Signos indirectos que sugieren LIP son los datos de laboratorio, que orientan hacia una enteropatía pierde-proteínas. Estos pacientes suelen presentar a lo largo de su evolución hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia y/o linfopenia. La enteropatía exudativa se confirma mediante el elevado aclaramiento fecal de la  $\alpha$ 1-antitripsina. Para su determinación es necesaria la recogida de heces al menos 3 días. Para evitar la dificultad que supone la recogida de heces de 3 días, se utiliza la determinación de la  $\alpha$ 1-antitripsina en una única muestra de heces, siendo este un buen método de despistaje de la enfermedad (57). Las pruebas de absorción funcionales, como el test de D-xilosa, son normales en pacientes con LIP.

### **Exploraciones complementarias**

Aunque se han propuesto varios métodos para investigar la LIP, ninguno de ellos puede reemplazar al examen histológico de las biopsias para confirmar el diagnóstico.

#### *A. Gammagrafía con albúmina*

La gammagrafía con albúmina sérica humana marcada con tecnecio-99 puede mostrar un realce marcado en el intestino, lo que indica pérdida de proteínas en esta región. Se requiere una exploración seriada durante 24 horas, debido al patrón intermitente de pérdida de proteínas del intestino. Tiene alta sensibilidad para diagnosticar enteropatía exudativa y es capaz de identificar el sitio desde el que se produce la pérdida de proteínas (intestino delgado o grueso o estómago). Este método ha sido reemplazado por la determinación del aclaramiento de  $\alpha$ 1-antitripsina, ya que la gammagrafía es más costosa, está menos disponible y utiliza un producto humano con potencial riesgo infeccioso (57).

### *B. Ecografía*

Algunos signos indirectos en la ecografía pueden sugerir LIP en niños y adultos, como dilatación de las asas intestinales, engrosamiento regular y difuso de las paredes, edema mesentérico severo y, en algunos casos, ascitis (58) (59).

### *C. Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste*

Las imágenes del TAC en la LIP son similares en adultos y niños: edema y engrosamiento de la pared del intestino delgado de manera difusa y nodular, como consecuencia de la dilatación de los vasos linfáticos en las vellosidades. En algunos casos se ha descrito el “signo del halo” debido a la dilatación y edema de las asas del intestino delgado (60). El TAC puede ser útil para identificar aquellos casos de linfangiectasia intestinal localizada (40) (61).

### *D. Linfogramagrafía*

La linfogramagrafía es una herramienta eficaz para identificar el árbol linfático. Se puede administrar el radiofármaco por vía oral, de modo que se acumula en la linfa, con la intención de ver las anomalías del conducto torácico (62). En la actualidad, la linfogramagrafía no se utiliza de manera rutinaria en el diagnóstico de LIP.

### *E. Linfografía*

Como se ha expuesto anteriormente, hay algunos estudios y series de casos publicados en los que el uso de la linfografía ha permitido la demostración de anomalías linfáticas generalizadas, que han llevado a la hipótesis de que la LIP podría ser parte de un trastorno linfático generalizado (31) (47) (49) (50).

## **Alteraciones inmunológicas**

Los pacientes con LIP presentan anomalías inmunológicas que implican tanto a los linfocitos B como a los T. El defecto de las células B se caracteriza por la hipogammaglobulinemia debida a la pérdida de estas proteínas y estas células a la luz intestinal, siendo normalmente más bajos los niveles de IgG que los de IgM y estos a su vez más bajos que los de IgA. Así mismo, se ha demostrado una pobre respuesta de los anticuerpos circulantes. El defecto de las células T se caracteriza por linfopenia, rechazo prolongado de aloinjertos de piel y, *in vitro*, respuestas proliferativas deficientes a diversos estimulantes (anti-CD3, anti-CD28). Además, las muestras de sangre

periférica de pacientes con LIP contienen muy bajos recuentos de CD4 +, sobre todo CD4 “naïve”, CD45RA + CD62L +, mientras que las células de memoria CD45RO +, sólo están moderadamente descendidas, al igual que las células T CD8+ CD45RA + y CD45RO+ (63). Este déficit de linfocitos puede llevar a hipoplasia del timo e hipoesplenismo (64) (65). También se ha descrito afectación en la función de los neutrófilos (66).

### 1.3.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es muy importante descartar las causas secundarias que pueden provocar LI, que son aquellas que producen alteraciones anatómicas o dinámicas del flujo linfático. Puede tener lugar una enteropatía pierde-proteínas con LI en la pericarditis constrictiva (67), la cirugía cardíaca correctora de Fontan (68), la tuberculosis intestinal (69), la colitis ulcerosa (70), el linfoma intestinal (71), la enfermedad de Whipple (72), la enteropatía debida a VIH (73), la fístula linfoentérica (49), la sarcoidosis (74), la esclerosis sistémica (75), la radioterapia y/o quimioterapia con fibrosis retroperitoneal (76) o la magroglobulinemia de Waldenstrom (77).

Hay otras muchas enfermedades que producen enteropatía pierde-proteínas, pero sin producir LI, tales como la enfermedad de Ménétrier o el lupus eritematoso sistémico (78).

### 1.3.7. COMPLICACIONES

#### *A. Infecciones*

Aunque los pacientes con LIP tienen hipogammaglobulinemia moderada o grave y linfopenia, el riesgo de infección bacteriana grave no es significativamente elevado, siendo las infecciones oportunistas poco comunes (79). Sin embargo, hay descrito algún caso de meningitis criptocócica (80) y de empiema por Streptococo del grupo G (81).

#### *B. Transformación maligna*

Se han descrito muy pocos casos de linfomas en pacientes con LIP, por lo que se desconoce si existe una relación entre ambos o si son casos fortuitos (33). El intervalo entre el diagnóstico de LIP y el de linfoma fue incluso de 39 y 40 años en un estudio. La localización de los linfomas fue tanto gastrointestinal, es decir, donde previamente ya estaba presente la LI, como extraintestinal (retroperitoneo, mediastino y hueso). Sólo se han descrito linfomas de células B (82) (83). Se han publicado casos en los que el

tratamiento del linfoma con radioterapia o quimioterapia ha logrado la remisión de la enteropatía exudativa (84).

Hay varios datos que sugieren que la aparición de linfomas puede estar relacionada con la LIP: (a) como ya se ha expuesto, se han descrito casos en los que la enteropatía pierde-proteínas se resuelve tras el tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia); (b) el linfoma puede causar LI secundaria, (c) se ha propuesto que en la LIP podría existir una inmunodeficiencia primaria de los linfocitos B y/o T, en combinación con una inmunodeficiencia secundaria por la pérdida de inmunoglobulinas y linfocitos (85). Sin embargo, no se ha encontrado una clara evidencia de inmunidad intestinal deprimida en pacientes con LIP en comparación con los que tienen otras inmunodeficiencias primarias e infecciones intestinales, como la giardiasis.

### *C. Verrugas cutáneas.*

Se han publicado casos de pacientes con LIP y verrugas cutáneas diseminadas en asociación con linfoma (82) (83). Estas verrugas virales pueden ser debidas a una inmunodeficiencia primaria propia de la LIP o ser secundarias al linfoma. Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre esta entidad y vesículas linfáticas hiperqueratósicas mediante biopsia.

### *D. Transformación gelatinosa de la médula ósea*

Se trata de un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la sustitución de las células hematopoyéticas y los adipocitos de la médula ósea por material extracelular amorfo compuesto por mucopolisacáridos. Sólo se ha publicado un caso de transformación gelatinosa de la médula ósea en un paciente con LIP y fue atribuida a malnutrición como resultado de la malabsorción (86).

## **1.3.8. TRATAMIENTO**

### **A. Dieta baja en grasa suplementada con triglicéridos de cadena media**

La dieta baja en grasa suplementada con MCT es la piedra angular del tratamiento médico de la LIP (87). Es probable que la ausencia de grasa en la dieta evite la congestión de los vasos linfáticos intestinales con quilo, previniendo así su ruptura con la consiguiente pérdida de proteínas y células T. Los MCT son absorbidos directamente en la circulación venosa portal, proporcionando así las grasas necesarias y evitando la

congestión linfática. Después de unas semanas, este tratamiento puede dar lugar a la reversión de la clínica y las alteraciones bioquímicas (albuminemia, niveles de inmunoglobulinas y de linfocitos) (88). En pacientes que no responden a una dieta baja en grasa, puede iniciarse una terapia nutricional enteral (elemental, semielemental o dietas poliméricas). En algunos casos muy severos, se ha llegado a requerir la nutrición parenteral total (89). Parece ser necesario controlar la dieta de manera permanente, porque los hallazgos clínicos y bioquímicos reaparecen tras su retirada.

## **B. Otros tratamientos**

Pueden ser utilizados después de o en combinación con la dieta baja en grasa suplementada con MCT. La eficacia es variable y no está suficientemente evaluada.

### *A. Octreótido*

En 1998, Ballinger et al informaron por primera vez del éxito en el uso de octreótido, un análogo de la somatostatina de acción prolongada, en una adolescente con LIP (90). Hasta la fecha, las publicaciones de algunos casos han apoyado esta experiencia en pacientes con LIP refractarios al tratamiento dietético, observando el control de la clínica y el mantenimiento de la albúmina sérica en valores normales (91) (92) (93). El mecanismo de acción de la somatostatina sobre la producción de quilo y la presión intraluminal en el sistema linfático es desconocido, aunque se ha propuesto que podría producir la inhibición de los péptidos vasoactivos gastrointestinales y la estimulación del sistema nervioso autónomo, reduciendo el flujo esplácnico sanguíneo y probablemente también el linfático. Además, la somatostatina reduce la absorción intestinal de grasas, así como las concentraciones de triglicéridos en el quilo del conducto torácico. Los efectos secundarios deben tenerse en cuenta en el tratamiento a largo plazo con este fármaco.

### *B. Antiplasmina*

Se han publicado algunos casos de pacientes con LIP que respondieron a ácido tranexámico (1 g , 3 veces al día ) (53) (94), pero las respuestas fueron heterogéneas con sólo atenuación parcial. Como se ha expuesto anteriormente, debido a esto, se planteó la hipótesis de que el aumento de la fibrinólisis podría aumentar la permeabilidad de los vasos linfáticos a las proteínas plasmáticas. Con el tratamiento de antiplasmina, se



normalizó el porcentaje de linfocitos T y los valores de inmunoglobulinas. Además, se observó la desaparición endoscópica de las lesiones duodenales (53).

### *C. Cirugía*

La resección del intestino delgado es útil en los casos raros en los que la linfangiectasia intestinal es segmentaria y localizada (duodeno) (43) (44) (47) (95). En los derrames pleurales recurrentes y/o voluminosos se puede realizar una pleurectomía quirúrgica unilateral o bilateral o pleurodesis con talco (31).

### *D. Albúmina*

La infusión de albúmina es un tratamiento sintomático propuesto en pacientes con importante derrame seroso o marcado edema de miembros inferiores. La administración repetida de albúmina por vía intravenosa puede ser útil para reducir el edema y mejorar la albuminemia, pero su eficacia es transitoria por las fugas linfáticas persistentes a la luz del intestino (33).

### **1.3.9. PRONÓSTICO**

La LIP es un trastorno crónico que requiere un estricto control de la dieta baja en grasas suplementada con MCT de manera permanente. El edema de miembros inferiores es por lo general la principal manifestación clínica, pudiendo asociarse linfedema. Hay que tener en cuenta las complicaciones infecciosas que se pueden derivar del linfedema (por ejemplo, celulitis) y su manejo específico a largo plazo (vendaje compresivo, drenaje linfático manual, cuidado de la piel, medias elásticas de compresión) (96). Además, la LIP puede ser grave, incluso letal, cuando aparece derrame pleural o pericárdico o la transformación maligna en linfoma (97).

## **1.4. SÍNDROME DE GORHAM-STOUT**

### **1.4.1. DEFINICIÓN**

El síndrome de Gorham-Stout (SGS) es una rara variante de la enfermedad osteolítica idiopática (osteolisis tipo IV). Es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la proliferación de los canales vasculares, lo que resulta en la destrucción y la reabsorción de la matriz ósea. En 1838, J.B.S. Jackson publicó el primer caso de SGS. En este artículo, titulado "Un brazo sin hueso", Jackson describe a un paciente cuyo húmero desaparece por completo gradualmente en un periodo de varios años (98). Pasaron más de 100 años hasta que otra publicación sobre esta enfermedad fuese publicada por Gorham al identificar a 2 pacientes con osteolisis masiva (99). Un año más tarde, en 1955, Gorham y Stout publicaron su experiencia de 16 casos con la misma enfermedad, arrojando algo de luz sobre la misma al afirmar que "la enfermedad de Gorham se asocia generalmente con una angiomatosis de los vasos sanguíneos y a veces de los vasos linfáticos, que aparentemente son los últimos responsables " (100). Sin embargo, no fue hasta aproximadamente 30 años más tarde, en 1983, que Young et al atribuyeron la fisiopatogenia de esta enfermedad a una displasia linfática (101). Ha recibido numerosos nombres, tales como Síndrome de Gorham, Síndrome de Gorham-Stout, Síndrome de Morbus-Gorham-Stout, osteolisis masiva, osteolisis masiva idiopática, osteolisis masiva progresiva, osteolisis masiva de Gorham, la enfermedad del hueso que desaparece y la enfermedad del hueso fantasma (102).

### **1.4.2. EPIDEMIOLOGÍA**

El SGS es una entidad rara, que afecta principalmente a la infancia, aunque se han descrito pacientes de todas las edades (103). Ha sido publicado incluso un caso de diagnóstico prenatal que desembocó en hidrops fetal y su fallecimiento en las primeras horas de vida (104). No parece estar relacionado con la raza o el sexo (105). No se ha encontrado predisposición familiar.

### **1.4.3. ETIOPATOGENESIS**

En la actualidad, aún no se conoce bien la etiopatogenia de esta enfermedad, aunque se cree que es multifactorial. El proceso patológico es la sustitución del hueso normal por un tejido vascular no neoplásico que se expande agresivamente (106), similar a un

hemangioma o un linfangioma. Estos vasos neoformados no se marcan con el anticuerpo monoclonal MIB-1, anticuerpo contra el marcador de proliferación Ki-67 (107) (108). Por eso, la ISSVA ha clasificado la anomalía vascular linfática en el SGS como una malformación en vez de un tumor.

La proliferación salvaje del tejido neovascular provoca la pérdida ósea masiva. En las primeras fases, el hueso se reabsorbe y es reemplazado por tejido conectivo hipervasculoso y tejido angiomatoso. Histológicamente, los huesos involucrados muestran una proliferación no maligna de vasos con paredes delgadas; estos vasos pueden ser capilares, sinusoides o cavernomas. En las últimas etapas, hay una disolución progresiva del hueso que conduce a una osteolisis masiva, siendo el tejido óseo reemplazado por tejido fibroso. El estímulo que genera este cambio en el hueso es desconocido (102).

En 2006, Bruch - Graher et al (109) propusieron el origen linfático de la angiomatosis que da lugar a la lesión. Hagendoorn et al (110) apoyaron esta hipótesis al demostrar que la mayoría de las células endoteliales en las lesiones expresaban una proteína de superficie indicativa del tejido linfático, el receptor hialurónico del endotelio vascular linfático 1 (LYVE - 1). También Edwards et al (111) corroboraron esta teoría.

Una característica principal de la lesión es la presencia de vasos similares a capilares excesivamente amplios y, por tanto, es probable que el flujo de sangre a través de estos vasos sea lento. Se ha sugerido que la circulación lenta podría producir hipoxia local y disminución del pH, favoreciendo la actividad de varios enzimas hidrolíticos. Heyden et al (112) observaron una gran actividad tanto de la fosfatasa ácida como de la leucina aminopeptidasa en células mononucleares perivasculares que estaban en contacto con el hueso que aún quedaba, lo que indicaba que tal vez estas células fuesen importantes en el proceso de reabsorción ósea. La semejanza de las características patológicas con los hemangiomas, junto con la presencia de tejido blando hemangiomatoso o linfangiomatoso, ha sugerido a algunos investigadores, entre ellos Gorham y Stout (100), que la osteolisis masiva representa un trastorno vascular o una hemangiomatosis difusa. Gorham y Stout (100) postularon que la hiperemia activa, los cambios en el pH local y las fuerzas mecánicas promovían la reabsorción ósea. Propusieron que un traumatismo podría desencadenar el proceso mediante la estimulación de la producción

de tejido de granulación vascular y que la activación de los osteoclastos no sería necesaria. Por el contrario, Devlin et al (113) sugirieron que la reabsorción ósea podría ser debida a una mayor actividad de los osteoclastos y que la interleucina-6 (IL-6) podría jugar un papel en el aumento la reabsorción del hueso. Moller et al (114) apoyaron esta hipótesis al demostrar en el estudio histopatológico de 6 pacientes con SGS un aumento del número de osteoclastos estimulados en las zonas con osteolisis. Recientemente, Héritier et al (115) también apoyaron esta teoría al encontrar desmineralización ósea difusa en 10 de los 11 casos evaluados. La razón para esta discrepancia no está clara, pero se ha propuesto que puede ser debido a que las evaluaciones hayan sido realizadas en diferentes fases de la enfermedad (activa versus estable) (116).

Hirayama et al (117) han estudiado los mecanismos celulares y humorales de la formación de osteoclastos y la reabsorción del hueso en pacientes con SGS. Estos autores sugirieron que el incremento en la formación de osteoclastos en el SGS no era debido a un aumento en el número de precursores de osteoclastos circulantes, sino más bien a un aumento de la sensibilidad de estos precursores a factores humorales como CSF-1 y RANKL, que promueven la formación de osteoclastos y la reabsorción del hueso. En este sentido, Colucci et al (118) identificaron marcadores histológicos en las células características del SGS que indicaban un linaje de monocitos. Estas células de Gorham se ha demostrado que responden a determinados factores osteoclásticos y angiogénicos. En particular, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), subtipos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y citoquinas inflamatorias (TGF, IL-6 e IL-1) conducen a una mayor actividad de las células de Gorham. En concordancia con estudios anteriores, Hagendoorn et al (110) identificaron niveles altos de VEGF y PDGF circulantes. La “teoría de las citoquinas” se ve reforzada por el hecho de que VEGF en suero podría ser un marcador de actividad de la enfermedad (119). VEGF activa monocitos/macrófagos que secretan VEGF-C (120), que es una citoquina linfangiogénica (121).

Por otra parte, también se ha sugerido que las células C del tiroides y la calcitonina podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad (122).

Un aspecto llamativo del proceso lítico en el SGS es la falta de evidencia de aumento en la actividad osteoblástica en las superficies de los fragmentos óseos remanentes en los tejidos afectados (123). Dickson et al (124) han investigado a nivel citoquímico un paciente con la enfermedad, estudiando la localización ultraestructural de la actividad de la fosfatasa alcalina no específica y la de la fosfatasa ácida específica y no específica. La fosfatasa alcalina estaba presente en todas las membranas plasmáticas de los osteoblastos y estaba asociada a vesículas de matriz extracelular en el tejido óseo nuevo. Las concentraciones del producto de la reacción de la fosfatasa ácida específica en el citoplasma de los osteoblastos en degeneración podrían contribuir al desequilibrio entre la formación ósea y la reabsorción. En los osteoclastos, pocos en número, no se encontró actividad ni de la fosfatasa ácida específica ni de la no específica. El aparato de Golgi y los lisosomas de los fagocitos mononucleares y de las células endoteliales eran ricos en fosfatasa ácida no específica, lo que sugería que los fagocitos mononucleares, los osteoclastos multinucleares y el endotelio vascular podrían estar involucrados en el proceso de reabsorción del hueso en pacientes con SGS.

Esta falta de respuesta osteoblástica de reparación en las lesiones es desconcertante debido a los altos niveles circulantes de VEGF-A descritos en muchos pacientes con SGS (119) (125) y la fuerte evidencia de que el factor VEGF-A estimula la reparación ósea mediante la promoción de la angiogénesis y recambio óseo (126). También es sorprendente que esta pérdida de respuesta osteoblástica está restringida al hueso lesionado, mientras que la homeostasis ósea parece ser relativamente normal en otras partes del esqueleto. Esto sugiere que los eventos fisiopatológicos que causan osteolisis en el SGS son localizados y que los factores producidos podrían estimular a los progenitores mesenquimales a diferenciarse en linaje fibroblástico, en vez de osteoblástico (127). El papel de los osteocitos en la regulación de la diferenciación y la actividad de los osteoblastos puede ser importante en este contexto. Los osteocitos liberan factores que estimulan la diferenciación de osteoblastos (128) y el reclutamiento de las células madre mesenquimales a los sitios de fractura ósea (129) e inhiben la diferenciación de los osteoblastos mediante la producción de inhibidores de la señalización de Wnt, tales como esclerostina (130). Por lo tanto, es posible que los cambios en los osteocitos productores de factores pueda contribuir a la falta de respuesta de reparación osteoblástica en el SGS (127).

El SGS es una enfermedad esporádica potencialmente causada por factores de riesgo genéticos específicos o por un mosaicismo en una mutación somática. La identificación de las mutaciones asociadas al SGS ayudaría a dirigir el desarrollo de modelos animales y la búsqueda de estrategias terapéuticas.

En resumen, el SGS se cree que resulta de una compleja interacción entre factores de crecimiento, factores angiogénicos y mediadores inflamatorios.

### **1.4.4. CLÍNICA**

El proceso puede afectar al esqueleto apendicular y/o al axial. El hombro (131) (132) y la pelvis (133) (134) son las localizaciones más frecuentemente involucradas. Sin embargo, se han descrito afectaciones en casi todos los huesos, como húmero (135), escápula (136), clavícula (137), costillas (138), esternón (139), fémur (140), cráneo (141), esqueleto maxilofacial (142), mandíbula (143), columna vertebral (144), mano (145) y pie (146). Cuando están afectadas las costillas, el omóplato o las vértebras torácicas se puede desarrollar un quilotórax por extensión directa de la linfangiectasia en la cavidad pleural o a través de la invasión del conducto torácico (147). Los pacientes que desarrollan quilotórax tienen una alta tasa espontánea de morbimortalidad (102). El tejido blando y la piel no suelen estar afectados y su presencia refleja un aumento en la severidad de la enfermedad (105) (148).

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen de la zona afectada. Algunos pacientes presentan un inicio relativamente brusco de dolor e inflamación de la extremidad afectada, mientras que otros refieren un comienzo insidioso del dolor, limitación del movimiento y debilidad progresiva en la extremidad afectada. Esto puede estar acompañado de debilidad de los tejidos blandos y/o atrofia. En algunos casos, el antecedente de un traumatismo provoca dolor en la extremidad, obligando al paciente a acudir a su médico de familia, pudiendo llegar a un diagnóstico precoz de la enfermedad.

El grado de destrucción ósea generalmente aumenta progresivamente durante un periodo de meses o años. Posteriormente, la mayoría tiende a estabilizarse de forma espontánea. No se conoce la causa de la resolución de la enfermedad. Sin embargo, hay

descritos casos poco frecuentes recurrentes, muchos finalmente provocando la muerte del paciente.

Aunque el grado de deformidad ósea en pacientes con el SGS puede llegar a ser grave, son raras las complicaciones graves. Se han descrito casos de paraplejia por compresión de la médula espinal tras afectación de las vértebras (149). La afectación de la caja torácica o el desarrollo de quilotórax pueden producir compromiso respiratorio e incluso muerte. La infección de los huesos y el shock séptico, debido a la inmunodeficiencia secundaria e hipogammaglobulinemia por la pérdida de quilo, son raros, aunque también se han descrito (150). Otra de las complicaciones con gran morbilidad son las coagulopatías, de las que no se conoce el mecanismo de producción. Se ha sugerido que la coagulación intravascular diseminada puede deberse a una fibrinólisis local en la malformación vascular o a una coagulación intravascular localizada que progresivamente se va diseminando, aunque lo más probable es que el origen sea multifactorial (151).

### **1.4.5. DIAGNÓSTICO**

Los exámenes de laboratorio estándar son generalmente normales y no son útiles para hacer un diagnóstico del SGS. El nivel de fosfatasa alcalina en suero puede estar ligeramente elevado.

El diagnóstico de sospecha se obtiene a través de una prueba de imagen. Se han descrito alteraciones en las radiografías simples, gammagrafías óseas, TAC y RM (152), (153), (154), (155), (156). Sin embargo, en la mayoría de las imágenes no se aprecia la vasculatura de la lesión, una característica patológica importante, ni existen hallazgos específicos que identifiquen la enfermedad, lo que puede dificultar el diagnóstico. Generalmente, se tardan muchos años en diagnosticar la enfermedad (157). Aún no se ha determinado cuál es el mejor método de imagen, pero el objetivo es determinar si la enfermedad está activa o inactiva.

El aspecto más característico del SGS es su apariencia radiográfica. Durante la etapa inicial de la lesión, aparecen focos radiotransparentes en la región intramedular o subcortical, asemejándose a las imágenes de la osteoporosis irregular. Posteriormente, se produce atrofia lentamente progresiva, disolución, fractura, fragmentación y

desaparición de una parte del hueso, reducción gradual del tejido óseo restante y atrofia de los tejidos blandos. El proceso puede extenderse a los huesos contiguos; las articulaciones no ofrecen ninguna protección a la extensión de la enfermedad (102).

La gammagrafía ósea con radioisótopos puede demostrar una mayor vascularización en las imágenes iniciales y, posteriormente, un área de disminución de la absorción correspondiente al sitio de la disminución o ausencia del tejido óseo. Sin embargo, estos resultados han sido variables (106).

La RM potenciada en T1 suele mostrar hiposeñal en las zonas óseas afectadas, mientras que se aprecia hiperseñal en dichas zonas en la secuencia en T2. Las imágenes de las lesiones mejoran tras la administración intravenosa de gadolinio (106).

Los pacientes suelen tener un diagnóstico radiológico previo diferente, siendo osteolisis idiopática el más común. Normalmente, se ha sospechado primero histiocitosis y quistes óseos en niños o enfermedad metastásica en adultos. La biopsia de las lesiones suele ser el segundo paso diagnóstico. Las biopsias son generalmente útiles para descartar diagnósticos clínicos previos pero tienen una tasa de precisión baja para clarificar el origen linfático de la lesión a menos que sea realizada por expertos (114) (158). Los diagnósticos histológicos más comunes en la literatura son osteomielitis, angiomatosis del hueso y osteolisis idiopática (157). Es de suma importancia que un patólogo capacitado familiarizado con la enfermedad establezca el diagnóstico (159). López-Gutiérrez et al (157) recomendaron que se consideren como serios candidatos de la enfermedad a todos aquellos pacientes con lesiones osteolíticas y en los que la biopsia no haya podido confirmar el diagnóstico.

En resumen, el diagnóstico del SGS debe realizarse por exclusión teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos para diferenciar el cuadro de una osteolisis de origen infeccioso, inflamatorio, metabólico u oncológico (160) (151). Aviv et al (161) propusieron como criterios clínicos para el SGS: que la biopsia ósea muestre proliferación vascular, ausencia de atipias celulares, respuesta osteoblástica pequeña o ausente, reabsorción local progresiva, lesión no ulcerada ni expansiva, patrón radiográfico osteolítico y que no se demuestre ninguna causa hereditaria, metabólica, inmunológica o infecciosa.



Recientemente, Lala et al (22) han publicado un estudio de cohortes en 51 pacientes con anomalías linfáticas y evidencia radiológica de afectación ósea con el fin de intentar diferenciar esta enfermedad de la anomalía linfática generalizada (ALG) o linfangiomatosis difusa. Describen que hay diferencias radiológicas significativas entre el SGS y la ALG, aunque hay algunas características superpuestas. La característica distintiva más importante es la osteolisis progresiva, normalmente de huesos contiguos, con reabsorción cortical observada en SGS. Los hallazgos sugestivos de ALG son la afectación de más huesos sin ese carácter progresivo característico del SGS y sin destrucción cortical, sobre todo del esqueleto apendicular, la presencia de malformaciones linfáticas macroquísticas y las lesiones de órganos viscerales.

En cuanto al seguimiento de los pacientes con SGS, un grave problema es la falta de un marcador en sangre u orina para determinar el estadio o la agresividad. VEGF y otros, tales como metaloproteasas, se creen que podrían ser útiles para tal fin, pero ninguno de ellos tiene especificidad suficiente para mostrar la actividad linfática y, por tanto, tienen poca utilidad clínica (119). La realización de radiografías consecutivas es la herramienta diagnóstica más precisa para demostrar la progresión de la osteolisis y es, por tanto, una indicación de terapia farmacológica para detener el proceso. Del mismo modo, no hay marcadores para la disminución de la osteolisis, por lo que dos exámenes radiológicos consecutivos sin progresión osteolítica deben ser considerados como el final de la actividad (no de la enfermedad, ya que las secuelas ortopédicas pueden ser devastadoras) (157).

### **1.4.6. TRATAMIENTO**

Debido a la rareza de esta entidad, no existe un algoritmo terapéutico estandarizado. El objetivo fundamental del tratamiento debe ser frenar el proceso lítico. La regeneración ósea no es de esperar independientemente de la opción terapéutica seleccionada. Según López-Gutiérrez et al (157), desde el punto de vista clínico, es fundamental identificar al menos cuatro problemas diferentes en pacientes con SGS:

1. La destrucción ósea
2. La malformación linfática (macro o microquística) de la piel y del tejido subcutáneo
3. La afectación torácica: derrame pleural y pericárdico

#### 4. El dolor, la desnutrición y el daño psicológico

Todos pueden aparecer juntos o en diferentes etapas de la enfermedad y todos necesitan un enfoque específico. No hay datos para establecer la relación entre la agresividad y la intensidad de cada proceso en diferentes pacientes.

##### *1. La destrucción ósea*

Se desconoce si la destrucción del hueso ocurre de forma aleatoria o no (162). Algunos huesos se afectan con mayor frecuencia, pero se han descrito casos en todos los huesos. Se ha sugerido el tratamiento farmacológico de la osteolisis en base a su origen y su relación con las malformaciones linfáticas, a pesar del gran desconocimiento aún en este tema (163) (164) (165) (166) (125).

El uso clínico de interferón-alfa-2B en el tratamiento de las anomalías vasculares fue introducido por Judah Folkman y se considera una opción en pacientes con trastornos linfáticos menores con dos condiciones:

- Su uso es más seguro y eficaz a dosis más bajas (1,5 millones de unidades / m<sup>2</sup> de superficie corporal).
- Tiene efectos antiangiogénicos sinérgicos cuando se usa en combinación con otros fármacos antiangiogénicos tales como ácido zoledrónico, un bisfosfonato potente ampliamente utilizado en el tratamiento de la osteoporosis.

Se han publicado varias series de casos de pacientes que confirman que esta terapia es útil; no se produjo regeneración ósea, pero la progresión de la enfermedad se terminó. Sin embargo, no está claro si este fenómeno se debe exclusivamente al tratamiento o es el resultado de factores tales como el curso autolimitado de la enfermedad.

La radioterapia en dosis moderadas (40-45 Gy en fracciones de 2 Gy) también es útil en el manejo de la enfermedad, pues se ha descrito que detiene la progresión de la osteolisis y el quilotorax (157) (167) (168) (169) (170) (171). Incluso es considerada por algunos autores como la mejor opción terapéutica (105). Los efectos secundarios de la radioterapia en el tratamiento de SGS son similares a efectos observados con cualquier terapia de radiación. El riesgo de neumonitis, fibrosis y cáncer secundario son complicaciones que deben ser valoradas en cada paciente, evaluando los riesgos y beneficios potenciales de la terapia.

Además, se están investigando actualmente anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra factores de crecimiento vascular, con el fin de neutralizar los receptores encargados de la promoción de la angiogénesis (172). Estas nuevas opciones terapéuticas son prometedoras, pero aún se necesita una mayor investigación.

El tratamiento ortopédico tiene que adaptarse al grupo de huesos afectados (157):

A) vértebras: la osteolisis de la columna vertebral no tratada puede producir paraplejia o tetraplejia con demasiada frecuencia. También puede dar lugar a escoliosis y espondilolistesis. El tratamiento ortopédico es posible a pesar de la osteoporosis del hueso. La estabilización de la columna vertebral es un procedimiento preventivo indicado si el dolor es intratable o se esperan complicaciones. A pesar de la falta de estudios prospectivos bien diseñados para establecer la eficacia de la instrumentación preventiva en estos casos, la alta incidencia de paraplejia apoya el uso de la instrumentación en columnas vertebrales inestables para evitar la lesión neurológica y mantener su alineación.

B) El cráneo también se afecta frecuentemente. Las lesiones líticas multifocales constituyen el patrón más frecuente, pero algunos pacientes pueden desarrollar sólo la reabsorción ósea con fístulas de líquido cefalorraquídeo o meningitis como posibles complicaciones.

C) La afectación de la pelvis y los miembros inferiores producen una morbilidad significativa y diferentes grados de discapacidad. Según la literatura, la tasa de fracturas es baja en pacientes con patrones agresivos sin clavos intramedulares preventivos. Por lo tanto, la indicación para este procedimiento tiene que ser considerada cuidadosamente, ya que este proceso puede producir morbilidad significativa.

### *2. La malformación linfática (macro o microquística) de la piel y del tejido subcutáneo*

La relación entre las malformaciones linfáticas de la piel o del tejido subcutáneo y las lesiones osteolíticas no ha sido bien establecida. No hay consenso en cuanto a criterios de diagnóstico diferencial de la linfangiomatosis diseminada. Sin embargo, la osteolisis no es rara en niños con malformación linfática de la piel grande o diseminada. El pronóstico en estos casos no es necesariamente malo, ya que la extracción, de la manera más agresiva posible, de las anomalías macro o microquísticas, puede producir una mejoría clínica significativa. La afectación cutánea en las proximidades de los huesos afectados es común, de modo que la reducción del tejido linfático aberrante

probablemente disminuye la cantidad de linfa circulante y la infiltración de la médula. A pesar de las cicatrices de mala calidad y la dificultad del manejo durante el postoperatorio debido a linforrea persistente, López-Gutiérrez et al (157) recomendaron la extirpación quirúrgica de la malformación linfática subcutánea por cirujanos expertos. Un último punto de interés es la presencia de lesiones de la piel pigmentadas en varios pacientes con malformación linfática cutánea y destrucción ósea. La histopatología no muestra melanina en la piel afectada. De hecho, la piel se asemeja mucho a los neurofibromas plexiformes. Sorprendentemente, muchos niños con neurofibromatosis tipo I desarrollan pseudoartrosis congénita y destrucción del hueso con patrones de osteolisis similares a los que se encuentran en algunos niños con SGS (157). Estos hallazgos, junto con los signos de hipervascularización frecuentemente encontrados en estos dos trastornos diferentes, sugieren una posible conexión a nivel molecular entre el SGS y la neurofibromatosis.

### *3. La afectación torácica: derrame pleural y pericárdico*

El desarrollo de derrame pleural (173) y quilotórax (174) (175) en pacientes con osteolisis torácica es un hallazgo común. Es difícil de tratar y puede conducir a complicaciones graves. Desde el punto de vista clínico, la sintomatología leve es común y la mayoría de los niños no necesitan soporte ventilatorio. La infección (empiema) es poco común si se maneja adecuadamente. La cuestión, por tanto, es cuándo tratar y la forma de proceder. López-Gutiérrez et al (157) han sugerido no tratar a los pacientes asintomáticos. Debido al carácter autolimitado de la enfermedad, los derrames pleurales leves o moderados permitirán que los pacientes tengan una calidad de vida normal. Además, no existe certeza de un resultado exitoso después de tratamiento agresivo, por lo que es obligatoria una cuidadosa selección de los candidatos.

Se han usado varios tipos de tratamiento para el manejo del quilotórax en pacientes con SGS, incluyendo pleurectomía (176) (177), pleurodesis (178) (179) (180), ligadura del conducto torácico (147), radioterapia (178) (181) (182), interferón (125), clodronato oral (165) y bleomicina (183). López-Gutiérrez et al (157) propusieron un protocolo de tratamiento de pacientes con quilotórax que consiste en tratar sólo los pacientes sintomáticos utilizando drenaje percutáneo semanal y nutrición enteral con una dieta baja en grasas. La colocación de un tubo de tórax sólo estaría indicada tras el fracaso del tratamiento de la dificultad respiratoria mediante esta terapia. Propusieron evitar el uso

de nutrición parenteral total, ya que la morbilidad está directamente relacionada con su uso (infecciones del catéter venoso central, desnutrición e inmunodeficiencia). Tras un mes de tratamiento conservador sin éxito y la necesidad de asistencia respiratoria, deberían ser consideradas opciones quirúrgicas como la pleurodesis toracoscópica o la ligadura del conducto torácico. Algunos factores como la infiltración del parénquima pulmonar con malformación linfática pleural bilateral dan un peor pronóstico, por lo que la ligadura del conducto torácico suele ser ineficaz.

Un enfoque similar debería considerarse para los pacientes con quilo-pericardio. El taponamiento cardíaco es infrecuente y la pericardiectomía parcial normalmente es exitosa si el drenaje percutáneo fue insuficiente.

#### *4. El dolor, la desnutrición y el daño psicológico*

Por último, todos los pacientes con curso clínico agresivo necesitan un control específico del dolor, apoyo nutricional, ayuda psicológica y un programa de rehabilitación estricta. Las asociaciones de pacientes tales como A.L.E.G o The Lymphatic Alliance son clave para el desarrollo de estrategias de grupo, promoción de la investigación, financiación, reclutamiento de datos, etc. (157).

## **1.5. LINFANGIOMATOSIS DIFUSA**

### **1.5.1. DEFINICIÓN**

La linfangiomatosis difusa es una enfermedad idiopática rara caracterizada por infiltración difusa de linfangiomas en cualquier tejido en que haya vasos linfáticos, incluyendo órganos sólidos, tejidos blandos y serosa (162). Aunque todos los artículos dicen que fue descrita por primera vez por Rodenberg en 1828 (187), esto no es cierto. Para empezar, el nombre correcto del autor es Redenbacher y no Rodenberg. Este autor leyó su tesis doctoral en 1828 (184), presentando el caso de un niño con una malformación en suelo de la boca que él diagnosticó de ránula sublingual, aunque en la actualidad sabemos que se trataba de una malformación linfática por la descripción, pero en ningún caso acuñó el término de linfangiomatosis. Por lo tanto, en realidad, el primer artículo en el que se describió la enfermedad es de Milligan et al en 1926 (185) y el primero en el que se especificó la afectación ósea es de Harris en 1950 (186). Esta enfermedad ha recibido varios nombres, como linfangiomatosis quística generalizada y angiomatosis quística (22). Según la nueva clasificación de la ISSVA (26), esta entidad debería pasar a denominarse Anomalía Linfática Generalizada (ALG).

### **1.5.2. EPIDEMIOLOGÍA**

Se cree que es una enfermedad congénita, sin predilección por el sexo y que se puede presentar en la infancia o en la edad adulta, aunque la mayoría de los casos se diagnostican en edad pediátrica tardía (187). Casi todos los pacientes diagnosticados en edad adulta, a menudo tenían síntomas desde la infancia (188).

### **1.5.3. ETIOPATOGENÉISIS**

Su origen sigue siendo controvertido. Parece ser debida a una anomalía en el desarrollo linfático (189), pero se presenta a una edad más tarde que los linfangiomas solitarios quizá debido a la influencia de factores hormonales o que un defecto más sutil, aunque más generalizado, requiere un período más largo de crecimiento (6). Se han propuesto otras etiologías menos aceptadas actualmente, ya que el aspecto proliferativo de los vasos habría podido sugerir etiología neoplásica y la estructura desorganizada, presente en algunas muestras, origen hamartomatoso (190).

### 1.5.4. CLÍNICA

Parece que, aunque las lesiones de la linfangiomatosis difusa pueden encontrarse en cualquier tejido donde haya vasos linfáticos, tienen una predilección por el tórax y el cuello. Se utiliza el término de linfangiomatosis pulmonar cuando las alteraciones están restringidas al tórax. La forma más frecuente es la linfangiomatosis difusa, ya que hasta el 75 % de los pacientes tienen afectación ósea concomitante (23). En una serie de 52 pacientes publicada por Álvarez et al (191), las formas de presentación fueron quilotórax (49%), masa pulmonar (47%), infiltrados pulmonares (45%), lesiones óseas (39%), lesiones esplénicas (19%), lesiones en cuello (15%), coagulación intravascular diseminada (9%) y afectación de la piel (7%). Hay casos raros descritos de afectación hepática (192) (193) e intestinal (194) (195). Generalmente los pacientes presentan síntomas desde la infancia, que varían según los órganos afectados.

En el tórax, pueden encontrarse linfangiomas simples o múltiples en el mediastino, adherentes a la pleura o dentro de la pared torácica (196). La grasa mediastínica puede estar infiltrada difusamente con vasos linfáticos dilatados anastomóticos (197). Frecuentemente se asocian derrames quilosos, como quilotórax, quilo-pericardio y ascitis quillosa (198) (199) (200). También se ha descrito casos con quilo-optisis (201), hemoptisis (202), enteropatía pierde proteínas (203) (204), linfedema periférico (205) (206) y coagulación intravascular diseminada (207). Curiosamente, muchos pacientes con linfangiomatosis presentan sibilancias, que incluso llegan a responder a tratamiento broncodilatador, y pueden ser mal diagnosticados de asma antes de que se reconozca el trastorno linfático. Es probable que la afectación de los linfáticos bronquiales y bronquiolares por la linfangiomatosis difusa sea la causa de estos síntomas y signos (188).

La afectación de los huesos se manifiesta clínicamente como dolor óseo y fracturas patológicas. Las lesiones de osteolisis se pueden encontrar en cualquier hueso, aunque la mayoría se localizan en el esqueleto apendicular. Recientemente, como se ha explicado anteriormente, Lala et al (32) han publicado un estudio de cohortes en 51 pacientes con anomalías linfáticas y evidencia radiológica de afectación ósea con el fin de intentar diferenciar esta enfermedad del SGS.

### 1.5.5. DIAGNÓSTICO

La enfermedad se sospecha por la coexistencia de lesiones óseas líticas y quilotorax, observados generalmente en una radiografía simple. El diagnóstico a menudo se realiza mediante la biopsia ósea que demuestra que estas lesiones líticas son linfangiomas que contienen linfa.

Histológicamente, la linfangiomatosis difusa se caracteriza por la presencia de múltiples linfangiomas, que son debidos a una proliferación de los vasos linfáticos, dando lugar a espacios quísticos delimitados por endotelio, rellenos con material eosinofílico homogéneo o quilo. Además, en el parénquima pulmonar suele haber macrófagos cargados de hemosiderina. Se pueden encontrar células fusiformes dispuestas en fascículos mal delineados (207). Las células fusiformes varían en su positividad a los anticuerpos, que reaccionan con antígenos que se encuentran comúnmente en las células musculares lisas (por ejemplo, vimentina, desmina, actina alfa del músculo liso). Se han encontrado en algunos casos receptores de progesterona; la mayoría de las células fusiformes no son reactivas a anticuerpos que reconocen el receptor de estrógenos. Debido a la presencia de células fusiformes proliferativas, similares a las encontradas en linfangioleiomiomatosis, normalmente se comprueba la reactividad con el anticuerpo monoclonal HMB45, que reconoce la proteína melanosomal gp100 presente en la linfangioleiomiomatosis y no en la linfangiomatosis difusa (188) (208). Los canales linfáticos en la linfangiomatosis están revestidos con células endoteliales que reaccionan a anticuerpos anti-CD31, que reconocen la molécula 1 de adhesión celular plaqueteendotelial (PECAM1/CD31). Estas células endoteliales contienen CD31 y antígenos relacionados con el Factor de Von Willebrand VIII ( FVIIIr ) y reaccionan con la lectina *Ulex europaeus* I (209). Se ha utilizado la reacción con anticuerpos anti-CD31 para detectar las células endoteliales linfáticas; sin embargo, los canales linfáticos se identifican más específicamente por la presencia de podoplanina, una proteína transmembrana regulada por el factor de transcripción linfático PROX1 linfático (210), y por ser reconocidos con el anticuerpo D2-40.

Sin embargo, la identificación y la clasificación histológica, puede ser confusa debido a la amplia variedad morfológica de las lesiones potenciales y por la posible superposición con otros trastornos generalizados principalmente vasculares, tales como la fibromatosis generalizada, la linfangioleiomiomatosis y la hemangiomatosis difusa



(4). Por tanto, el diagnóstico por imagen ha sido defendido por algunos autores como una opción de primera línea para evaluar a los pacientes con linfangiomatosis difusa (211). Trastornos, tales como la fibromatosis generalizada y la hemangiomatosis, se pueden distinguir de la linfangiomatosis por el diferente realce con contraste de los hemangiomas y las diferentes densidades en el TAC de la fibromatosis (212). La linfangioleiomiomatosis puede ser reconocida por sus típicas alteraciones pulmonares (4). De este modo, las imágenes con TAC o resonancia magnética (RMN) permiten una valoración precisa tanto de la naturaleza, como de la distribución y morfología, de las lesiones sugestivas de linfangiomatosis difusa, a pesar de la rareza de la enfermedad (211) (213). Los principales hallazgos en las pruebas de imagen de esta enfermedad son lesiones quísticas generalizadas en el parénquima de diversos órganos, lesiones óseas líticas, derrame pleural y engrosamiento difuso del intersticio pulmonar y mediastino (214) (215).

La linfografía es un método efectivo para diferenciar linfangiomas de otras formas de angiomas y para dar una imagen detallada del sistema linfático (216). Este método usa tintes a base de aceite que se inyectan en los vasos linfáticos, que pueden causar complicaciones pulmonares (por ejemplo, reacción alérgica, fiebre y linfangitis), por lo que en la actualidad apenas se utiliza. Alternativamente, la linfogramagrafía es un método rápido y mínimamente invasivo para el seguimiento de la enfermedad y orientar el tratamiento (217) (218). Puede definir la dirección del flujo linfático y ayudar a diferenciar entre vasos linfáticos normales y anormales.

En cuanto a las pruebas de función pulmonar, se puede observar un patrón mixto obstructivo y restrictivo (188) (219).

### **1.5.6. TRATAMIENTO**

Debido a la rareza de la linfangiomatosis difusa y la escasez de conocimiento sobre la misma, es difícil establecer un tratamiento. Los tratamientos disponibles son paliativos y dirigidos al manejo de la acumulación de derrames quilosos y la proliferación de los vasos linfáticos y a aliviar los síntomas que acompañan a la compresión de los órganos adyacentes. Aunque se recomienda la resección quirúrgica en algunos casos, ésta puede no tener éxito debido a la dificultad de diferenciar y separar el tejido linfático afectado del tejido normal, asociando, por tanto, alto riesgo de recurrencia (23).

Anatómicamente, las lesiones complicadas pueden ser completamente imposibles de resear sin dañar las estructuras adyacentes. En algunos casos, como en el de fallo hepático secundario a linfangiomatosis hepática masiva, se ha descrito la realización de trasplante hepático, con buenos resultados en cuanto a supervivencia y a calidad de vida, pero con recurrencia lenta de la enfermedad en el órgano trasplantado y progresión de las lesiones extrahepáticas (192) (193) (220).

Las distintas opciones de tratamiento conservador como la nutrición parenteral total, la dieta enteral hiperproteica baja en grasas y suplementada en MCT parecen ser inefectivas. Otras opciones descritas con buenos resultados para frenar la progresión de las lesiones incluyen escleroterapia con doxiciclina, drenaje pleural y pericárdico, pleurectomía, somatostatina, radio y quimioterapia y la embolización de las lesiones (125) (158) (221). La escleroterapia ayuda en aliviar la acumulación de linfa y el linfedema. Sin embargo, debido al dolor asociado al procedimiento, los pacientes suelen desestimarlos (222). La RMN y el TAC no sólo ayudan a definir el tamaño y la localización de las lesiones, sino que también pueden servir para orientar la escleroterapia y supervisar el tratamiento. La linfogammagrafía ayuda a guiar el tratamiento, ayudando a delinear la dirección del flujo linfático y la relación entre linfáticos normales y anormales (223). En algunos casos aislados se ha procedido a la ligadura del conducto torácico para tratar quilotorax recurrentes cuando las medidas anteriores han fracasado, aunque debido a la amplia red anormal de vasos linfáticos en estos pacientes, este tratamiento no siempre es efectivo (196). La terapia con interferón alfa-2b se ha probado recientemente con mejoría significativa en los hallazgos clínicos y radiológicos, aunque ha habido publicaciones con resultados desfavorables (224) (225). El tratamiento con interferón parece suprimir la progresión de las lesiones y aumentar el sistema inmunológico, sin efectos secundarios potencialmente mortales (226). Recientemente, se ha demostrado que el propranolol, un beta-bloqueante no selectivo, puede ser eficaz en el tratamiento de la linfangiomatosis difusa mediante la reducción de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la cantidad de derrames quilosos (227).

El tratamiento de las lesiones óseas es superponible al explicado en el SGS.

### **1.5.7. PRONÓSTICO**

La enfermedad es progresiva y el pronóstico, en general, pobre. La evolución tiende a ser lenta, con la aparición de bronquiectasias, quilotórax recurrente y la compresión del mediastino. La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria secundaria a infecciones pulmonares de repetición y a quilotórax (228). Los niños menores de 16 años de edad tienen una tasa de mortalidad más alta (alrededor del 40%) que los adultos (0%) (187).

## **1.6. QUILOTÓRAX PRIMARIO**

### **1.6.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

El quilotórax primario se define como la acumulación de quilo en la cavidad pleural. Es un trastorno raro con debut en la edad neonatal. El quilotórax congénito, siendo el quilotórax primario una causa de él, representa la causa más común de derrame pleural en los fetos y los recién nacidos, constituyendo el 8% de los quilotórax (229). Debido a la rareza de este trastorno casi únicamente se han publicado algunas series de casos en la literatura y las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento actuales se basaban en esas escasas publicaciones de casos individuales o series de casos. Recientemente se ha publicado una extensa revisión sobre la etiología, clínica, diagnóstico y manejo del quilotórax y ascitis quilosa (230).

La mayoría de los casos de quilotórax son unilaterales, sobre todo derechos, aunque también se han descrito casos de quilotórax bilateral (3).

Puede aparecer de forma aislada o en asociación con ciertos síndromes genéticos. Se ha descrito en pacientes con síndrome de Down, síndrome de Turner y otras alteraciones cromosómicas (173) (174). De hecho, se ha demostrado que el mal desarrollo de los linfáticos yugulares es la causa del edema nuchal de la trisomía 21 y del higroma quístico del síndrome de Turner (231). Puede asociarse a hidrops fetal no inmune (232), representando el quilotórax congénito el 4% de todos los hidrops (233).

### **1.6.2. ETIOPATOGENESIS**

Debido a su baja incidencia y las pocas publicaciones al respecto, la etiopatogénesis del quilotórax primario es bastante desconocida. Se debe a un transporte inadecuado de quilo a la circulación principal debido a aplasia, hipoplasia, obstrucción o ruptura del conducto torácico (234). Cuando se altera la circulación de quilo, la competencia valvular se pierde y tiene lugar el reflujo a los canales linfáticos paravertebrales dilatados. La linfa es redirigido a través canales bronquiales, pericárdicos, diafragmáticos y axilares a la vena subclavia. Cuando la dilatación de los linfáticos es excesiva, se producen fugas de líquido a la pleura.

Se postula que la respuesta inmune puede estar implicada en su etiopatogénesis, ya que las concentraciones de mediadores proinflamatorios en el líquido pleural del quilotórax son elevadas. Se han descrito varios genes asociados a linfedema que además presentan esta condición, tales como VEGFR3, KRAS, HRAS, ITGA9 y PTPN11(55) (235). Sin embargo, no se ha encontrado mucha evidencia de la participación específica de estos genes en las malformaciones congénitas del conducto torácico. Las mutaciones en el gen de la integrina 9, ITGA9, podrían ser pronóstico de mala respuesta a la pleurodesis química (236). La hibridación comparativa de oligonucleótidos en matrices especiales (KaryoArray®v3.0, Agilent) y SNP-array (HumanOmni1S-8 BeadChip, Illumina) está en estudio en los recién nacidos con trastornos linfáticos (230).

### 1.6.3. CLÍNICA

El quilotórax primario puede ser asintomático o presentarse como dificultad respiratoria, que puede comenzar inmediatamente tras el nacimiento o en las primeras semanas de vida. El quilotórax desarrollado intraútero puede causar hipoplasia pulmonar, que es la causa más frecuente de muerte perinatal (237), por lo que una detección temprana es necesaria para mejorar el pronóstico. Es raro que los pacientes presenten fiebre o dolor torácico, dado que el quilo no irrita la superficie pleural.

Aunque en algunos casos puede resolverse espontáneamente, se ha descrito una tasa de mortalidad perinatal del 15-57% (229). Si está asociado a hidrops fetal, la mortalidad puede alcanzar el 98% (232). La resolución espontánea depende de la capacidad del individuo de establecer comunicaciones a través de canales colaterales o ganglios linfáticos mediastínicos. Cuanto más precoz el quilo recupera el acceso a la circulación general, menor será la morbimortalidad asociada. En la etapa neonatal, es frecuente el curso tórpido y las complicaciones debidas a la pérdida de quilo (hipovolemia, alteraciones en los niveles sanguíneos de electrolitos, hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, hipofibrinogenemia) y a la necesidad de tratamientos invasivos. Se ha descrito una alta tasa de infecciones nosocomiales en estos pacientes, probablemente debida a las alteraciones del sistema inmune antes mencionadas. Sin embargo, no se ha podido demostrar una correlación entre la linfopenia y la incidencia de infecciones (238).

A largo plazo, Resch et al describieron un desarrollo neurológico normal, sin gran daño pulmonar medido mediante espirometría (239).

#### 1.6.4. DIAGNÓSTICO

En la actualidad y mediante ecografía döppler, es posible un diagnóstico prenatal. Aunque su incidencia en este período es baja, la vigilancia ecográfica de la embarazada permite su despistaje y descarta la hipótesis del traumatismo obstétrico como etiología (240). Ya que los fetos con quilotórax congénito tienen niveles más altos de IgG en el líquido pleural, un cociente IgG fluido/suero elevado puede confirmar el diagnóstico ya intraútero (241).

Las diversas modalidades de imagen, incluyendo radiografía simple, TAC y RMN han contribuido en el diagnóstico de sospecha del quilotórax (242). El diagnóstico de confirmación se obtiene mediante análisis citoquímico del líquido pleural cuando los niveles de triglicéridos son  $> 1.1$  mmol/L y las células totales  $> 1000$  células/ml con  $>80\%$  de linfocitos, los niveles de proteínas son mayores de 2,5 g/dl y los de lactato deshidrogenasa de 110 UI/ml (243). Si no ha habido ingesta de grasas, suele haber ausencia de quilomicrones, que a menudo constituyen un criterio diagnóstico de quilotórax, por lo que la distinción entre derrame quiloso y no quiloso puede llegar a ser difícil (239).

La ecografía torácica evolutiva es la técnica de elección para el seguimiento del quilotórax primario, evitando radiaciones repetidas.

Para determinar la localización precisa de las anomalías linfáticas, para su posterior tratamiento quirúrgico, pueden ser útiles la linfogammagrafía y la linfografía. En este sentido, hay varias publicaciones sobre la utilidad de la linfogammagrafía mediante la administración oral o la inyección subcutánea en el espacio interdigital de los pies de radiotrazadores, tales como HSA-TPA o  $^{99m}\text{Tc}$ -SC, usando las imágenes de la tomografía computarizada de emisión de positones (SPECT) (62) (217) (244). A pesar de estos avances, la linfografía convencional sigue siendo la prueba “patrón de oro” en la evaluación de fugas linfáticas debido a su capacidad para opacificar los canales linfáticos y realzar la presencia de fístulas linfáticas (245) (246), aunque debido a las dificultades de la técnica, en la práctica ha quedado desplazada por la linfogammagrafía

(247). En algunos casos, la linfografía puede ser terapéutica, al ocluir la fuga linfática. Esto puede ocurrir por una reacción inflamatoria granulomatosa por la extravasación del contraste (3). Recientemente, se están publicando estudios que demuestran que la linforresonancia permite obtener imágenes precisas de los vasos linfáticos torácicos sin administrar medios de contraste.

Además del diagnóstico de la localización de la fuga linfática, todos los pacientes con quilotórax congénito deben ser investigado para excluir anomalías asociadas del sistema linfático, incluyendo malformaciones linfáticas de los tejidos blandos y las vísceras (principalmente el bazo y el hígado), la participación ósea como la osteolisis multifocal o la destrucción cortical agresiva del hueso, la infiltración de la piel de células fusiformes sugestivos de linfangiomatosis kaposiforme, así como signos o síntomas de los síndromes con un componente linfático significativo como Hennekam, Aagenaes, linfedema-disquistiasis, CLAPO, ODELAID o síndromes de Turner (230).

### **1.6.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico de quilotórax primario es un diagnóstico de exclusión, ya que deben descartarse otras causas de quilotórax congénito, entre los que cabe destacar el secundario a cirugía cardiorácica (237). También puede ser secundario a linfangiectasia pulmonar (248), atresia esofágica con fístula tipo H (249) y agenesia de la vena cava superior con obstrucción del conducto torácico (250).

### **1.6.6. TRATAMIENTO**

En cuanto al tratamiento prenatal, se ha demostrado que la dieta materna baja en grasas y enriquecida en MCT podría ser beneficiosa (251). En casos debidamente evaluados y seleccionados, la colocación de una derivación toraco-amniótico en la semana 31-37 de gestación puede dar lugar a la resolución del hidrops fetal y la prevención de la hipoplasia pulmonar y la muerte fetal intrauterina (252). Una revisión sistemática reciente (253) describió que las opciones terapéuticas actuales en hidrotórax fetal aislado con hidrops incluían toracocentesis única o seriada, colocación de derivación toraco-amniótico o la combinación de ambas, pleurodesis con OK-432 e inyección intrapleural de sangre autóloga. Esta revisión estimaba una tasa de supervivencia perinatal del 60% en individuos tratados intraútero. Concluye que hay una falta de evidencia en cuanto a la efectividad del drenaje pulmonar intrauterino y que, aunque

parece que podría dar buenos resultados, no es un procedimiento completamente seguro ni libre de complicaciones severas. Hay consenso en que la terapia fetal invasiva se debe reservar para fetos hidróticos sin anomalías adicionales. Además, se debe tener en cuenta que los derrames pleurales se pueden resolver espontáneamente, por lo que es necesario evaluar los riesgos del tratamiento cuidadosamente (254). También se debe considerar la opción de un parto prematuro para evitar o paliar la hipoplasia pulmonar. La decisión deberá ser multidisciplinaria entre los equipos obstétricos, neonatales y de cirugía pediátrica.

Postnatalmente, de inicio se recomienda tratamiento conservador mediante nutrición enteral baja en grasa suplementada en MCT y observación, puesto que el objetivo es permitir el desarrollo de rutas alternativas de la circulación de quilo bloqueada hacia el sistema venoso. Sólo se debe realizar drenaje percutáneo semanal los pacientes sintomáticos. La colocación de un tubo de tórax sólo está indicada tras el fracaso del tratamiento de la dificultad respiratoria mediante esta terapia. Cuando se colocan drenajes para restablecer una presión intratorácica adecuada, la fuga deja de ser autolimitada. Hay controversia sobre el uso de nutrición parenteral total, ya que la morbilidad está directamente relacionada con su uso (infecciones del catéter venoso central, desnutrición e inmunodeficiencia) (157) (254) (255). Sin embargo, parece obvio que debe utilizarse en recién nacidos intubados, aquellos con depleción masiva de quilo y los que no responden a una dieta enteral adecuada. La fórmula de la nutrición parenteral total debe incluir emulsiones lipídicas que no viajen a través del sistema linfático y que no contribuyan al flujo del quilo. Las emulsiones grasas, además de ser una valiosa fuente de calorías, proporcionan los ácidos grasos esenciales necesarios para los pacientes que requieren apoyo con nutrición parenteral. Está indicada la utilización de octreótido en quilotórax continuos e intratables pese a drenajes repetidos o en la reaparición del quilotórax tras la retirada del tubo de drenaje (256) (257). El tratamiento con octreótido es en general bien tolerado salvo algunos efectos secundarios transitorios tales como espesamiento de la bilis, hipotiroidismo y colestasis (258), aunque también se ha descrito riesgo de hipertensión pulmonar (259). Una revisión Cochrane sobre la eficacia del octreotide en niños con quilotórax idiopático no pudo demostrar un efecto beneficioso drástico, aunque las poblaciones estudiadas, las dosis y la duración de la administración estaban lejos de ser comparables en los estudios revisados (260). Si el tratamiento conservador no resulta exitoso y es necesaria la ventilación mecánica, está



indicada la intervención quirúrgica. Talwar et al (3) propusieron los siguientes criterios para considerar la cirugía: a) la pérdida media diaria de linfa superior a 1500 ml por año de edad durante 5 días, b) no disminución del flujo linfático en 14 días, c) complicaciones nutricionales inminentes y d) continua acumulación de linfa pese a tubo de drenaje. Las distintas opciones quirúrgicas son la derivación pleuro-peritoneal (261), la embolización del conducto torácico (262) (263), su ligadura (264) o la pleurodesis toracoscópica con povidona yodada (229), OK-32 (265), fibrina (266) o sangre autóloga (254).

## **1.7. ASCITIS QUILOSA PRIMARIA**

### **1.7.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

La ascitis quillosa es la acumulación de linfa intestinal en la cavidad abdominal. Es un trastorno muy poco común, a pesar de lo cual es la causa más frecuente de derrame peritoneal neonatal de causa no inmunológica (267). Su verdadera incidencia nunca ha sido bien establecida, aunque se estima en alrededor de uno de cada 20,000 admisiones en un gran hospital terciario (268).

Puede ser congénita o aparecer más tarde en la vida, dependiendo de la complejidad genética del paciente y de los factores ambientales (269). Puede aparecer de forma aislada o en asociación a ciertos síndromes como el síndrome de Turner, el de Noonan, el de las uñas amarillas u el de Klippel-Trenaunay-Weber (270).

### **1.7.2. ETIOPATOGENÉISIS**

La etiopatogénesis es desconocida. Se cree que la ascitis quillosa primaria es debida al drenaje inadecuado de quilo como resultado de un mal desarrollo del sistema linfático intrabdominal (271). Los vasos linfáticos displásicos llevan a la obstrucción del flujo linfático y a un incremento de la presión linfática intestinal, que finalmente provoca la fuga de quilo al abdomen. Los efectos de la presión elevada continua en el sistema linfático intestinal pueden conducir a la deposición de colágeno en la membrana basal de los vasos linfáticos, deteriorando aún más la capacidad de absorción de la mucosa intestinal. En última instancia, puede conducir al desarrollo de una enteropatía pierde-proteínas con diarrea crónica (esteatorrea), malabsorción y malnutrición. La displasia abarca hipoplasia o hiperplasia del sistema linfático, linfangiectasia y, en casos más raros, linfangioma.

Trabajos recientes han sugerido la implicación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y de la familia de las angiopoeitinas en el desarrollo del sistema linfático (272). Además, se han descrito algunos genes implicados en la etiopatogénesis de la ascitis quillosa, tales como el gen HRAS (55).

### 1.7.3. CLÍNICA

La ascitis quilosa primaria con frecuencia se presenta como distensión abdominal progresiva e indolora. Los pacientes pueden referir ganancia de peso, dificultad para respirar y disnea, provocada por el aumento de la presión abdominal. También se asocia a náuseas, linfadenopatías y saciedad precoz. Otras características clínicas dependientes de la enteropatía pierde-proteínas secundaria a la ascitis quilosa son dolor abdominal inespecífico, pérdida de peso, diarrea, esteatorrea, desnutrición y edema. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico no se sospecha hasta que se realiza una paracentesis diagnóstica (273).

Son frecuentes las complicaciones derivadas de la pérdida de quilo, como hipovolemia, hiponatremia y déficit de proteínas, inmunoglobulinas y fibrinógeno.

La ascitis quilosa primaria, como se ha mencionado, está estrechamente correlacionada con la displasia linfática-linfonodal, que no suele implicar solamente un único compartimento visceral, si no que muy a menudo es bastante generalizada y de severidad variada, mostrando evolución lenta pero progresiva (274).

### 1.7.4. DIAGNÓSTICO

La ecografía abdominal sirve para determinar la presencia de ascitis y es la técnica diagnóstica de elección para el seguimiento. El diagnóstico de confirmación se obtiene mediante la paracentesis (275). El quilo es generalmente incoloro; sin embargo, su aspecto y composición no son consistentes y dependen de múltiples factores, tales como el tamaño de las partículas de grasa, el contenido celular y la dieta (243) (268). Si el paciente no ha sido alimentado, el quilo es claro, de color pajizo y la fracción de linfocitos es más del 80% del recuento celular total. Una vez que el paciente ha sido alimentado vía enteral, el quilo tiene aspecto lechoso debido a su alto contenido en triglicéridos, que son superiores a 110 ml/dl ( $> 1,1$  mmol/l). El quilo es el único fluido que contiene mayor concentración de triglicéridos que el suero (243). Los niveles de proteínas son de 2,5 a 4,1 g/l.

La linfografía pedal es útil en los niños mayores y los adultos (273) (276), pero es técnicamente difícil en los recién nacidos y puede no delinear los defectos de los linfáticos mesentéricos. Cuando se ha combinado con la administración preoperatoria de

colorantes lipófilos, la laparotomía ha sido de gran ayuda en la visualización de los sitios de fugas en algunos casos (276) (277). En la actualidad, esta técnica ha sido desplazada por la linfogramagrafía (275) (278).

Por último, en la actualidad y mediante ecografía döppler, es posible un diagnóstico de sospecha prenatal.

### **1.7.5. TRATAMIENTO**

El objetivo primario del tratamiento es reducir el flujo linfático, con el fin de permitir que el sitio de la fuga sane de manera natural. El manejo conservador – reposo entérico con nutrición parenteral total o una dieta enteral hiperproteica, baja en grasas y suplementada con MCT- suele conseguir esto (279). Cuando es necesario un drenaje para restablecer una presión intraperitoneal adecuada, la fuga no suele resolverse espontáneamente. El ayuno y la nutrición parenteral total pueden disminuir el flujo linfático en el conducto torácico dramáticamente de 220 ml/h (kg h) a 1 ml/h (kg h) (280). En la dieta enteral baja en grasas suplementada en MCT se debe monitorizar el posible déficit de ácidos grasos esenciales de cadena larga asociado a su uso prolongado. Se han descrito anomalías en el electroencefalograma de 2 niños de 11 años con ascitis quilosa congénita; uno estuvo con este tipo de dieta durante 18 meses y el otro con una fórmula de soja durante 12 meses (281). Caty et al. presentaron un paciente con ascitis quilosa congénita que fue tratado con éxito con octreótido una vez que la terapia conservadora había fracasado (282). Otras publicaciones apoyan el éxito de esta terapia (283) (284). El uso prolongado con octreótido no tiene efectos secundarios graves, aunque puede provocar hipoglucemia y disfunción hepática transitoria.

Uno o dos meses de tratamiento conservador son adecuados antes de considerar el tratamiento quirúrgico. Dos tercios de los pacientes se curará en ese tiempo sin cirugía (285) (280). El tratamiento quirúrgico incluye la resección de la anomalía localizada o la ligadura de los vasos linfáticos que producen la fuga (286) (287). Los cirujanos suelen ser conservadores, dado que el éxito de la cirugía depende de localizar la fuga, para lo que puede ser útil la linfografía o la linfogramagrafía. Si la fuga no puede ser localizada, la ligadura del área sospechosa con fibrina puede ser una opción (275). La colocación de una derivación venoperitoneal puede ser un último recurso (270). Otro

nuevo método probado ha sido el reciclaje intermitente del líquido ascítico hemofiltrado a través de un circuito extracorpóreo, que puede ser más barato que el uso de nutrición parenteral domiciliaria u hospitalaria (288). La ascitis quilosa puede recurrir incluso después de 3 años del tratamiento (279) (287).

## **1.8. LINFANGIOMATOSIS KAPOSIFORME**

### **1.8.1 DEFINICIÓN**

La linfangiomatosis kaposiforme (LK) es una entidad clínico-patológica descrita en 2013 dentro de las anomalías linfáticas por Croteau et al (289). En realidad, Tamay et al (207) expusieron el primer caso en 2005, aunque no lo catalogaron como una nueva entidad, sino como una variante de linfangiomatosis torácica difusa con coagulopatía intravascular diseminada. Como veremos más adelante, se caracteriza por un patrón histológico único consistente en acúmulos de células endoteliales fusiformes que acompañan a los canales linfáticos malformados. Sus características clínicas más representativas son los derrames pleurales y/o pericárdicos y la coagulopatía que puede llevar a hemorragias severas. El pronóstico suele ser pobre.

La clasificación actual de anomalías vasculares de la ISSVA 2014 (27) distingue entre tumores vasculares (neoplasias) y malformaciones (dismorfogenesis). La linfangiomatosis kaposiforme exhibe características de ambas categorías, por lo que aún pertenece al grupo de las anomalías vasculares provisionalmente no clasificadas. La progresión de los derrames intratorácicos y los cambios óseos, la hemorragia intralesional, la hemosiderosis relacionada con la pérdida de la integridad vascular y la aparición en la infancia sugieren un carácter más agresivo e invasivo. Por otra parte, la histología de carácter benigno y la ausencia de mitosis y atipia celular indican más que esta anomalía podría ser una malformación vascular.

### **1.8.2 ETIOPATOGENÉISIS**

La etiopatogénesis de la LK es desconocida. De momento, la información sobre esta entidad es escasa y se basa en la descripción de casos aislados o series de casos (289) (290) (291). Su similitud clínica y radiológica con la ALG sugieren que la LK podría surgir de la ALG; sin embargo, no se ha observado esta transición (289). El componente de células linfáticas endoteliales fusiformes, aunque es una característica definitoria, no tiene un papel claro en la patogénesis y evolución de la LK.

### 1.8.3 CLÍNICA

Clínicamente, los pacientes presentan una anomalía linfática localizada o generalizada que afecta al mediastino, pulmones, retroperitoneo, bazo, huesos, tejidos blandos o piel. La rápida progresión de los derrames linfáticos hemorrágicos, la presencia de hemoptisis o hematomas de repetición y de trombocitopenia deben hacer sospechar LK (290).

Croteau et al (289) describieron en su serie de casos de 20 pacientes que la mediana de edad de inicio de síntomas y signos fue de 6,5 años (rango: nacimiento - 44 años). Las características clínicas incluían síntomas respiratorios (50%), hemorragia (50%) y masa subcutánea (35%). Los problemas respiratorios más frecuentes fueron la tos y la disnea. El 15% presentaron derrame pleural; el 20 %, derrame pericárdico y el 10%, ambos. Independientemente de la localización, el líquido drenado fue de apariencia lechosa, serosanguinolenta o hemorrágica. El sangrado se manifestó en forma de epistaxis, hemorragia escleral, equimosis, sangrado vaginal, hematoma epidural y derrame hemorrágico. El tercer signo de presentación más frecuente fue una masa discreta y suave, no dolorosa. Se localizaba en flanco, escápula, cuello y pared torácica. Las regiones más comúnmente involucradas fueron la cavidad torácica (100%), el hueso (50%) y el bazo (50%). Se observaron ML microquísticas en pleura y parénquima pulmonar en el 80% de los pacientes. Las lesiones óseas líticas, por lo general, respetaban la cortical del hueso y se observaron con mayor frecuencia en los cuerpos vertebrales (70%). Con frecuencia había afectación de múltiples huesos no contiguos, incluyendo fémur, húmero, costillas y pelvis.

El curso clínico es variable. Algunos pacientes se mantienen estables en el tiempo, mientras que la mayoría suelen progresar rápidamente en la primera infancia o experimentan un empeoramiento después de varios años de enfermedad estable. La supervivencia a los 5 años descrita por Croteau et al (289) fue del 51% y la supervivencia global del 34%. La mortalidad se asocia con la enfermedad pulmonar progresiva y los derrames hemorrágicos. Aunque aún se dispone de información limitada sobre la fisiopatología y los resultados a largo plazo de este recién descrito trastorno, en comparación con otros pacientes con anomalías linfáticas generalizadas, los pacientes con LK suelen tener un peor pronóstico, sobre todo una vez que se desarrolla la participación pulmonar.

#### 1.8.4 DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presentación clínica de la LK es diferente de la ALG y de la linfangiomatosis pulmonar difusa como se mencionó anteriormente. Las anomalías hematológicas y los síntomas hemorrágicos están ausentes en la ALG y en la linfangiomatosis pulmonar difusa. Las imágenes de LK y ALG se superponen, con quilotorax, quistes esplénicos y lesiones líticas óseas no contiguas que respetan la cortical. Sin embargo, parece haber una afectación torácica mucho más extensa en la LK. La enfermedad mediastínica es casi universal en las imágenes, con tejido blando que es hiperintenso en la RMN ponderada en T2. También se ve en la mayoría de los pacientes engrosamiento de los hilios broncovasculares y de los septos interlobulares, lo que es poco común en la ALG (292). En cuanto a la histología, aunque tanto en la ALG como en la LK son comunes los canales linfáticos dilatados malformados revestidos por una sola capa de células endoteliales, la LK también tiene focos de acúmulos desorganizados de células fusiformes intra o perilinfáticos asociados con microtrombos de plaquetas, glóbulos rojos extravasados, hemosiderina y cierto grado de fibrosis. Las células fusiformes expresan marcadores endoteliales linfáticos, como podoplanina, PROX-1 y LYVE-1. No se ve atipia significativa ni mitosis. La distribución de las células fusiformes puede variar de abundante a escasa, por lo que puede no observarse en algunas biopsias pulmonares. Actualmente no se conoce si las células fusiformes son neoplásicas o reactivas (290).

No es necesario realizar biopsia en todos los pacientes con ALG para descartar LK. La LK se debe sospechar si el paciente presenta coagulación intravascular diseminada con un recuento bajo de plaquetas, hipofibrinogenemia, elevación del dímero D y/o de los productos de degradación de la fibrina, además de derrame pericárdico, pleural y/o ascitis hemorrágicos. Clínicamente, se debe realizar biopsia en las lesiones atípicas con un patrón de dolor agresivo para descartar linfangiosarcoma (290).

Por otra parte, la LK no debe ser confundida con el hemangioendotelioma kaposiforme. Esta entidad es un tumor vascular maligno raro de bajo grado, que se asocia frecuentemente una lesión purpúrica cutánea (293). El hemangioendotelioma kaposiforme se suele presentar en el período neonatal y puede tener un curso clínico agresivo con coagulopatía y disfunción multiorgánica que puede poner en peligro la vida. Suele ser un tumor vascular unifocal; son raros los casos de enfermedad



multifocal. En contraste, la mayoría de los pacientes con LK presentan clínica durante la infancia en forma de síntomas respiratorios o sangrados, siendo la afectación cutánea rara. Algunos pacientes con LK manifiestan trombocitopenia, hipofibrinogenemia y tiempos de coagulación prolongados. Este patrón es similar al fenómeno de Kasabach-Merritt (KMP) visto en el hemangioendotelioma kaposiforme (294). Sin embargo, la trombocitopenia en la LK es generalmente menos grave. En las imágenes del hemangioendotelioma kaposiforme se suele observar una masa unifocal, infiltrante, que suele afectar al tejido subcutáneo, mientras que en la LK se observa una afectación difusa, multifocal y con compromiso del mediastino y de múltiples huesos, raro en el hemangioendotelioma kaposiforme. Hasta la fecha, no se ha descrito ningún caso de hemangioendotelioma kaposiforme de pulmón (290). En cuanto a la histología, el componente de células fusiformes en la LK está a menudo dispuesto en forma paralela como grupos dispersos o cordones anastomosados, mientras que en el hemangioendotelioma kaposiforme el crecimiento se produce principalmente como nódulos confluentes redondeados mejor definidos. En ambos, se encuentran presentes macrófagos cargados de hemosiderina, microtrombos de plaquetas y glóbulos rojos extravasados. Muchos pacientes con hemangioendotelioma kaposiforme tienen canales linfáticos en la vecindad de la lesión (289). Además, a menudo el hemangioendotelioma kaposiforme responde a la terapia médica con el cese del crecimiento y la normalización de los parámetros hematológicos, a diferencia del comportamiento refractario de la LK.

### 1.8.5 TRATAMIENTO

No existe un enfoque estándar para el tratamiento de la LK y la terapia está a menudo destinada a reducir los síntomas asociados con los derrames quilosos. La naturaleza difusa e infiltrante de la LK y la grave fuga quillosa prolongada observada en pacientes con manipulación de sus lesiones desaconsejan el intento de resección de los componentes torácicos. Se han intentado procedimientos tales como toracocentesis terapéuticas, pleurodesis, ligadura del conducto torácico y derivaciones pleuroperitoneales, con resultados mixtos. Suelen servir de puente al tratamiento médico. Como se ha informado en otras anomalías vasculares, varios agentes incluyendo vincristina, interferón- $\alpha$  y sirolimus han mostrado cierta eficacia en el tratamiento de la LK (289) (290) (295), pero no hay datos a largo plazo.

# **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

---

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como se ha estudiado en la introducción, la literatura científica tiende a tratar las diferentes manifestaciones de las anomalías linfáticas congénitas como entidades independientes, es decir, como trastornos primarios del sistema linfático. Más aún, cada enfermedad ha sido estudiada por la rama de la Medicina en la que tenía mayores manifestaciones clínicas, por ejemplo, la linfangiectasia por la Gastroenterología y la linfangiomatosis pulmonar por la Neumología. En general, estas entidades se han estudiado por separado, sin buscar una fisiopatología común que podría haber orientado una terapéutica más eficaz.

A diferencia de lo que ocurre en el estudio del sistema arterial o venoso, el sistema linfático presenta mayor dificultad para ser estudiado desde el punto de vista anatómico y funcional. La evolución clínica y los protocolos habituales de diagnóstico por imagen o histológico no son suficientes en muchos de los casos. Esto conlleva una dificultad en el manejo de estos enfermos, ya que impide predecir con certeza el comportamiento de estas anomalías. Creemos que para conseguir una metodología diagnóstica y terapéutica apropiada, es necesario adoptar una clasificación y una nomenclatura basada en la fisiopatología.

A la vista de que los descubrimientos recientes apuntan a que la repercusión de los trastornos de la conducción del quilo sobre órganos torácicos (incluyendo la linfangiomatosis pulmonar difusa) es secundaria y no primaria, podría ser razonable que el caso de la denominada *Linfangiectasia Intestinal Primaria* fuera el resultado de similares acontecimientos fisiopatológicos y, por tanto, su denominación fuera incorrecta, correspondiendo a un evento secundario y no primario.

## **OBJETIVOS**

---

### 3. OBJETIVOS

1. Actualizar los avances recientes en enfermedades linfáticas difusas al entorno específico del paciente pediátrico.
2. Revisar los aspectos históricos de las enfermedades linfáticas.
3. Identificar y analizar los trastornos centrales de conducción linfática en la edad pediátrica, evaluando la repercusión sobre el aparato digestivo.
4. Reclasificar el tipo de afectación linfática intestinal en función del trastorno linfático primario.
5. Revisar y adecuar la nomenclatura acorde a la ISSVA de las biopsias realizadas en pacientes con Linfangiectasia Intestinal Primaria.
6. Investigar la eficacia de dianas terapéuticas recientes descritas en anti-linfangiogénesis y su eventual beneficio en este tipo de pacientes.
7. Demostrar que la Linfangiectasia Intestinal no es en realidad una **entidad** aislada, sino una parte dentro del espectro clínico de la obstrucción del conducto torácico.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio, retrospectivo y prospectivo, descriptivo y comparativo, llevado a cabo en el Hospital Infantil La Paz, se incluyeron pacientes que habían desarrollado afectación linfática intestinal y que fueron diagnosticados y/o seguidos en nuestro hospital, siendo la población de estudio y la muestra como se indica:

### **Población de estudio:**

#### Criterio de inclusión:

- Pacientes diagnosticados y/o seguidos en el Hospital La Paz con afectación linfática intestinal clasificados como LIP, ascitis quilosa primaria, malformación linfática intestinal o enteropatía pierde-proteínas en el contexto de una malformación linfática asociada.

#### Criterio de exclusión:

- Pacientes diagnosticados y/o seguidos en el Hospital La Paz con afectación linfática intestinal entendida como linfangiectasia intestinal, ascitis quilosa o enteropatía pierde-proteínas secundaria a una etiología distinta a una malformación linfática primaria.
- Pacientes diagnosticados y/o seguidos en el Hospital La Paz con afectación linfática primaria sin afectación linfática intestinal.

### **Muestra:**

#### Pacientes:

- Que cumplen el criterio de inclusión y en los que se descartó los de exclusión.
- Cuya historia clínica estaba disponible.

Para la obtención de los datos personales de los pacientes con afectación linfática intestinal se recurrieron a la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica y a la del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, evaluando las historias de todas aquellas biopsias clasificadas como linfangiectasia intestinal. De ellos, se descartaron aquellos pacientes cuya afectación linfática intestinal era secundaria a una etiología distinta a una malformación linfática primaria. Además, hemos recurrido a la base de datos de la Unidad de Anomalías Vasculares del Servicio de Cirugía Pediátrica,

seleccionando de entre los pacientes con malformaciones linfáticas a aquellos con afectación linfática intestinal.

Ha sido un factor limitante en el momento de realización del muestreo la accesibilidad a la historia clínica, pues aquellos pacientes fallecidos hace varias décadas cuya historia clínica sólo estaba disponible en papel no la hemos podido recuperar a pesar de haber contactado con los almacenes de historias antiguas de nuestro hospital, ya que habían fallecido antes de los últimos 10 años (según el Real Decreto 38/2012, de 13 de marzo, “una vez transcurridos 10 años tras el fallecimiento de la persona paciente, se podrá destruir toda su documentación clínica, de acuerdo con lo que se establece en este Decreto”).

Entre 1971 y 2013, el Servicio de Anatomía Patológica registró 110 biopsias clasificadas como linfangiectasia intestinal de varias etiologías, pertenecientes a 106 pacientes. Excluimos 99 pacientes que habían sido diagnosticados de linfangiectasia intestinal secundaria a tumores malignos o benignos, hipertensión portal, infecciones o cirugías, entre otros. De los 7 pacientes restantes, se pudo conseguir la historia de 5, incluyéndose en la muestra. Entre 1965 y 2013, en la base de datos del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica había 12 pacientes clasificados como linfangiectasia intestinal, de los cuales 9 habían sido diagnosticados de LIP. Comparando esta información con la obtenida mediante el Servicio de Anatomía Patológica, vimos que esta nueva lista aportaba 5 pacientes nuevos, de los que se pudo recuperar la historia en 3. Por último, entre 1995 y 2013, en la base de datos de la Unidad de Anomalías Vasculares del Servicio de Cirugía Pediátrica, de 189 pacientes con malformaciones linfáticas, 43 tenían afectación linfática abdominal, de los cuales 13 pacientes tenían afectación linfática intestinal, que incluimos en la muestra. Por tanto, en total, la muestra se compone de 21 pacientes.



**Tabla 3. Población de estudio y muestra.**

|   | Servicio<br>Anatomía<br>Patológica | Servicio<br>Gastroenterología<br>Pediátrica | Servicio<br>Cirugía<br>Pediátrica | Total                |
|---|------------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------|
| Total   | 110 (106) <sup>1</sup>             | 12  | 189                               | 299 (295)            |
| Linfangiectasia<br>intestinal secundaria  | 99                                 | 3   | 0                                 | 101                  |
| Linfangiectasia<br>intestinal primaria /<br>Afectación linfática<br>intestinal primaria | 7                                  | 9 (5) <sup>2</sup>                          | 13                                | 31 (27) <sup>3</sup> |
| Vivos   | 5                                  | 6 (3) <sup>2</sup>                          | 12                                | 25 (20) <sup>4</sup> |
| Fallecidos  | 2                                  | 3 (2) <sup>2</sup>                          | 1                                 | 6 (5) <sup>5</sup>   |

- (1) 110 biopsias clasificadas como linfangiectasia intestinal, pertenecientes a 106 pacientes.
- (2) Entre paréntesis, nuevos pacientes a incorporar a la lista obtenida mediante el Servicio de Anatomía Patológica.
- (3) Entre paréntesis, total de pacientes con LIP o afectación linfática abdominal primaria.
- (4) Entre paréntesis, total de pacientes vivos a estudio.
- (5) Entre paréntesis, total de pacientes fallecidos. En 4 de ellos no se ha podido recuperar la historia clínica y 1 se incluyó en la muestra.

## 4.1. ESTUDIO CLÍNICO

Hemos estudiado las historias clínicas de todos los pacientes analizando las características demográficas, las manifestaciones clínicas y las complicaciones (desarrollo ponderoestatural, sintomatología digestiva, frecuencia de infecciones, tetania hipocalcémica, malformaciones linfáticas asociadas, edemas hipoproteinélicos, trombosis, coagulopatía y osteolisis). Hemos evaluado las pruebas diagnósticas utilizadas: parámetros analíticos, pruebas de imagen, estudio endoscópico y biopsia. Los parámetros analíticos analizados han sido: proteínas totales, albúmina, linfocitos, calcio, colesterol, inmunoglobulinas y grasa y alfa-1-antitripsina fecal y. Las pruebas de imagen utilizadas han sido: RMN, linfogammagrafía y linfografía. El diagnóstico de derrame quiloso (quilotórax o ascitis quilosa) se ha basado en los hallazgos del líquido obtenido mediante punción: apariencia lechosa, niveles de triglicéridos > 110 mg/dl y presencia de quilomicrones. Asimismo, se han recogido los distintos tratamientos a los que se han sometido los pacientes.

Se ha realizado un primer estudio descriptivo incluyendo a todos los pacientes y posteriormente se ha realizado un análisis descriptivo por subgrupos, dividiendo a los pacientes según el tipo de afectación que padecían:

1. Pacientes con anomalías linfáticas de conducción central.
2. Pacientes con anomalías linfáticas de conducción central y afectación visceral.
3. Pacientes con anomalías linfáticas de conducción central, afectación visceral y osteolisis.

Posteriormente, se realizó un estudio comparativo de las distintas variables en dos grupos de pacientes:

- a. Pacientes con anomalías linfáticas de conducción central. Este grupo corresponde con el grupo 1 anterior.
- b. Pacientes con anomalías linfáticas de conducción central y afectación visceral, con o sin osteolisis. Este grupo engloba a los pacientes de los grupos 2 y 3 anteriores.

### **4.1.1 ESTUDIO ENDOSCÓPICO**

La endoscopia digestiva alta se realizó con un gastroscopio fino Olympus GIF TYPE 0180 (Olympus, Japón) de 9,8 mm de diámetro externo y con un canal de trabajo de 2,8 mm en los mayores de 2 años y un gastroscopio pediátrico Olympus GIF TYOE XP180N (Olympus, Japón) de 5 mm de diámetro externo y con un canal de trabajo de xx mm, bajo anestesia general. La preparación para la gastroscopia consistió en 7-8 horas de ayuno. Medicamentos como antiácidos, antibióticos o citoprotectores se suspendieron 24 horas antes del estudio. Se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo, con la cabeza y cuello rectos siguiendo el eje longitudinal, con ligera flexión de la cabeza hacia delante. La parte superior del cuerpo y los brazos se sujetaron para mantener al paciente bajo control. Se introdujo el tubo del endoscopio a través de un protector bucal, avanzándolo con movimientos alternativos de pulsión y tracción, insuflando aire para distender las estructuras anatómicas cuando era necesario. La toma de biopsias para estudio histológico se efectuó una vez finalizada la exploración. Se realizó con pinza bivalva, abordando el área de frente para poder abrir la pinza y aplicar una presión firme sobre la mucosa. El método usado para fijar la muestra fue formaldehído al 10%.

### **4.1.2 ESTUDIO HISTOLÓGICO**

Tanto las biopsias intestinales como las extraintestinales fueron en primer lugar teñidas con hematoxilina-eosina y posteriormente se complementó el estudio con inmunohistoquímica para el anticuerpo D2-40, un anticuerpo monoclonal a una sialoglicoproteína Mr 40000 O-ligada, un marcador selectivo del endotelio linfático (296) (297) (298). En estos casos, se seleccionaron los bloques de tejido incluidos en parafina y se cortaron secciones de los bloques, colocándolos en portaobjetos de vidrio recubiertos con 3-aminopropiltriétoxissilano. Después, se incubaron con el anticuerpo humano monoclonal D2-40 (Signet Laboratorio, Dedham, MA, EE.UU.) en la dilución 1: 200 durante 60 minutos a temperatura ambiente, posteriormente con inmunoglobulina anti-ratón biotinilado durante 15 minutos y, por último, con el complejo reactivo avidina-biotina (kit LSAB, Dako, Carpinteria, CA) durante otros 15 minutos. A continuación se les hizo reaccionar con una solución de 3,3'-diaminobencidina tetrahidrocloruro (Mutoukagaku, Tokio, Japón) y con otra solución de peróxido de hidrógeno al 0,01% (peso / volumen) durante 2-5 minutos a temperatura ambiente.

### 4.1.3 LINFOGRAFÍA INTRANODAL

La linfografía intranodal se realizó colocando al paciente sobre la mesa radiológica. El primer paso consistió en la punción con guía ecográfica de los ganglios inguinales derecho e izquierdo con aguja de 21 G. Se realizó inyección de lipiodol mediante bomba a baja velocidad (tasa de infusión 0,21 ml/s) con una dosis total aproximada de 4 ml por pierna. Posteriormente se realizaron radiografías seriadas en proyección anteroposterior y posteroanterior cada 15 minutos la primera hora y posteriormente a las 12 y a las 24 horas.

### 4.1.4 LINFOGAMMAGRAFÍA INTRADÉRMICA

En la linfogammagrafía intradérmica el primer paso consistió en la inyección subcutánea del radiotrazador  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide o  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA a dosis de 37-185 MBq en el primer espacio interdigital del miembro inferior o del superior con una aguja de 25-30 G. A continuación, se les pidió a los pacientes que anduviesen o cerrasen y abriesen la mano antes del examen. Las imágenes se obtuvieron en proyecciones anteroposterior y posteroanterior con una gammacámara a los 20 minutos, 2 y 24 horas más tarde. En uno de los pacientes se realizó linfogammagrafía de cabeza y cuello usando la misma técnica descrita, con la única salvedad de que el radiotrazador fue administrado de manera subcutánea realizando dos habones en la región frontal y occipital de cuero cabelludo.

### **4.2. ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Los datos se han procesado informáticamente mediante una base de datos Excel 2010, importada posteriormente para el tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 17 multilinguaje. Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media, mediana, error típico de la media y rango. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentajes.

Para su análisis, los resultados analíticos (variables cuantitativas) se transformaron en cualitativas nominales comparando su media con el valor mínimo normal del rango dado en nuestro laboratorio para clasificarlas en normalidad o déficit. Se utilizaron el método exacto de Fisher para variables cualitativas nominales y el test no paramétrico U de Mann-Whitney para variables cualitativas ordinales. Además, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para calcular la relación entre la edad al diagnóstico y la gravedad de la clínica.

### **4.3. ESTUDIO GENÉTICO**

Hemos incluido el estudio genético de 3 de nuestros pacientes participantes en el estudio que está siendo llevado a cabo en nuestro Hospital por los Doctores López-Gutiérrez, Lapunzina y Martínez González, titulado “Análisis genético y genómico en pacientes afectados de Síndrome de Gorham-Stout y Anomalia Linfática Generalizada”.

La técnica llevada a cabo fue la hibridación genómica comparada basada en microchips (aCGH microarray) en muestras de sangre, tejido afectado y/o tejido sano de los pacientes. Se realizó la evaluación de las variaciones de copias del DNA (CNVs) usando la matriz CytoSNP 850K BeadChip (Illumina), que contiene 850000 sondas de polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) que cubren el genoma completo con una cobertura enriquecida para 3262 genes conocidos de enfermedades constitucionales y cáncer. Los procedimientos de etiquetado, hibridación y lavado se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Los paneles de microchips se escanearon utilizando el Sistema iScan (Illumina). Las variantes detectadas fueron comparados con los paneles de CNVs de poblaciones normales de las Base de Datos de Detección de Variaciones Genómicas (299) y de la Base de Datos ISCA (International Standards for Cytogenomic Arrays) (300).



# **RESULTADOS**

---



## 5. RESULTADOS

### 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE TODOS LOS PACIENTES CON AFECTACIÓN LINFÁTICA ABDOMINAL

El grupo de estudio está constituido por 21 pacientes (11 varones y 10 mujeres). Sus datos demográficos y la evolución clínica se exponen en la tabla 4. Diez pacientes fueron diagnosticados antes de los 5 años de edad (uno de ellos prenatalmente), ocho entre los 5 y los 18 años y tres con más de 18 años. El tiempo de evolución desde el diagnóstico varía entre el año y los 34 años, con una mediana de 6 años.

En cuanto a la evolución clínica, 16 pacientes presentaban una o varias malformaciones linfáticas extraintestinales:

- Linfedema de extremidad: 1 paciente (imagen 3).
- Linfedema de extremidad/es y genital: 2 pacientes (imagen 4).
- Linfedema de extremidad/es, linfedema genital y malformación linfática en uno o varios órganos sólidos: 6 pacientes
- Malformación linfática en uno o varios órganos sólidos: 7 pacientes.

El desarrollo ponderoestatural fue igual o inferior al percentil 3 en 5 pacientes, requiriendo 2 de ellos gastrostomía percutánea para asegurar su estado nutricional. Sólo 1 paciente presentó evolutivamente tetania hipocalcémica. Once pacientes sufrieron infecciones de carácter grave: linfangitis de repetición, sepsis, neumonías de repetición, esofagitis vírica, infecciones relacionadas con catéter central y artritis séptica. Diez pacientes presentaron diarrea al diagnóstico y/o durante su evolución. Once pacientes presentaron quilotorax, diez ascitis quillosa y seis derrame pericárdico. Diez pacientes asociaron edemas hipoproteinélicos en cara y/o extremidades, uno de ellos presentando hidrops fetal (imágenes 5 y 6). Dos pacientes presentaron trombosis (uno de ellos en la vena mesentérica superior y en la iliaca común izquierda y el otro en la yugular derecha). En este último paciente se podría explicar por la necesidad de cateterización prolongada de dicho vaso para nutrición parenteral. En el primer paciente no se identificó ninguna causa relacionada. Tres pacientes presentaron coagulopatía en forma de sangrados recurrentes. Siete pacientes presentaron osteolisis (imágenes 1 y 2).

**Tabla 4. Datos demográficos y evolución clínica.**

| Datos   | 1               | 2              | 3   | 4  | 5  | 6  | 7  | 8   | 9              | 10 | 11 | 12             | 13 | 14 | 15             | 16 | 17             | 18 | 19              | 20 | 21 |
|---|-----------------|----------------|-----|----|----|----|----|-----|----------------|----|----|----------------|----|----|----------------|----|----------------|----|-----------------|----|----|
| <b>Sexo</b>                                   | V <sup>1</sup>  | M <sup>1</sup> | M   | V  | V  | M  | V  | M   | V              | V  | V  | M              | M  | V  | V              | M  | M              | M  | V               | M  | V  |
| <b>Edad al diagnóstico (años)</b>             | 4               | 11             | 1.5 | 18 | 12 | 39 | 9  | 0.2 | 0 <sup>2</sup> | 2  | 3  | 12             | 25 | 9  | 3              | 33 | 0 <sup>3</sup> | 15 | 1               | 1  | 16 |
| <b>Evolución (años)</b>                       | 5               | 11             | 34  | 14 | 3  | 3  | 5  | 24  | 1.5            | 17 | 22 | 6              | 14 | 2  | 1 <sup>4</sup> | 4  | 12             | 1  | 2               | 9  | 3  |
| <b>Edad actual (años)</b>                     | 9               | 22             | 36  | 32 | 15 | 42 | 14 | 24  | 1.5            | 19 | 25 | 18             | 39 | 11 | 4              | 37 | 12             | 15 | 3               | 10 | 19 |
| <b>Malformación linfática extraintestinal</b> | No <sup>5</sup> | No             | No  | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí             | Sí | Sí | Sí             | Sí | Sí | Sí             | Sí | Sí             | Sí | Sí              | Sí | Sí |
| <b>Peso actual (percentil)</b>                | 3               | 90             | 50  | 50 | 3  | 40 | 65 | 35  | 3              | 38 | 75 | 3 <sup>6</sup> | 65 | 25 | 60             | 10 | 25             | 25 | <1 <sup>6</sup> | 80 | 60 |
| <b>Talla actual (percentil)</b>               | <3              | 97             | 50  | 90 | 3  | 75 | 50 | 45  | <1             | 41 | 50 | 3              | 59 | 10 | 5              | 25 | 50             | 25 | <3              | 75 | 75 |
| <b>Diarrea</b>                                | Sí              | Sí             | Sí  | Sí | Sí | Sí | No | Sí  | No             | Sí | Sí | Sí             | No | No | No             | No | No             | No | No              | No | No |
| <b>Infecciones</b>                            | No              | No             | No  | No | No | Sí | Sí | Sí  | Sí             | Sí | No | No             | Sí | No | Sí             | Sí | Sí             | No | Sí              | Sí | No |
| <b>Tetania hipocalcémica</b>                  | No              | No             | No  | No | No | No | No | No  | No             | No | No | Sí             | No | No | No             | No | No             | No | No              | No | No |
| <b>Quilotórax</b>                             | No              | Sí             | No  | No | No | Sí | No | Sí  | No             | No | No | Sí             | Sí | Sí | Sí             | No | No             | No | Sí              | Sí | Sí |
| <b>Ascitis quilosa</b>                        | No              | Sí             | Sí  | No | No | Sí | No | Sí  | Sí             | Sí | No | Sí             | Sí | Sí | Sí             | No | No             | No | No              | No | No |
| <b>Derrame pericárdico</b>                    | No              | No             | No  | No | No | Sí | No | No  | No             | No | No | Sí             | No | Sí | Sí             | No | No             | No | Sí              | No | Sí |
| <b>Edemas</b>                                 | No              | Sí             | No  | No | Sí | Sí | Sí | Sí  | Sí             | Sí | No | Sí             | No | No | Sí             | Sí | No             | No | No              | No | No |
| <b>Trombosis</b>                              | Sí              | No             | No  | No | No | No | No | No  | Sí             | No | No | No             | No | No | No             | No | No             | No | No              | No | No |
| <b>Coagulopatía</b>                           | No              | No             | No  | No | Sí | No | No | No  | No             | No | No | No             | No | Sí | No             | No | No             | No | Sí              | No | No |
| <b>Osteolisis</b>                             | No              | No             | No  | No | No | No | No | No  | No             | No | No | No             | No | No | Sí             | Sí | Sí             | Sí | Sí              | Sí | Sí |

(1) V: varón, M: mujer.

(2) Diagnosticado al nacimiento

(3) Diagnosticado prenatalmente

(4) Fallecido por insuficiencia respiratoria secundaria a quilotórax

(5) Hipertrofia de miembro superior derecho asociada, no linfática ni edematosa.

(6) Portador de gastrostomía.

## RESULTADOS

---

La evolución analítica, expresada en valores medios  $\pm$  desviación estándar, se expone en la tabla 5. Todos los pacientes menos 5 mantuvieron evolutivamente un patrón bioquímico y hematológico de pérdida de quilo (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, linfopenia y/o tendencia a hipocalcemia). En cuanto a las cifras de inmunoglobulinas séricas, 15 pacientes mostraron hipogammaglobulinemia a expensas de la fracción IgG. La siguiente inmunoglobulina más ampliamente descendida es la IgA, que se encuentra disminuida en 13 pacientes y por último la IgM, descendida en 12. Siete pacientes presentaron discreta o franca esteatorrea durante su evolución. La  $\alpha_1$ -antitripsina fecal se encontró elevada en 11 pacientes.

**Tabla 5. Evolución analítica (valores medios  $\pm$  desviación estándar)**

| Datos  | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 | 5               | 6                  | 7                  | 8                | 9                 | 10               | 11               |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <b>Proteínas totales (g/dl)</b>                                    | 4.5 $\pm$ 0.5     | 5.6 $\pm$ 0.8     | 4.3 $\pm$ 0.4     | 3.6 $\pm$ 0.2     | 3.2 $\pm$ 0.2   | 5.7 $\pm$ 1.3      | 4 $\pm$ 0.2        | 4.2 $\pm$ 0.4    | 6.3 $\pm$ 0.4     | 3.8 $\pm$ 0.3    | 4.8 $\pm$ 0.2    |
| <b>Albúmina (g/dl)</b>   | 2.7 $\pm$ 0.3     | 3.6 $\pm$ 0.7     | 2.4 $\pm$ 0.2     | 2.2 $\pm$ 0.2     | 2.4 $\pm$ 0.3   | 2.8 $\pm$ 0.7      | 2.5 $\pm$ 0.2      | 2.3 $\pm$ 0.2    | 3.5 $\pm$ 0.3     | 1.6 $\pm$ 0.4    | 2.9 $\pm$ 0.2    |
| <b>Linfocitos (/<math>\mu</math>l)</b>                             | 870.7 $\pm$ 232.9 | 785.5 $\pm$ 137.1 | 743.6 $\pm$ 461.3 | 780.9 $\pm$ 139.5 | 400 $\pm$ 157.1 | 1895 $\pm$ 779.3   | 1154.2 $\pm$ 159.7 | 577.8 $\pm$ 78.9 | 1930 $\pm$ 365.5  | 746.7 $\pm$ 49.3 | 530 $\pm$ 100.8  |
| <b>Calcio (mg/dl)</b>  | 8.4 $\pm$ 0.7     | 8.8 $\pm$ 0.5     | 8.1 $\pm$ 0.3     | 7.6 $\pm$ 0.3     | 8.7 $\pm$ 0.5   | 8.8 $\pm$ 0.7      | 8.7 $\pm$ 0.1      | 8.3 $\pm$ 0.4    | 9.3 $\pm$ 0.5     | 8.1 $\pm$ 0.4    | 8.4 $\pm$ 0.3    |
| <b>Colesterol (mg/dl)</b>  | 140.2 $\pm$ 18.4  | 158.5 $\pm$ 16.4  | 136 $\pm$ 46.3    | 91.5 $\pm$ 9.9    | 94.5 $\pm$ 10.1 | 188.6 $\pm$ 57.3   | 156.6 $\pm$ 14     | 166.6 $\pm$ 33.6 | 128.8 $\pm$ 13.2  | 114.3 $\pm$ 27.4 | 115.4 $\pm$ 20.1 |
| <b>IgG (mg/dl)</b>   | 359.3 $\pm$ 119.8 | 486 $\pm$ 121.3   | 687 $\pm$ 82      | 246.3 $\pm$ 6.8   | 239.1 $\pm$ 5.3 | 1453.3 $\pm$ 100.7 | 225.6 $\pm$ 67.8   | 458.7 $\pm$ 98.7 | 341.5 $\pm$ 151.8 | 422 $\pm$ 182.4  | 208 $\pm$ 50.7   |
| <b>IgM (mg/dl)</b>   | 52.4 $\pm$ 8      | 106 $\pm$ 20.1    | 44.6 $\pm$ 5.3    | 43.8 $\pm$ 4.2    | 35.7 $\pm$ 4.6  | 186.3 $\pm$ 114.2  | 60 $\pm$ 18        | 71.2 $\pm$ 16.3  | 44 $\pm$ 21.4     | 33.5 $\pm$ 2.1   | 53.2 $\pm$ 16.1  |
| <b>IgA (mg/dl)</b>   | 70.7 $\pm$ 14.1   | 78 $\pm$ 3        | 72.1 $\pm$ 1.5    | 49 $\pm$ 5        | 40.1 $\pm$ 4.3  | 190.7 $\pm$ 37.2   | 20.43 $\pm$ 5.1    | 134.8 $\pm$ 17.8 | 19.17 $\pm$ 9     | 105 $\pm$ 66.5   | 129 $\pm$ 31.3   |
| <b>Grasa fecal (g/24 h)</b>  | 11.7 $\pm$ 5.9    | 2.5 $\pm$ 1       | 10.1 $\pm$ 1.7    | 7.9 $\pm$ 0.7     | 9.6 $\pm$ 1.1   | 3.9 $\pm$ 0.4      | 0.8 $\pm$ 0.2      | 8.4 $\pm$ 5.9    | 1.7 $\pm$ 0.4     | 8.1 $\pm$ 1.3    | 4.5 $\pm$ 2.2    |
| <b><math>\alpha_1</math>-antitripsina fecal (mg/g heces secas)</b> | 2.6 $\pm$ 1.3     | 1.49 $\pm$ 0.2    | 4.3 $\pm$ 0.2     | 2.1 $\pm$ 0.8     | 3.2 $\pm$ 1.2   | 1.5 $\pm$ 0.3      | 2.2 $\pm$ 0.3      | 9.2 $\pm$ 2.69   | 0.2 $\pm$ 0.2     | 2.9 $\pm$ 1.3    | 3.5 $\pm$ 1.2    |

**Tabla 5 Continuación. Evolución analítica (valores medios  $\pm$  desviación estándar)**

| Datos  | 12              | 13                | 14              | 15              | 16                | 17                | 18                | 19                | 20                | 21               |
|--|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <b>Proteínas totales (g/dl)</b>                                    | 3.7 $\pm$ 0.3   | 6.7 $\pm$ 1       | 4.3 $\pm$ 0.1   | 3 $\pm$ 0.6     | 4.5 $\pm$ 0.1     | 7.3 $\pm$ 1.7     | 7 $\pm$ 0.1       | 6.7 $\pm$ 0.7     | 6.2 $\pm$ 1.6     | 6.8 $\pm$ 0.4    |
| <b>Albúmina (g/dl)</b>   | 2 $\pm$ 0.6     | 4.2 $\pm$ 0.8     | 1.7 $\pm$ 1.2   | 1.7 $\pm$ 0.7   | 2.7 $\pm$ 0.3     | 3.3 $\pm$ 1.4     | 3.9 $\pm$ 0.1     | 3.9 $\pm$ 0.8     | 4.2 $\pm$ 0.7     | 4.5 $\pm$ 1.6    |
| <b>Linfocitos (<math>\mu</math>l)</b>                              | 450 $\pm$ 158.9 | 888.9 $\pm$ 332.7 | 758 $\pm$ 159.5 | 770 $\pm$ 272   | 935.7 $\pm$ 127.1 | 1280 $\pm$ 190.4  | 2055 $\pm$ 1110.2 | 1010 $\pm$ 153.4  | 644.4 $\pm$ 353.9 | 1473 $\pm$ 691.3 |
| <b>Calcio (mg/dl)</b>  | 6 $\pm$ 0.5     | 9.2 $\pm$ 0.6     | 8.1 $\pm$ 0.3   | 7.3 $\pm$ 0.5   | 8.6 $\pm$ 0.2     | 8.8 $\pm$ 0.3     | 8.8 $\pm$ 0.4     | 8.8 $\pm$ 0.45    | 10.2 $\pm$ 1.3    | 8.8 $\pm$ 0.4    |
| <b>Colesterol (mg/dl)</b>  | 160 $\pm$ 31.2  | 186.9 $\pm$ 36.2  | 135 $\pm$ 27.6  | 83 $\pm$ 15.6   | 160.3 $\pm$ 14.1  | 160.7 $\pm$ 18.1  | 117 $\pm$ 4.2     | 90.5 $\pm$ 28.8   | 190 $\pm$ 46.7    | 144.5 $\pm$ 13.4 |
| <b>IgG (mg/dl)</b>   | 173 $\pm$ 58.6  | 961 $\pm$ 196.6   | 493 $\pm$ 157.1 | 79.4 $\pm$ 41.9 | 567.1 $\pm$ 87.6  | 967.8 $\pm$ 150.9 | 918 $\pm$ 2.8     | 954.6 $\pm$ 296.8 | 573.6 $\pm$ 378   | 1080 $\pm$ 189.5 |
| <b>IgM (mg/dl)</b>   | 33 $\pm$ 5.1    | 146.5 $\pm$ 4.9   | 25.7 $\pm$ 11.9 | 42.3 $\pm$ 8.6  | 65.6 $\pm$ 15.8   | 123.7 $\pm$ 23.7  | 135 $\pm$ 7       | 124.6 $\pm$ 27.7  | 81.2 $\pm$ 22.4   | 85 $\pm$ 17.6    |
| <b>IgA (mg/dl)</b>   | 33 $\pm$ 4.2    | 93 $\pm$ 4.2      | 37.8 $\pm$ 4.8  | 36.6 $\pm$ 18.6 | 25.8 $\pm$ 6.9    | 115.1 $\pm$ 15.6  | 162 $\pm$ 1.4     | 110.8 $\pm$ 22    | 91.8 $\pm$ 12.6   | 55 $\pm$ 14.9    |
| <b>Grasa fecal (g/24 h)</b>  | 7.7 $\pm$ 0.6   | 5.3 $\pm$ 0.4     | 4.3 $\pm$ 1.5   | 1.7 $\pm$ 0.6   | 4.4 $\pm$ 1.3     | 3.7 $\pm$ 1.8     | 5.1 $\pm$ 0.5     | 1.2 $\pm$ 0.5     | 4.7 $\pm$ 1.1     | 5.3 $\pm$ 0.1    |
| <b><math>\alpha_1</math>-antitripsina fecal (mg/g heces secas)</b> | 8.9 $\pm$ 0.5   | 0.6 $\pm$ 0.2     | 0.8 $\pm$ 0.1   | 0.4 $\pm$ 0.1   | 0.7 $\pm$ 0.2     | 0.5 $\pm$ 0.4     | 0.8 $\pm$ 0.1     | 0.3 $\pm$ 0.3     | 0.7 $\pm$ 0.1     | 0.5 $\pm$ 0.4    |

Se realizó endoscopia y estudio histológico de las muestras obtenidas en todos los pacientes, diagnosticándose de linfangiectasia intestinal a 10 pacientes. Fue necesaria una única endoscopia y toma de biopsias en todos los pacientes para llegar al diagnóstico de linfangiectasia intestinal primaria (imágenes 7 y 8), salvo en dos pacientes que no se llegó a este diagnóstico hasta la tercera realización de la prueba. Los diagnósticos histológicos obtenidos previamente fueron duodenitis crónica inespecífica o mucosa de intestino delgado sin alteraciones.

Solamente en una paciente se realizó laparotomía exploradora, en la que se objetivó abundante contenido lechoso en la cavidad abdominal. Se tomaron múltiples biopsias, con resultado no significativo. La exploración fue compatible con linfangiomatosis intestinal (imagen 9 y 10).

Se realizó biopsia de las lesiones extraintestinales en 9 pacientes. Las muestras se obtuvieron de piel, pleura, masas de distintas localizaciones y/o hueso (imagen 11). En 4 de estos pacientes se obtuvo el diagnóstico histológico de malformación linfática con una única biopsia y en dos, fue necesario repetir la biopsia para llegar a tal diagnóstico. Dos pacientes precisaron la reevaluación del estudio histológico una vez orientado el caso mediante la clínica y las pruebas de imagen, confirmando el diagnóstico, y en 1 no fue concluyente.

Se realizó RMN toracoabdominal en todos los pacientes (imágenes 12-19). Había imágenes de seguimiento disponibles en 13 pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Trombosis de algún vaso: 2 pacientes, 9.5%.
- Aumento de densidad de la grasa mesentérica o mediastínica: 10 pacientes, 47%.
- Derrame pleural: 8 pacientes, 38%.
- Derrame pericárdico: 2 pacientes, 9.5%.
- Ascitis: 5 pacientes, 24%.
- Engrosamiento de pared de asas intestinales: 11 pacientes, 52%.
- Engrosamiento de septos interlobulillares pulmonares: 3 pacientes, 14%.
- Aumento en número de adenopatías: 5 pacientes, 24%.
- Malformaciones linfáticas asociadas o afectación linfática de órganos sólidos: 16 pacientes, 76%.

## RESULTADOS

---

- Lesiones óseas: 7 pacientes, 33%.

Se realizó linfogammagrafía intradérmica de una o varias extremidades en todos los pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Sin alteraciones significativas: 5 pacientes, 24%.
- Obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática: 8 pacientes, 38%.
- Linfedema de extremidad, manifestado como ausencia de ganglios linfáticos con importante remanso linfático: 9 pacientes, 43% (imagen 20 y 21).

Cabe destacar que además en el paciente número 1 se realizó linfogammagrafía de su miembro superior derecho, sin detectarse alteraciones, descartando que la hipertrofia de dicha extremidad fuese de causa linfática (imágenes 22 y 23). En el paciente número 6 se realizó también una linfogammagrafía de cabeza y cuello por edema facial unilateral derecho, detectándose la existencia de sistema linfático permeable en hemicabeza derecha (imagen 24).

Se realizó linfografía intranodal en 8 pacientes bajo la indicación de derrames quilosos de difícil control (imágenes 25-27). En 6 de ellos se identificó obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática. De estos 6 pacientes, en 2 ya se había objetivado la obstrucción mediante la linfogammagrafía, por lo que, en total, se identificaron 12 pacientes con obstrucción linfática (57%). En una de las pacientes (número 20) en la que ni la linfogammagrafía ni la linfografía objetivó obstrucción, se decidió realizar, como se verá más adelante, embolización percutánea del conducto torácico (no efectiva) y, posteriormente, ligadura quirúrgica del mismo, con resolución del quilotórax recurrente.

En cuanto al diagnóstico encontrado en las historias clínicas, los 8 primeros pacientes estaban clasificados como linfangiectasia intestinal primaria, con o sin derrames quilosos y/o linfedema de extremidades y/o genital asociados como diagnósticos independientes. El paciente número 9 fue diagnosticado de ascitis quillosa primaria y malformación linfática asociada. Los pacientes número 10, 11 y 12 al inicio fueron diagnosticados de linfangiectasia intestinal primaria, cambiándose el diagnóstico a

linfangiomatosis según fueron apareciendo o descubriéndose derrames quilosos y malformaciones linfáticas en su evolución. Los pacientes número 13-16 fueron diagnosticados de linfangiomatosis. Los pacientes número 17, 19, 20 y 21 habían sido diagnosticados inicialmente como Síndrome de Gorham, para pasar posteriormente al diagnóstico de linfangiomatosis. La paciente número 18 fue inicialmente diagnosticada de linfoma, posteriormente de Síndrome de Gorham y finalmente de linfangiomatosis.

Otras patologías asociadas se describen a continuación: alteraciones tiroideas autoinmunes (4 pacientes), escoliosis (3), asma (3), ferropenia (3), retraso puberal (2), osteoporosis (2), hepatopatía (2), hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D (2), coleditiasis (2), cardiopatía congénita (2), otosclerosis (1), artropatía psoriásica (1), hiperqueratosis palmoplantar (1), distrofia simpático refleja (1), retraso psicomotor (1), hipoplasia pulmonar (1), verrugas múltiples (1) e hifemas de repetición (1). Los pacientes diagnosticados de asma fueron inicialmente diagnosticados así mediante espirometría con patrón obstructivo y prueba broncodilatadora positiva, aunque posteriormente el diagnóstico se cambió a linfangiomatosis generalizada con afectación pulmonar.

Dos pacientes presentaron síndromes genéticos reconocibles: el paciente número 5 padecía Síndrome de Noonan con sus rasgos fenotípicos característicos (entre ellos, peculiaridades faciales, hipoacusia y cardiopatía) y la paciente número 17 presentaba insensibilidad a andrógenos con cariotipo 46XY. Además, cabe destacar que los pacientes número 7 y 9 eran hermanos.

Todos los pacientes recibieron dieta hiperproteica e hipograsa suplementada en MCT, vitaminas y calcio; la tabla 6 muestra los otros tratamientos recibidos. Los tratamientos médicos instaurados fueron: sirolimus (8 pacientes), octreótido (6), propranolol (4), interferon- $\alpha$  pegilado (4), corticoides (3), ácido tranexámico (2), azatioprina (1), sildenafilo (1), talidomida (1), vincristina (1), bevacizumab (1) y ácido zoledrónico (1). Los tratamientos quirúrgicos realizados fueron (imágenes 28-44): extirpación total o parcial de malformación linfática (6 pacientes), hidrocelectomía (2), pleurodesis química (2), pleurectomía (1), liposucción de linfedema de extremidad (1), embolización percutánea de conducto torácico (1), ligadura de conducto torácico por laparoscopia (1), escleroterapia de las ML con OK-432 (1) y cirugía ortopédica (1). Una



## RESULTADOS

---

de los pacientes está aún en estudio, pendiente de decidir el tratamiento que va a recibir. Al final del seguimiento, 11 pacientes se han estabilizado, entendiendo dicha estabilización como no haber requerido ingreso en los últimos 2 años. Sin embargo, cabe destacar que a los paciente número 10, 12 y 14 se les acababa de instaurar el tratamiento con sirolimus y que a la paciente número 21 se le acababa de realizar la ligadura del conducto torácico al final del seguimiento, sin poder evaluar, por tanto, la eficacia de estos tratamientos. Todos los pacientes permanecían vivos al final del seguimiento, excepto el número 15 que falleció a los meses del diagnóstico por insuficiencia respiratoria secundaria a quilotórax.

**Tabla 6. Tratamientos recibidos distintos a dieta y suplementos vitamínicos y estabilización.**

|                       | 1  | 2  | 3  | 4  | 5   | 6   | 7               | 8   | 9          | 10   | 11  | 12  |
|-----------------------|----|----|----|----|---|---|-----------------|---|------------|--|---|---|
| <b>Médico</b>         | x  | x  | x  | x  | Ácido tranexámico + octreótido <sup>1</sup><br>Propranolol <sup>1</sup><br>Talidomida <sup>1</sup><br>Sirolimus | Corticoide <sup>1</sup><br>Azatioprina <sup>1</sup> | x               | Ácido tranexámico + Octreótido                          | Octreótido | Sirolimus  | x   | Octreótido <sup>1</sup><br>Propranolol <sup>1</sup><br>Sildenafil <sup>1</sup><br>INF- $\alpha$ <sup>1</sup><br>Corticoide<br>Sirolimus |
| <b>Quirúrgico</b>     | x  | x  | x  | x  | x   | Pleurodesis química                                 | Hidrocelectomía | Liposucción de ambas manos<br>Extirpación de ML genital | x          | Extirpación de ML genital<br>Extirpación de linfedema de MID | Hidrocelectomía de linfedema de MII<br>Extirpación de ML en dedo de pie | x   |
| <b>Estabilización</b> | Sí | Sí | Sí | Sí | No  | No  | Sí              | No  | No         | No   | Sí  | No  |

(1) Retirados por falta de eficacia

**Tabla 6 Continuación. Tratamientos recibidos distintos a dieta y suplementos vitamínicos y estabilización.**

|                       | <b>13</b>                    | <b>14</b>   | <b>15</b>   | <b>16</b>     | <b>17</b> | <b>18</b>      | <b>19</b>  | <b>20</b>   | <b>21</b>           |
|-----------------------|------------------------------|---|---|---------------|-----------|----------------|--|---|---------------------|
| <b>Médico</b>         | x                            | Octreótido <sup>1</sup><br>Propranolol<br>Bevacizumab <sup>1</sup><br>Sirolimus | INF- $\alpha$   | INF- $\alpha$ | Sirolimus | x <sup>2</sup> | Corticoide <sup>1</sup><br>Vincristina <sup>1</sup><br>Sirolimus | INF- $\alpha$ +<br>ácido zoledrónico<br>Octreotido <sup>1</sup><br>Propranolol<br>Sirolimus   | Sirolimus           |
| <b>Quirúrgico</b>     | Extirpación de múltiples ML. | x   | Extirpación de varias ML.<br>Pleurectomía derecha.<br>Escleroterapia en varias ocasiones con OK-432, sin éxito. | x             | x         | x <sup>2</sup> | x  | Cirugía ortopédica en varias ocasiones<br>Extirpación de ML<br>Embolización percutánea de CT, no exitosa<br>Ligadura de CT por toracoscopia | Pleurodesis química |
| <b>Estabilización</b> | Sí                           | Sí  | Fallece por insuficiencia respiratoria secundaria a quilotórax.   | No            | Sí        | Sí             | No   | No  | Sí                  |

(1) Retirados por falta de eficacia.

(2) Aún en estudio, pendiente de decidir tratamiento.

## **5.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO POR GRUPOS DE PACIENTES SEGÚN AFECTACIÓN**

### **5.2.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ANOMALÍAS LINFÁTICAS DE CONDUCCIÓN CENTRAL**

El grupo de estudio está constituido por 5 pacientes (3 varones y 2 mujeres). Sus datos corresponden a los 5 primeros pacientes de las tablas anteriores (tabla 4-6). Todos fueron diagnosticados antes de los 18 años de edad. El tiempo de evolución desde el diagnóstico varía entre los 3 y los 34 años.

En cuanto a la evolución clínica, ningún paciente presentaba malformaciones linfáticas extraintestinales. El desarrollo ponderoestatural fue igual o inferior al percentil 3 en 2 pacientes. Ninguno presentó evolutivamente tetania hipocalcémica. Ningún paciente sufrió infecciones de carácter grave. Todos presentaron diarrea al diagnóstico y/o durante su evolución. Un paciente presentó quilotórax y 2 ascitis quilosa. Dos pacientes asociaron edemas hipoproteinémicos en cara y extremidades. Un paciente presentó trombosis en la vena mesentérica superior y en la iliaca común izquierda, sin identificarse ninguna causa relacionada. Un paciente presentó hemorragias intestinales (melenas y hemorragias digestivas altas), que se asociaron a la malformación linfática intestinal y a un déficit de los factores de coagulación XI y XII. Ninguno presentó osteolisis.

Todos los pacientes mantuvieron evolutivamente un patrón bioquímico y hematológico de pérdida linfática (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, linfopenia y/o tendencia a hipocalcemia). En cuanto a las cifras de inmunoglobulinas séricas, todos mostraron hipogammaglobulinemia a expensas de la fracción IgG e IgA y 4 de ellos a expensas de IgM también. Cuatro pacientes presentaron franca esteatorrea durante su evolución. La  $\alpha_1$ -antitripsina fecal se encontró elevada en todos los pacientes.

Se realizó endoscopia y estudio histológico de las muestras obtenidas en todos los pacientes. Fue necesaria una única endoscopia y toma de biopsias en todos los pacientes para llegar al diagnóstico de LIP.

## RESULTADOS

---

En cuanto a las pruebas de imagen, se realizó RMN toracoabdominal en todos los pacientes. Había imágenes de seguimiento disponibles en dos pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Trombosis de algún vaso: 1 paciente.
- Aumento de densidad de la grasa mesentérica o mediastínica: 3 pacientes.
- Engrosamiento de pared de asas intestinales: 5 pacientes.
- Aumento en número de adenopatías: 1 paciente.
- Malformaciones linfáticas asociadas o afectación linfática de órganos sólidos: ningún paciente.

Se realizó linfogammagrafía intradérmica de una o varias extremidades en todos los pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Sin alteraciones significativas: 1 paciente.
- Obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática: 4 pacientes.

Cabe destacar que además en el paciente número 1 se realizó linfogammagrafía de su miembro superior derecho, sin detectarse alteraciones, descartando que la hipertrofia de dicha extremidad fuese de causa linfática.

En cuanto al diagnóstico encontrado en las historias clínicas, todos los pacientes estaban clasificados como LIP, con o sin derrames quilosos asociados como diagnósticos independientes. Nosotros, basándonos en la clasificación de la ISSVA 2014, creemos que el diagnóstico correcto de estos pacientes es “Malformaciones linfáticas tipo canal”.

Otras patologías asociadas se describen a continuación: efrropenia (3 pacientes), alteraciones tiroideas autoinmunes (1), hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D (1), verrugas múltiples (1), cardiopatía congénita (1) y hepatopatía (1). El paciente número 5 presentaba Síndrome de Noonan con sus rasgos fenotípicos característicos: hipoacusia y cardiopatía congénita, ya corregida (estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular).

Cuatro pacientes recibieron únicamente dieta hiperproteica e hipograsa suplementada en MCT, vitaminas y calcio, manteniéndose estables al final del seguimiento. El paciente número 5 ha recibido a lo largo de su evolución varias terapias (ácido tranexámico,

octreótido, propranolol, talidomida), retirados por falta de eficacia. Recientemente se ha iniciado tratamiento con sirolimus, pendiente aún de evaluar su eficacia. Todos los pacientes permanecían vivos al final del seguimiento.

### **5.2.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ANOMALÍAS LINFÁTICAS DE CONDUCCIÓN CENTRAL Y AFECTACIÓN VISCERAL.**

El grupo de estudio está constituido por 9 pacientes (5 varones y 4 mujeres). Sus datos corresponden a los pacientes 6-14 de las tablas anteriores (tabla 4-6). Cuatro pacientes fueron diagnosticados antes de los 5 años de edad, tres entre los 5 y los 18 años y dos con más de 18 años. El tiempo de evolución desde el diagnóstico varía entre el año y medio y los 24 años.

En cuanto a la evolución clínica, todos presentaban una o varias malformaciones linfáticas extraintestinales:

- Linfedema de extremidad: 1 paciente.
- Linfedema de extremidad/es y genital: 2 pacientes.
- Linfedema de extremidad/es, linfedema genital y malformación linfática en uno o varios órganos sólidos: 4 pacientes
- Malformación linfática en uno o varios órganos sólidos: 2 pacientes.

El desarrollo ponderoestatural fue igual o inferior al percentil 3 en 2 pacientes, requiriendo 1 de ellos gastrostomía percutánea para asegurar su estado nutricional. Sólo 1 paciente presentó evolutivamente tetania hipocalcémica. Seis pacientes sufrieron infecciones de carácter grave: linfangitis de repetición, sepsis, neumonías de repetición, esofagitis vírica, infecciones relacionadas con catéter central y artritis séptica. Cinco pacientes presentaron diarrea al diagnóstico y/o durante su evolución. Cinco pacientes presentaron quilotórax, siete ascitis quilosa y tres derrame pericárdico. Seis pacientes asociaron edemas hipoproteínemicos en cara y/o extremidades, uno de ellos presentando hidrops fetal. Un paciente presentó trombosis en la vena yugular derecha, debida probablemente a caterización prolongada de la misma. Un paciente presentó coagulopatía debida a hipofibrinogenemia en forma de sangrados recurrentes. Ninguno presentó osteolisis.

## RESULTADOS

---

Todos los pacientes menos uno mantuvieron evolutivamente un patrón bioquímico y hematológico de pérdida linfática (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, linfopenia y/o tendencia a hipocalcemia). En cuanto a las cifras de inmunoglobulinas séricas, todos mostraron hipogammaglobulinemia a expensas de la fracción IgG menos dos pacientes, 6 a expensas de IgM y 4 a expensas de IgA. Cuatro pacientes presentaron franca esteatorrea durante su evolución. La  $\alpha_1$ -antitripsina fecal se encontró elevada en 6 pacientes.

Se realizó endoscopia y estudio histológico de las muestras obtenidas en todos los pacientes, diagnosticándose de linfangiectasia intestinal a 6 pacientes. Fue necesaria una única endoscopia y toma de biopsias en todos los pacientes para llegar al diagnóstico de linfangiectasia intestinal primaria, salvo en dos pacientes que no se llegó a este diagnóstico hasta la tercera realización de la prueba. Los diagnósticos histológicos obtenidos previamente fueron duodenitis crónica inespecífica o mucosa de intestino delgado sin alteraciones.

Solamente en una paciente se realizó laparotomía exploradora, en la que se objetivó abundante contenido lechoso en la cavidad abdominal. Se tomaron múltiples biopsias, con resultado no significativo. La exploración fue compatible con linfangiomatosis intestinal.

Se realizó biopsia de las lesiones extraintestinales en 4 pacientes. Las muestras se obtuvieron de piel, pleura y masas de distintas localizaciones. En uno de estos pacientes se obtuvo el diagnóstico histológico de malformación linfática con una única biopsia y en otro fue necesario repetir la biopsia para llegar a tal diagnóstico. Un paciente precisó la reevaluación del estudio histológico una vez orientado el caso mediante la clínica y las pruebas de imagen, confirmando el diagnóstico, y en otro no fue concluyente.

Se realizó RMN toracoabdominal todos los pacientes. Había imágenes de seguimiento disponibles en 5 pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Trombosis de algún vaso: 1 paciente.
- Aumento de densidad de la grasa mesentérica o mediastínica: 6 pacientes.
- Derrame pleural: 6 pacientes.
- Derrame pericárdico: 2 pacientes.

- Ascitis: 5 pacientes.
- Engrosamiento de pared de asas intestinales: 5 pacientes.
- Engrosamiento de septos interlobulillares pulmonares: 2 pacientes.
- Aumento en número de adenopatías: 2 pacientes.
- Malformaciones linfáticas asociadas o afectación linfática de órganos sólidos: 9 pacientes: en miembros inferiores (8), genitales (7), retroperitoneales (2), pulmonares (2), páncreas (1), cervicotorácica (1), paracardiaca (1) y bazo (1).
- Lesiones óseas: ninguno.

Se realizó linfogramagrafía intradérmica de una o varias extremidades en todos los pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Sin alteraciones significativas: ningún paciente.
- Obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática: 1 paciente.
- Linfedema de extremidad, manifestado como ausencia de ganglios linfáticos con importante remanso linfático: 8 pacientes.

En el paciente número 6 se realizó también una linfogramagrafía de cabeza y cuello por edema facial unilateral derecho, detectándose la existencia de sistema linfático permeable en hemicabeza derecha.

Se realizó linfografía intranodal en 2 pacientes bajo la indicación de derrames quilosos de difícil control, identificándose en 2 de ellos obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática. De estos 2 pacientes, en 1 ya se había objetivado la obstrucción mediante la linfogramagrafía.

En cuanto al diagnóstico encontrado en las historias clínicas, los pacientes número 5-8 estaban clasificados como linfangiectasia intestinal primaria, con o sin derrames quilosos y/o linfedema de extremidades y/o genital asociados como diagnósticos independientes. El paciente número 9 fue diagnosticado de ascitis quilosa primaria y malformación linfática asociada. Los pacientes número 10-12 al inicio fueron diagnosticados de linfangiectasia intestinal primaria, cambiándose el diagnóstico a linfangiomatosis según fueron apareciendo o descubriéndose derrames quilosos y malformaciones linfáticas en su evolución. Los pacientes número 13-16 fueron



diagnosticados de linfangiomatosis. Nosotros, basándonos en la clasificación de la ISSVA 2014, creemos que el diagnóstico correcto de estos pacientes es “Anomalia Linfática Generalizada”.

Otras patologías asociadas se describen a continuación: alteraciones tiroideas autoinmunes (2 pacientes), retraso puberal (2), osteoporosis (2), asma (2), escoliosis (1), hepatopatía (1), colelitiasis (1), otosclerosis (1), artropatía psoriásica (1), hiperqueratosis palmoplantar (1), distrofia simpático refleja (1), retraso psicomotor (1), cardiopatía congénita en forma de comunicación interauricular y válvula aórtica bicúspide (1) e hipoplasia pulmonar (1). Los pacientes número 10 y 13 fueron inicialmente diagnosticados de asma mediante espirometría con patrón obstructivo y prueba broncodilatadora positiva, aunque posteriormente el diagnóstico se cambió a linfangiomatosis generalizada con afectación pulmonar. Dos pacientes son hermanos (los pacientes número 5 y 8).

Todos los pacientes recibieron dieta hiperproteica e hipograsa suplementada en MCT, vitaminas y calcio, además de otros tratamientos médicos y/o quirúrgicos específicos a frenar o paliar la enfermedad de base. Los tratamientos médicos instaurados fueron: octreótido (4 pacientes), sirolimus (3), corticoides (2), propranolol (2), ácido tranexámico (1), azatioprina (1), sildenafilo (1), bevacizumab (1) e interferon- $\alpha$  pegilado (1). Los tratamientos quirúrgicos realizados fueron: hidrocelectomía (2 pacientes), extirpación total o parcial de malformación linfática (5), liposucción de linfedema de extremidad (1) y pleurodesis química (1). Al final del seguimiento, 4 pacientes se habían estabilizado, entendiendo dicha estabilización como no haber requerido ingreso en los últimos 2 años. Sin embargo, cabe destacar que a los paciente número 10, 12 y 14 se les acababa de instaurar el tratamiento con sirolimus, sin poder evaluar, por tanto, su eficacia. Todos los pacientes permanecían vivos al final del seguimiento.

### **5.2.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ANOMALÍAS LINFÁTICAS DE CONDUCCIÓN CENTRAL, AFECTACIÓN VISCERAL Y OSTEOLISIS.**

El grupo de estudio está constituido por 7 pacientes (3 varones y 4 mujeres). Sus datos corresponden a los pacientes 15-21 de las tablas anteriores (tabla 4-6). Cuatro pacientes fueron diagnosticados antes de los 5 años (uno prenatalmente), dos entre los 5 y los 18 años y uno con más de 18 años. El tiempo de evolución desde el diagnóstico varía entre menos de un año y los 12 años.

En cuanto a la evolución clínica, todos los pacientes presentaban una o varias malformaciones linfáticas extraintestinales:

- Linfedema de extremidad/es, linfedema genital y malformación linfática en uno o varios órganos sólidos: 2 pacientes
- Malformación linfática en uno o varios órganos sólidos: 5 pacientes.

El desarrollo ponderoestatural fue igual o inferior al percentil 3 en 1 paciente, requiriendo gastrostomía percutánea para asegurar su estado nutricional. Ninguno presentó tetania hipocalcémica. Cinco pacientes sufrieron infecciones de carácter grave: principalmente en forma de sepsis, artritis infecciosas, pielonefritis agudas y neumonías. Ninguno presentó diarrea al diagnóstico ni durante su evolución. Cuatro pacientes presentaron quilotórax, uno ascitis quilosa y dos derrame pericárdico. Dos pacientes manifestaron edemas hipoproteinélicos. Ninguno presentó trombosis. Un paciente presentó coagulopatía en forma de sangrados recurrente sin poderse filiar la causa. Todos presentaron osteolisis. Al final del seguimiento, la osteolisis había remitido en 1 paciente.

En cuanto a la evolución analítica, cuatro pacientes mantuvieron evolutivamente un patrón bioquímico y hematológico de pérdida linfática (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, linfopenia y/o tendencia a hipocalcemia). En cuanto a las cifras de inmunoglobulinas séricas, tres mostraron hipogammaglobulinemia a expensas de la fracción IgG, 2 a expensas de IgM y 4 a expensas de IgA. Ninguno presentó esteatorrea durante su evolución ni se encontró elevada la  $\alpha_1$ -antitripsina fecal en ninguno.

## RESULTADOS

---

Se realizó endoscopia y estudio histológico de las muestras obtenidas en todos los pacientes, no detectándose alteraciones en ninguno.

Se realizó biopsia de las lesiones extraintestinales en 5 pacientes. Las muestras se obtuvieron de piel, pleura, hueso y masas de distintas localizaciones. En tres pacientes se obtuvo el diagnóstico histológico de malformación linfática con una única biopsia. Dos pacientes precisaron la reevaluación del estudio histológico una vez orientado el caso mediante la clínica y las pruebas de imagen, confirmando el diagnóstico.

Se realizó RMN toracoabdominal todos los pacientes. Había imágenes de seguimiento disponibles en 6 pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Aumento de densidad de la grasa mesentérica o mediastínica: 1 paciente.
- Derrame pleural: 2 pacientes.
- Engrosamiento de pared de asas intestinales: 1 paciente.
- Engrosamiento de septos interlobulillares pulmonares: 1 paciente.
- Aumento en número de adenopatías: 2 pacientes.
- Malformaciones linfáticas asociadas o afectación linfática de órganos sólidos: 7 pacientes: en miembros inferiores (1), genitales (1), retroperitoneales (6), pulmonares (1), páncreas (1), mama (1), cutánea (1) y bazo (2).
- Lesiones óseas: 7 pacientes.

Se realizó linfogramografía intradérmica de una o varias extremidades en todos los pacientes. Los hallazgos encontrados fueron:

- Sin alteraciones significativas: 3 pacientes.
- Obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática: 4 pacientes.
- Linfedema de extremidad, manifestado como ausencia de ganglios linfáticos con importante remanso linfático: 1 paciente.

Se realizó linfografía intranodal en 6 pacientes bajo la indicación de derrames quilosos de difícil control, identificándose en 4 de ellos obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática. De estos 4 pacientes, en 1 ya se había objetivado la obstrucción mediante la linfogramografía. En una de las pacientes (número 20), en la que ni la

linfogramagrafía ni la linfografía objetivó obstrucción, se decidió realizar, como se verá más adelante, embolización percutánea del conducto torácico (no efectiva) y, posteriormente, ligadura quirúrgica del mismo, con resolución del quilotorax recurrente.

En cuanto al diagnóstico encontrado en las historias clínicas, Los pacientes número 15 y 16 fueron diagnosticados de linfangiomatosis. Los pacientes número 17, 19, 20 y 21 habían sido diagnosticados inicialmente como Síndrome de Gorham, para pasar posteriormente al diagnóstico de linfangiomatosis. La paciente número 18 fue inicialmente diagnosticada de linfoma, posteriormente de Síndrome de Gorham y finalmente de linfangiomatosis. Nosotros, basándonos en la clasificación de la ISSVA 2014, creemos que el diagnóstico correcto de estos pacientes es “Anomalía Linfática Generalizada”.

Otras patologías asociadas se describen a continuación: escoliosis (2 pacientes), alteraciones tiroideas autoinmunes (1), asma (1), colelitiasis (1), hifemas de repetición (1) e hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D (1). La paciente número 20 fue inicialmente diagnosticada de asma mediante espirometría con patrón obstructivo y prueba broncodilatadora positiva, aunque posteriormente el diagnóstico se cambió a linfangiomatosis generalizada con afectación pulmonar. La paciente número 17 presentaba insensibilidad a andrógenos con cariotipo 46XY.

Todos los pacientes recibieron dieta hiperproteica e hipograsa suplementada en MCT, vitaminas y calcio; la tabla 6 muestra los otros tratamientos recibidos. Los tratamientos médicos instaurados fueron: sirolimus (4 pacientes), interferon- $\alpha$  pegilado (3), octreótido (1), propranolol (1), corticoides (1), vincristina (1) y ácido zoledrónico (1). Los tratamientos quirúrgicos realizados fueron: extirpación total o parcial de malformación linfática (2 pacientes), pleurodesis química (1), embolización percutánea de conducto torácico (1), ligadura de conducto torácico por laparoscopia (1), escleroterapia de las ML con OK-432 (1) y cirugía ortopédica (1). Una de los pacientes está aún en estudio, pendiente de decidir el tratamiento que va a recibir. Al final del seguimiento, 3 pacientes se han estabilizado, entendiendo dicha estabilización como no haber requerido ingreso en los últimos 2 años. Sin embargo, cabe destacar que a la paciente número 21 se le acababa de realizar la ligadura del conducto torácico al final del seguimiento, sin poder evaluar, por tanto, su eficacia. Todos los pacientes

## RESULTADOS

---

permanecían vivos al final del seguimiento, excepto el número 15 que falleció a los meses del diagnóstico por insuficiencia respiratoria secundaria a quilotórax.

### 5.3. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Al comparar los pacientes con malformaciones linfáticas tipo canal (grupo 1) con los pacientes con anomalía linfática generalizada (grupo 2 y 3), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables:

- Presencia de malformaciones linfáticas extraintestinales ( $p = 0,0000001$ ): los pacientes con ALG presentaron más ML extraintestinales que los pacientes con ML tipo canal.
- Infecciones ( $p = 0,01$ ): los pacientes con ALG presentaron más infecciones que los pacientes con ML tipo canal.
- Tratamiento empleado distinto a dieta y suplementos vitamínicos ( $p=0,001$ ): los pacientes con ALG precisaron con más frecuencia tratamientos distintos a dieta que los pacientes con ML tipo canal.
- Estabilidad ( $p=0,047$ ). Los pacientes con ML tipo canal estaban más estables al final del seguimiento que los pacientes con ALG.
- Diarrea ( $p = 0,01$ ): los pacientes con ML tipo canal presentaron más episodios de diarrea al diagnóstico o a lo largo de su evolución que los pacientes con ALG.
- Esteatorrea ( $p = 0,02$ ): los pacientes con ML tipo canal presentaron mayor esteatorrea que los pacientes con ALG.
- $\alpha_1$ -antitripsina ( $p=0,035$ ): los pacientes con ML tipo canal presentan mayor pérdida proteica en heces que los pacientes con ALG.
- Resultado de endoscopia ( $p=0,35$ ): la endoscopia detectó con más frecuencia alteraciones en forma de linfangiectasia intestinal en los pacientes con ML tipo canal que en los pacientes con ALG.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de la sintomatología y la edad de diagnóstico.

## 5.4. ESTUDIO GENÉTICO

Se realizó estudio genético mediante la hibridación genómica comparada basada en microchips (aCGH microarray) en muestras de sangre, tejido afecto y/o sano en 3 de nuestros pacientes.

### **Paciente número 10** (muestra de sangre):

Resultado: Arr (1-22) x2, (XY) x1. Resultado normal.

Conclusiones: El análisis aCGH demostró que este paciente no tenía pérdidas ni ganancias de material genético. El resultado aCGH en este individuo era normal.

### **Paciente número 20** (muestra de sangre, tejido sano y afectado, mismo resultado en todas las muestras):

Resultados:

- Arr 1q21.1 (148,846,520- 149248705) x1. Intervalo de 402,18 Kb, localizado en el cromosoma 1, en la región q21.1. Este cambio se ha encontrado en una copia, cuando el número normal de copias es 2. No hay genes identificados en esta región. Este hallazgo no ha sido descrito como CNVs benignos en la Base de Datos de Detección de Variantes Genómicas (299) ni en la Base de Datos ISCA (300).
- Arr 12p11.1 (34,054,039-34,819,182) x3. Intervalo de 765,14 Kb, localizado en el cromosoma 12, en la región p11.1. Este cambio se ha encontrado en 3 copias, cuando el número normal de copias es 2. En esta región se encuentra el gen ALG10. Este intervalo es parte de CNVs benignas identificadas en el control de la población y que se describen en la supresión y la duplicación en la Base de Datos de Detección de Variantes Genómicas (299).
- Arr Xp22.31 (6,218,411-6,450,583) x3. Intervalo de 232,17 Kb, localizado en el cromosoma X, región p22.31. Este cambio se ha encontrado en 3 copias, cuando el número normal de copias es 2. No hay genes identificados en esta región. Este hallazgo no ha sido descrito como CNV benignos en la Base de Datos de Detección de Variantes Genómicas (299) ni en la Base de Datos ISCA (300).

Conclusiones: Se han detectado variaciones en el número de copias (CNV) que fueron interpretadas como CNVs benignos porque se describen en las bases de datos públicas en la población general, por lo que no se consideran como causa de su enfermedad.

**Paciente número 21** (muestra de sangre):

Resultados: Arr 15q13.3 (32011762- 32423858) x1. Intervalo de 412,1 Kb localizado en el cromosoma 15, región q13.3. Este cambio se ha encontrado en una copia, cuando el número normal de copias es 2. En esta región se encuentra el gen Chrna7. Este intervalo es parte de las CNVs benignas identificadas en el control de la población y que se describen en la supresión y la duplicación en la Base de Datos de Detección de Variantes Genómicas (299). En este intervalo también se ha informado duplicación de CNVs de significado benigno en la base de datos ISCA (300).

Conclusiones: El cambio encontrado en el cromosoma 15 (15q13.3 (32011762-32423858) x1), es una variante normal benigna descrita en la población general.





## **DISCUSIÓN**

---

### 6. DISCUSIÓN

En este punto conviene aclarar que sigue extendida entre la comunidad médica la creencia de que cada manifestación de las anomalías linfáticas congénitas es un trastorno primario en sí mismo, habiendo sido estudiadas por separado y en distintas ramas de la Medicina. Sin embargo, la nomenclatura usada es confusa y, en muchos casos, superponible. Esta nomenclatura está basada en las clasificaciones clásicas de las anomalías linfáticas congénitas, que se apoyan en la clínica y, principalmente, en la histología (4) (5) (6).

Ya en 1991, Servelle (50) estudió las diferentes malformaciones linfáticas con afectación digestiva desde el punto de vista fisiopatológico mediante linfografía intestinal y estudio histológico, llegando a la conclusión de que las siguientes entidades eran debidas a una malformación de los vasos linfáticos del intestino delgado: enteropatía pierde-proteínas, quiloperitoneo, quiluria, linfedema con reflujo de linfa, quilotórax, quilopericardio, reflujo de linfa en los vasos linfáticos pulmonares, hipoproteinemia y alergias alimentarias. Sin embargo, dada la dificultad de la técnica de la linfografía y su elevado coste, esta prueba diagnóstica cayó en desuso y, con ello, esta teoría de que no todas las anomalías linfáticas son malformaciones primarias.

Un nuevo sistema de clasificación muy básico fue adoptado por la ISSVA en 1996. Distinguía dos tipos principales de anomalías vasculares: los tumores vasculares (el tipo más común es el hemangioma infantil) y las malformaciones vasculares (301). Este sistema se basaba en la investigación biológica de Mulliken y Glowacki publicado en 1982, que proporcionó las bases para una adecuada identificación de las manchas de nacimiento vasculares (28). Los tumores vasculares se diferenciaron de las malformaciones vasculares en función de su aspecto clínico, sus características radiológicas y patológicas y el comportamiento biológico. El sufijo “oma” significa la proliferación de un tumor y, por lo tanto, las palabras “angioma”, “hemangioma”, “linfangioma” y “linfangiomatosis” son erróneas cuando se usan para las malformaciones vasculares.

Los tumores vasculares crecen por hiperplasia celular (principalmente endotelial): el hemangioma infantil común es en realidad un tumor vascular benigno. En contraste, las

malformaciones vasculares tienen un endotelio en reposo (302) y se consideran defectos localizados de la morfogénesis vascular, probablemente causados por una disfunción en las vías que regulan la embriogénesis y la vasculogénesis. Los tumores vasculares pueden retroceder o persistir en función de su tipo. Las malformaciones vasculares nunca regresan; persisten durante toda la vida. La mayoría de ellas tienen un crecimiento proporcional durante la infancia y algunas empeoran con el tiempo si no se tratan. Diferenciar entre tumores y malformaciones vasculares es esencial, ya que no sólo sus características clínicas, radiológicas y patológicas y su morbilidad son distintas, sino también su manejo es muy diferente.

No ha sido hasta los últimos años que la teoría fisiopatológica anteriormente citada ha empezado a cobrar fuerza. Gracias al estudio de estas malformaciones mediante la RMN, el TAC, la linfangiografía intranodal y la linfangiografía dinámica, expertos mundiales de la materia han acordado en abril de 2014 la nueva clasificación de la ISSVA de las anomalías vasculares (ver tabla 2) (26) (27), aún no muy extendida ni utilizada por la comunidad científica. Según esta clasificación, las ML comunes y el linfedema son trastornos primarios que acumulan linfa. Las ML comunes corresponden a los anteriormente llamados linfangiomas. Son debidos a un mal desarrollo o hipoplasia del sistema linfático. Por el contrario, las ML tipo canal son entidades secundarias a una obstrucción, aplasia o defecto en la evacuación del quilo. Dentro de estas malformaciones tipo canal se encuentran el quilotorax, la ascitis quilosa, la enteropatía pierde proteínas (anteriormente llamada linfangiectasia intestinal), el quilopericardio, la quiluria y algunos linfedemas. Por su parte, la ALG es un trastorno linfático generalizado con afectación visceral, osteolisis y anomalías linfáticas de conducción central. El SGS se caracteriza principalmente por osteolisis y afectación de tejidos blandos adyacentes. Diferenciar entre ML primarias y secundarias es esencial, ya que no sólo sus características clínicas, radiológicas y patológicas y su morbilidad son distintas, sino también su tratamiento.

Siguiendo esta clasificación, la Linfangiectasia Intestinal debe dejar de ser considerada un trastorno primario, ya que es debida a una obstrucción, aplasia o defecto en la evacuación del quilo, formando parte por tanto de las actualmente denominadas ML tipo canal. Más aún, se debe tener en cuenta que puede formar parte de la

sintomatología de un trastorno linfático generalizado, como la ALG, y debería pasar a denominarse Enteropatía Pierde-proteínas en el contexto de una malformación linfática. Estas mismas afirmaciones son aplicables al Quilotórax Primario y a la Ascitis Quilosa Primaria.

Para entender mejor estas afirmaciones, podemos basarnos en las investigaciones de Servelle (50). Demostró mediante linfografía intestinal en 120 pacientes con malformaciones congénitas de los vasos linfáticos del intestino delgado que estas eran secundarias a hipoplasia de la cisterna quili y a anomalías de los ganglios linfáticos mesentéricos (estas últimas demostradas por biopsia y estudio histológico). Como resultado de estas dos anomalías, los linfáticos del intestino delgado no podían drenar de manera normal: por tanto se dilataban y perdían su función valvular, por lo que el quilo podía fluir retrógradamente. Cuando uno de los vasos linfáticos del mesenterio o de la pared intestinal se dilataba en exceso, podía llegar a romperse hacia la cavidad abdominal, dando lugar a ascitis quilosa. Cuando el vaso dilatado en exceso se encontraba en la mucosa intestinal y se rompía hacia la luz intestinal, se producía enteropatía pierde-proteínas. Además, la cisterna quili no sólo recibe el quilo de los vasos linfáticos intestinales sino también de los dos troncos lumbares que drenan linfa de los miembros inferiores, los órganos extraperitoneales (riñón y glándulas suprarrenales), los órganos genitales y la vejiga. Cuando estos troncos lumbares se dilataban y perdían su función valvular, se producía un reflujo de la mezcla de quilo y linfa de la cisterna quili, dando lugar a linfedema, quiluria y quilorrea. Por otra parte, debido a la hipoplasia de la cisterna quili, el quilo absorbido por la mucosa intestinal debía drenar a través de colaterales diafragmáticas, que se podían acabar dilatando y rompiendo a la cavidad pleural, dando lugar a quilotórax. Estas colaterales diafragmáticas ascendían hacia el cuello, entre otras, a través de colaterales alrededor de la tráquea, a los que drenan habitualmente los vasos linfáticos del corazón. Por reflujo, estos últimos vasos linfáticos se podían dilatar y romper dando lugar a quilo-pericardio.

Del mismo modo, en 1975, Freundlinch (246) demostró, mediante linfografía, que el supuesto quilotórax idiopático que padecían dos de sus pacientes era en realidad debido a la existencia de múltiples vasos linfáticos colaterales excesivamente dilatados secundarios a hipoplasia de los ganglios linfáticos en un caso y a una malformación linfática que él llamó “linfangioma” en el otro.

Por tanto, los derrames pleurales con linfa pueden ser secundarios a disrupción de los canales linfáticos intratorácicos a los que drenan las extremidades superiores, la cabeza y el cuello, el tórax y los pulmones, mientras que el quilotórax implica fuga desde el conducto torácico o de sus colaterales. De igual manera, la ascitis no quilosa implica una lesión no intestinal o disrupción de los conductos linfáticos centrales por debajo de la cisterna quili. La ascitis quilosa normalmente se debe a una lesión intestinal o retroperitoneal, pero también puede deberse a fugas de otras localizaciones como resultado de reflujo quiloso (292).

En contraste con todo lo anterior, las ML comunes son trastornos primarios debidos a una anomalía en el desarrollo y proliferación del sistema linfático, que lleva a la acumulación de linfa, y no de quilo. Son malformaciones “secuestradas”, que no están en conexión directa con el sistema linfático, de modo que no suelen crecer y, por tanto, no es una complicación propia de las mismas su ruptura. La clínica asociada de las malformaciones linfáticas comunes mesentéricas, por ejemplo, suele ser dolor abdominal, vólvulo o sangrado.

Por otra parte, la depleción prolongada de quilo, con la consiguiente pérdida de proteínas, lípidos, inmunoglobulinas, linfocitos, vitaminas, electrolitos y agua tiene múltiples consecuencias: desnutrición, inmunodepresión y aumento de infecciones, ferropenia, osteoporosis e hipocalcemia y cambios en la volemia. En cambio, la pérdida de linfa, principalmente formada por agua y electrolitos, produce como consecuencia principal trastornos hidroelectrolíticos. Es, pues, importante conocer el tipo de ML para un manejo adecuado y para prevenir complicaciones.

Dicho esto, debemos especificar que, como se intuye de las conclusiones alcanzadas por Servelle, tanto los linfedemas como las ML pueden ser también secundarios a reflujo por obstrucción, aplasia o defecto en la evacuación del quilo. Este caso es más infrecuente que encontrarlos como malformaciones primarias. Los primeros ocurren cuando, debido a hipoplasia de la cisterna quili y a anomalías de los ganglios linfáticos mesentéricos, se dilatan los troncos linfáticos lumbares y, retrógradamente, los diferentes tributarios de estos vasos, pudiéndose producir así linfedema. Del mismo modo, en esta misma situación de hipoplasia de la cisterna quili y anomalías de los

ganglios linfáticos mesentéricos, los vasos linfáticos del intestino delgado en el mesenterio se dilatan de manera más marcada y aparecen como un quiste quiloso. Este se puede romper al peritoneo dando lugar a ascitis quilosa. Es más, ambos tipos de malformaciones linfáticas (las primarias y las secundarias) pueden coexistir en el mismo paciente. Para diferenciarlas, será necesario realizar un análisis del líquido contenido en la malformación. En base a esto se decidirá su manejo, que será diferente según la fisiopatología que la haya producido.

También siguiendo la clasificación de la ISSVA, es necesario sustituir el término “Linfangiomatosis Generalizada” por “Anomalía Linfática Generalizada”. Como se ha explicado anteriormente, el sufijo “oma” significa proliferación de un tumor. Sin embargo, como bien demostró Meijer-Jorna et al (302), no existe proliferación celular en las malformaciones linfáticas. En el mismo sentido, North (303) aseguró que la presencia de canales linfáticos en el hueso, que es hipertrófica o que muestra la desaparición progresiva del mismo, no se asocia con aumento de los niveles de la renovación celular o actividad osteocítica. Cabe destacar los múltiples patrones clínicos de la ALG: afectación linfática visceral en forma de malformaciones linfáticas comunes (principalmente pleura, bazo, riñón e hígado), osteolisis y/o anomalía linfática de conducción central (principalmente quilotórax, ascitis quilosa y enteropatía pierde-proteínas). Así, los órganos con malformaciones linfáticas primarias son sobre todo la pleura, el bazo, el riñón, el hígado y el hueso y los órganos que de manera secundaria están afectados por una malformación linfática tipo canal son el intestino, el corazón, los genitales y el pulmón. Por tanto, del mismo modo, “ALG con afectación torácica” parece un término mucho más apropiado que “Linfangiomatosis Pulmonar Difusa”.

En nuestro estudio, analizando a todos los pacientes diagnosticados o seguidos en nuestro Hospital con afectación linfática intestinal, lo primero que nos llamó la atención fueron los diversos diagnósticos que tenían los pacientes. Incluso encontramos varios casos de pacientes que, con la misma clínica, tenían diferentes diagnósticos. Tal es el caso de los pacientes número 7, 10 y 12. Con la misma clínica de enteropatía pierde-proteínas, derrames quilosos y malformación linfática, el paciente número 7 estaba diagnosticado de LIP, derrames quilosos y malformación linfática como diagnósticos primarios e independientes y los pacientes 10 y 12 como linfangiomatosis generalizada. De hecho, estos dos últimos pacientes habían sido inicialmente diagnosticados de LIP y

se había cambiado el diagnóstico al ir avanzando la sintomatología evolutivamente. Del mismo modo, tenían diagnósticos distintos los pacientes 6, 8 y 11 a pesar de manifestar la misma clínica. Los tres presentaban enteropatía pierde-proteínas y malformaciones linfáticas, pero los pacientes 6 y 8 estaban diagnosticados de LIP y malformación linfática como diagnósticos primarios e independientes y el número 11, de linfangiomatosis generalizada. Al igual que los pacientes 10 y 12, el paciente número 11 había sido inicialmente diagnosticado de LIP y evolutivamente se cambió este diagnóstico por el de linfangiomatosis. Esta misma confusión entre términos se puede observar en el diagnóstico de los pacientes número 17, 19, 20 y 21, que inicialmente fueron clasificados de Síndrome de Gorham y que evolutivamente o se cambió el diagnóstico por el de linfangiomatosis.

Por tanto, nuestra muestra es un claro ejemplo de la confusión que supone la nomenclatura usada hasta la actualidad y la necesidad de adoptar una nomenclatura basada en una clasificación más entendible y clara desde el punto de vista del médico clínico. Nosotros, basándonos en la clasificación de la ISSVA 2014, hemos dividido los pacientes de acuerdo a la afectación fisiopatológica que presentaban y de este modo, como veremos más adelante, hemos encontrado grupos homogéneos en cuanto a clínica, pruebas diagnósticas y tratamientos se refiere. El primer grupo, formado por pacientes con anomalías linfáticas de conducción central, corresponde a las ML tipo canal de la clasificación de la ISSVA 2014. Como vemos, todos los pacientes en este grupo presentan enteropatía pierde proteínas y/o derrames quilosos, sin otras ML ni osteolisis. Tanto el segundo grupo, formado por pacientes con anomalías de conducción central y anomalías linfáticas viscerales, como el tercero, formado por pacientes con lo anterior más osteolisis, corresponden a la Anomalía Linfática Generalizada de la clasificación de la ISSVA 2014. Como vemos, todos los pacientes presentan enteropatía pierde proteínas y/o derrames quilosos y malformaciones linfáticas comunes y/o linfedema. En el tercer grupo, además de lo anterior, los pacientes presentan osteolisis. La tasa de afectación ósea en nuestra muestra (44%) es similar a la publicada por Álvarez et al (39%) (191), aunque inferior al 75% de la revisión de Gilsanz et al (23). Al ser una enfermedad dinámica, esta diferencia quizá sea debida al momento evolutivo en el que se han estudiado los pacientes, ya que no podemos descartar que algunos de nuestros pacientes que actualmente no presentan osteolisis la presenten en un futuro.



Como se ha expuesto en los resultados, al comparar los pacientes con ML tipo canal (grupo 1) con los pacientes con ALG (grupo 2 y 3), se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de ML extraintestinales, infecciones y el tratamiento empleado distinto a dieta y suplementos vitamínicos a favor del grupo de pacientes con ALG y en diarrea, esteatorrea, elevación de  $\alpha_1$ -antitripsina, resultado anormal de la endoscopia y estabilidad a favor de los pacientes con ML tipo canal. Es lógica la diferencia encontrada en la primera variable, ML extraintestinales, ya que es una de las características distintivas indispensables para diferenciar pacientes con ML tipo canal de aquellos con ALG, que además de las anomalías de conducción central tienen afectación visceral y/u osteolisis. La mayor susceptibilidad a las infecciones encontrada en los pacientes con ALG se explicaría no sólo por la inmunodeficiencia secundaria producida por la pérdida de quilo presente en ambos grupos, sino porque estos últimos son pacientes más graves, con más complicaciones y con tratamientos más agresivos. Está descrita en la literatura que la afectación pulmonar en la ALG puede conllevar a neumonías recurrentes, como ocurre en algunos de nuestros pacientes. A mayor afectación linfática, como es el caso de la ALG respecto a las ML tipo canal, cabe esperar mayor gravedad y, por tanto, que los pacientes requieran tratamientos más agresivos. Del mismo modo se podría explicar la mayor estabilidad una vez instaurado el tratamiento de los pacientes con ML tipo canal. La estabilidad se ha entendido como la no necesidad de ingreso en los últimos 2 años, ya que la persistencia de alteraciones analíticas relacionadas con la pérdida de quilo no indica una ineficacia del tratamiento (304). En nuestra muestra, a pesar de la afectación linfática intestinal detectada en todos los pacientes, hay una mayor proporción de manifestación clínica en forma de enteropatía pierde-proteínas en los pacientes con ML tipo canal que en los pacientes con ALG. Esto explica las diferencias estadísticamente significativas encontradas en las variables diarrea, esteatorrea,  $\alpha_1$ -antitripsina y resultado anormal de la endoscopia. Sin embargo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la presencia de ascitis quilosa, otra manifestación clínica de la afectación linfática intestinal, como se ha explicado anteriormente. Creemos que esta diferencia encontrada se debe al enfoque de nuestro estudio, ya que, al querer profundizar en la erróneamente llamada Linfangiectasia Intestinal Primaria, nos hemos centrado en pacientes con ML tipo canal con clínica abdominal, sin haber incluido a todos los pacientes con ML tipo canal (es decir, los que tienen quilotorax, quiluria o quilorrea aislados). En nuestra opinión, si el enfoque hubiese sido comparar a los pacientes con

ML tipo canal con los pacientes con ALG con cualquier manifestación en ambos casos, muy probablemente no se encontrasen diferencias estadísticas en las manifestaciones clínicas, ya que creemos que no hay relación entre la gravedad de la afectación linfática y la clínica.

Pese a la tendencia a la hipocalcemia descrita en la mayoría de nuestros pacientes, tan sólo uno presentó tetania. La baja incidencia de esta complicación está descrita en la literatura (31) (49) y se explica porque la hipocalcemia hallada es a expensas del calcio ligado a las proteínas, conservándose valores habitualmente normales de calcio iónico.

Dos de nuestros pacientes presentaron trombos, uno de ellos debido probablemente a cateterización prolongada, sin encontrarse causa en el otro paciente. Estos hallazgos apoyarían la teoría que implica la permeabilidad vascular alterada en la etiopatogenia de las anomalías vasculares (47) (150) (151) (207).

Por otra parte, tres de nuestros pacientes presentaron coagulopatía en forma de sangrados recurrentes. Uno de ellos es el paciente número 5, con Síndrome de Noonan, donde está bien estudiada su asociación con coagulopatía y sangrados recurrentes (305) (306). Sin embargo, la combinación en los otros dos pacientes, número 14 y 19, de coagulopatía, sangrados recurrentes y derrames quilosos nos hace plantearnos si estos pacientes podrían presentar en realidad la entidad recientemente descrita, la linfangiomatosis kaposiforme. Sería necesario, entre otras cosas, revisar la histología de estos pacientes para llegar a tal conclusión.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de la sintomatología y la edad de diagnóstico, quizá debido al escaso tamaño muestral. Sin embargo, cabe recordar que las anomalías linfáticas son congénitas. La situación de que no todos los pacientes presenten clínica desde los primeros años de vida se podría explicar por el hecho de que las malformaciones linfáticas tienen un crecimiento proporcional durante la infancia, pudiendo empeorar con el tiempo si no se tratan.

Como ocurre en los paciente número 10, 13 y 20, la afectación pulmonar en la GLA puede conducir a patología obstructiva y/o restrictiva, registrándose dichos patrones en las pruebas funcionales.

En cuanto al diagnóstico, tradicionalmente se ha considerado la biopsia y el estudio histológico como las pruebas patrón de oro de las distintas entidades linfáticas. Sin embargo, en la práctica diaria se ha visto que las clasificaciones histológicas pueden llegar a ser confusas por la amplia variedad morfológica de las lesiones y pueden ser de difícil aplicación por la superposición de los distintos trastornos vasculares. Tal es el caso, por ejemplo, de la linfangiomatosis generalizada, que se superpone y confunde con otras anomalías generalizadas principalmente vasculares, como la fibromatosis generalizada, la linfangioleiomiomatosis y la hemangiomatosis difusa (4). Cada vez son más los autores que abogan por que el diagnóstico de las anomalías linfáticas congénitas no sólo debería estar basado en las características histológicas, sino también en las particularidades clínicas y radiológicas (22) (211) (301). De hecho, la nueva clasificación de la ISSVA 2014 se basa en todas ellas.

En nuestro estudio, de los 9 pacientes a los que se realizó biopsia de lesiones extraintestinales, la histología fue diagnóstica con la primera muestra en sólo el 44% de ellas, aumentando la capacidad diagnóstica al 67 % con una segunda biopsia. Cabe resaltar que en un 22% la histología sólo sirvió para confirmar el diagnóstico al revisar la muestra una vez ya orientado el caso mediante la evolución clínica y las pruebas de imagen y que incluso en un 11% la biopsia no fue concluyente. Estamos, pues, de acuerdo con que es necesario para el diagnóstico de las anomalías linfáticas basarse en las características clínicas y radiológicas de las lesiones, no siendo suficiente, ni necesaria en muchos casos, la histología.

Es más, recientes publicaciones afirman que la evaluación clínica y las pruebas de imagen deben ser la primera herramienta diagnóstica en las malformaciones linfáticas. Autores como Paltiel et al (307) y Nesbit et al (308) han afirmado que las pruebas de imagen (RMN, ecografía, TAC, angiografía y linfogammagrafía) pueden proporcionar información crucial para diferenciar el tipo de malformación vascular: arterial, venosa, linfática o mixta. Kreindell et al (309) han descrito claros patrones en la imagen obtenida por TAC y/o RMN con contraste en 41 pacientes con anomalías linfáticas de conducción central. En este mismo sentido, Lala et al (22) han reclasificado 51 pacientes con anomalía linfática con afectación ósea en ALG o SGS según las características radiológicas. Más aún, Lillis et al (310) han publicado un estudio en 37

pacientes con acumulación anormal de linfa o quilo en el que, mediante linfografía dinámica, consiguen diferenciar si la patología es debida a fugas de los linfáticos debido a un conducto dañado o a reflujo linfático o quiloso, enfocando consecuentemente el manejo terapéutico. Este reflujo puede deberse a displasia, malformación u obstrucción de los vasos linfáticos con la consiguiente aparición de colaterales. De este modo, cada vez son más los autores que desplazan la histología a un segundo nivel diagnóstico, llegando a afirmar que la biopsia puede llegar a ser innecesaria e incluso iatrogénica, como por ejemplo en el SGS o en la ALG, donde las biopsias costales pueden conducir a derrames pleurales crónicos (303) (292).

Los hallazgos que hemos descrito en las pruebas de imagen mediante RMN realizados en nuestros pacientes son consistentes con los resultados expuestos por Kreindell et al (309). En nuestro estudio, se encontró afectación cutánea en 2 pacientes, ósea en 7, torácica en 13 y abdominal en todos. 14 pacientes presentaron afectación tanto de la región torácica como de la abdominal y 7 presentaron afectación de una única región. Estamos, pues, de acuerdo con la afirmación de Kreindell et al de que la valoración clínica y la imagen de las anomalías linfáticas de conducción central son la primera herramienta diagnóstica en estas malformaciones.

En cuanto al caso concreto de la linfangiectasia intestinal, como hemos visto en la introducción, históricamente se han considerado la endoscopia y la biopsia como las pruebas patrón de oro para su diagnóstico. Ya se ha hablado de que, debido al carácter parcheado de esta anomalía, en ocasiones no se encuentran alteraciones en estas pruebas y se tienen que repetir o incluso recurrir a la enteroendoscopia o la laparotomía exploradora, con las dificultades derivadas, como la nueva necesidad de sedación en casi todos los casos, la falta de disponibilidad de enteroscopia en la mayoría de los centros o la excesiva agresividad de la laparoscopia. En nuestro estudio, tenemos 11 pacientes diagnosticados de linfangiectasia intestinal. De ellos, a 2 se les realizó hasta 3 endoscopias con múltiples biopsias para lograr el diagnóstico. Más aún, en una de nuestros pacientes fue necesario realizar una laparotomía exploradora para confirmar el diagnóstico. Creemos que el diagnóstico podría haberse asumido en algunos de los pacientes en los que había clínica compatible de diarrea, derrames quilosos u otras malformaciones linfáticas, pérdida proteica en heces y/o afectación intestinal mediante RMN o TAC. Esto podría ser aplicable a los pacientes con enteropatía pierde-proteínas

en el contexto de ALG. El engrosamiento de la pared abdominal observado mediante RMN o TAC, de manera difusa o focal, no es un signo específico, pues se puede encontrar también en infecciones, enteritis inflamatorias o neoplásicas, enfermedad celiaca y linfomas. Sin embargo, la coexistencia con derrames quilosos y la presencia de linfáticos dilatados debe orientar hacia afectación linfática intestinal (311). De este modo, estamos de acuerdo con la opinión de algunos autores de que la histología debe ser relegada a un segundo nivel diagnóstico en estos casos. Sin embargo, creemos que sigue siendo necesaria en los casos en los que la diarrea sea la única manifestación clínica, ya que la elevación de la alfa<sub>1</sub>-antitripsina sólo implica pérdida proteica en heces, sin orientar a su etiología, y el engrosamiento de la pared intestinal es un dato sensible pero no patognomónico de la afectación linfática intestinal.

También nos gustaría resaltar la nula capacidad de la endoscopia para visualizar las dilataciones linfáticas de los vasos intestinales a nivel más proximal, es decir, a nivel seroso, muscular o mesentérico; tan sólo pudiendo detectar las dilataciones linfáticas a nivel mucoso. Tal es el caso de nuestros pacientes sin clínica de enteropatía pierde-proteínas con ascitis quilosa y/o con engrosamiento de las asas intestinales detectado mediante RMN. La endoscopia es, por tanto, incapaz de detectar todos los casos de linfangiectasia intestinal, pudiendo sólo detectar aquellos casos en los que hay afectación de la mucosa del intestino.

Por otra parte, queremos abogar por la necesidad de volver a incorporar las pruebas de imagen del sistema linfático en el estudio de sus anomalías, en particular de la linfangiografía intranodal y la dinámica, pues la linfogammagrafía, aunque de más fácil realización, es menos específica y precisa (312). Tradicionalmente, las pruebas de imagen del sistema linfático se subdividen en las técnicas que visualizan los vasos linfáticos de la extremidad y las que se dirigen a los conductos centrales, incluyendo el conducto torácico y la cisterna quili. Múltiples técnicas se han descrito para la obtención de imágenes de los vasos linfáticos de las extremidades, incluyendo la linfogammagrafía pedal intradérmica, la linfografía pedal intradérmica y, más recientemente, la linfangiografía dinámica intradérmica mediante resonancia (313) (314). Estos métodos son un buen medio de visualización de los vasos linfáticos de las extremidades, pero no proporcionan una evaluación suficiente de los conductos centrales debido a la dilución del material de contraste, la contaminación venosa, la

prolongada duración de la prueba y el insuficiente detalle anatómico debido a las estructuras superpuestas. La resonancia magnética ponderada en secuencias T2 también tiene algunas limitaciones para la visualización de los conductos centrales, como son la falta de información dinámica como el reflujo o de visualización adecuada de colaterales y la presencia de artefactos relacionados con la respiración, el peristaltismo y las contracciones cardíacas (315). Es por ello que cada vez hay más publicaciones que defienden la utilidad de la linfografía intranodal (245) y, en especial, de la linfangiografía dinámica (310) (315) como técnicas para proporcionar información crucial en las anomalías linfáticas de conducción central. Los autores defienden que estas técnicas pueden identificar retraso o no opacificación de los conductos proximales, reflujo quiloso, una fuga focal por un conducto dañado o anomalías en la porción terminal del conducto torácico, información crucial ya que los posibles tratamientos son muy diferentes. La linfangiografía dinámica se diferencia de la linfografía intranodal en que el contraste inyectado, guiado mediante ecografía, en los ganglios linfáticos inguinales está basado en gadolinio (habitualmente dimeglumina) y en que las imágenes seriadas son obtenidas mediante RMN, en vez de con rayos X. Por otra parte, la linfografía dinámica salva las limitaciones de la linfografía convencional: proporciona imágenes de tres dimensiones con más información de las estructuras anatómicas adyacentes, mayor contraste e información dinámica sin los riesgos potenciales de las radiaciones ionizantes. La técnica de la linfografía dinámica debe ser realizada con una unidad de resonancia magnética de 1,5 T (315) o de 3 T (312) (313), bajo anestesia general. Se pueden usar la secuencia tridimensional potenciada en T2 (310) (312) (314) o la 3D THRIVE (315), secuencia tridimensional dinámica de alta resolución potenciada en T1 con excitación volumétrica. Para esta última, suele ser necesaria la intubación del paciente, pues requiere apneas de 20-30 segundos. Para su realización, se deben clampar los drenajes pericárdicos o pleurales que tenga el paciente. Se inyecta el contraste de dimeglumina a razón de 0.1 mmol/kg en la médula de los ganglios inguinales bilaterales guiados mediante ecografía con un catéter angiográfico de 20-22 G. Krishnamurthy et al (315) recomiendan la dilución del contraste con una parte de contraste y dos o más de suero salino en pacientes más pequeños y con una parte de contraste y una de salino en los más mayores para reducir el efecto del secuestro del gadolinio durante el primer paso de la inyección. El total de volumen inyectado en cada ganglio oscila entre 5 y 10 ml. Según el contraste se inyecta, se realizan imágenes cada 1-2 minutos hasta que se observa el paso del mismo del conducto torácico a su

confluencia con la vena yugular interna izquierda y la subclavia. Si se detecta obstrucción o reflujo quilolinfático, las imágenes deben realizarse cada 30-60 segundos para estudiar las vías colaterales y la extensión y distribución del reflujo.

En nuestro estudio, hemos realizado linfogammagrafía intradérmica en todos los pacientes. Se detectó ausencia de ganglios linfáticos con importante remanso linfático en la/s extremidad/es de todos aquellos pacientes con diagnóstico clínico de linfedema excepto en uno en el que fue descartada que la hipertrofia de su miembro superior derecho fuese de causa linfática. En 8 pacientes (38%) se detectó obstrucción linfática, manifestada como presencia de circulación colateral, no progresión del radiotrazador, reflujo del mismo o fuga linfática. Además, se realizó linfografía intranodal en otros 8 pacientes bajo la indicación de derrames quilosos de difícil control. En 6 de ellos se identificó obstrucción linfática, en 2 de los cuales ya se había objetivado mediante la linfogammagrafía, por lo que, en total, se identificaron 12 pacientes con obstrucción linfática (57%). Creemos que, aunque no se haya podido identificar en todos los casos, la obstrucción linfática es la causa de todas las manifestaciones clínicas de las anomalías linfáticas de conducción central, es decir, en nuestra muestra, de la enteropatía pierde-proteínas, de la ascitis quilosa y del engrosamiento de las asas intestinales detectado por RMN. Estamos totalmente de acuerdo con la clasificación actual de la ISSVA y con todos aquellos autores que defienden que estas anomalías no son trastornos primarios, sino secundarios a un trastorno en la evacuación del quilo.

Un ejemplo de que no siempre se consigue demostrar mediante linfografía intranodal, y mucho menos mediante linfogammagrafía intradérmica, que las manifestaciones clínicas de las anomalías linfáticas de conducción central son debidas a un trastorno primario en la evacuación del quilo es nuestra paciente número 20. En ella, ni la linfogammagrafía ni la linfografía objetivaron obstrucción del conducto torácico como causa del quilotórax recurrente de difícil control que padecía. A pesar de ello, se decidió realizar, embolización percutánea del conducto torácico (no efectiva) y, posteriormente, ligadura quirúrgica del mismo, con resolución del quilotórax recurrente. Este resultado exitoso confirma la obstrucción del conducto torácico y la presencia de colaterales linfáticos como causa de su quilotórax. Posiblemente se hubiese podido precisar más la fisiopatología de la anomalía mediante una linfografía dinámica mediante resonancia, ya que, como se ha explicado anteriormente, al proporcionar imágenes en 3 dimensiones

de manera dinámica es más precisa. Creemos, pues, que es conveniente la implantación de esta técnica en nuestro Hospital, ya que se está valorando que es la técnica más precisa y adecuada para el diagnóstico y para orientar el tratamiento de las anomalías linfáticas de conducción central en la actualidad y nuestro Hospital, como centro de referencia de las anomalías linfáticas en España, debería realizarla.

Por otra parte, queremos poner de manifiesto la necesaria colaboración multidisciplinar en el estudio de los pacientes con anomalías vasculares para mejorar el seguimiento clínico y los resultados terapéuticos. En nuestra experiencia, los pacientes evaluados de manera multidisciplinar siguen un curso clínico con menor morbilidad, menor repetición de pruebas y mayor eficacia terapéutica. Además, somos partidarios de que estos pacientes deben ser remitidos a centros de referencia con unidades especializadas en trastornos linfáticos, pues, al ser trastornos tan poco prevalentes, es difícil encontrar profesionales con suficiente experiencia en ellos fuera de estos centros. Tal es el caso de la paciente número 18, que fue inicialmente diagnosticada de linfoma en otro centro y que, al ser remitida al nuestro para iniciar tratamiento, se reevaluó el caso siendo finalmente diagnosticada de ALG y tratada consecuentemente.

En todas las anomalías linfáticas complejas es fundamental el tratamiento conservador, debiéndose considerar otros tratamientos según el impacto clínico de la lesión. Para la clínica pulmonar, pueden mejorar los síntomas y facilitar la recuperación la broncodilatación agresiva, los corticoides y la fisioterapia respiratoria. En la clínica intestinal es esencial mantener una dieta baja en grasa suplementada con MCT.

El tratamiento quirúrgico de las anomalías linfáticas de conducción central varía según el mecanismo de la disfunción linfática y la localización de las complicaciones activas (292). Desgraciadamente, para la mayoría de los niños con linfáticos dilatados, dismotilidad y reflujo, los tratamientos intervencionistas y quirúrgicos son sobre todo paliativos. Procedimientos como la paracentesis, toracocentesis, pleurodesis o la escleroterapia van en primer lugar dirigidos a aliviar los síntomas y a controlar localmente la anomalía. Para los síntomas relacionados con reflujo de quilo o linfa, se puede realizar diversión del fluido mediante embolización o resección quirúrgica, aunque la recurrencia o el redireccionamiento del líquido son inevitables. Si la linfangiografía muestra disfunción del conducto torácico y dificultad para drenar en el



sistema venoso, se puede realizar reconstrucción quirúrgica de la porción terminal del conducto torácico y reanastomosis a una vena valvulada del cuello, como la vena yugular externa. La derivación de la ascitis a la circulación venosa (por ejemplo con la derivación de Denver) es temporal y no suele recomendarse ya que la derivación se suele acabar obstruyendo, lo que puede conducir a una bacteriemia/septicemia. Si se ha localizado el lugar de la fuga, se puede proceder a la ligadura percutánea o quirúrgica de dicho canal/canales o a la embolización del conducto torácico. Las fugas linfáticas cutáneas se pueden tratar con éxito, al menos temporalmente, con escleroterapia o ablación con láser de CO<sub>2</sub>, mejorando el dolor localizado y las infecciones recurrentes.

Las malformaciones linfáticas comunes, responsables de la afectación visceral de la ALG, pueden no requerir tratamiento si no causan un impacto clínico negativo en el paciente. Si precisan tratamiento, las dos opciones disponibles son la cirugía y la escleroterapia percutánea. La resección quirúrgica en algunos casos puede no tener éxito debido a la dificultad de diferenciar y separar el tejido linfático afectado del tejido normal, asociando, por tanto, alto riesgo de recurrencia (33). Además, anatómicamente, las lesiones complicadas pueden ser completamente imposibles de resecar sin dañar las estructuras adyacentes. Las ML macroquísticas responden extremadamente bien a la escleroterapia, sin embargo, las lesiones microquísticas son más difíciles de erradicar mediante esta técnica. Se han usado una amplia variedad de agentes en este procedimiento, como etanol, OK432, doxiciclina, sulfato de tetradecilo sódico (STS), beomicina y ácido cítrico. En la actualidad, la doxiciclina y el STS son probablemente los dos agentes más ampliamente usados (316). Se debe acceder a las lesiones de forma percutánea y drenar el máximo de líquido posible para minimizar la dilución del agente esclerosante inyectado.

El tratamiento médico sistémico de las anomalías linfáticas complejas está evolucionando rápidamente. Recientemente se ha publicado un estudio piloto abierto en el que se ha descrito cierta respuesta clínica al sildenafil en las malformaciones linfáticas macroquísticas (317). Sin embargo, debido a la variable historia natural de las malformaciones linfáticas, que incluye la reducción espontánea de volumen, la eficacia del sildenafil permanece en duda actualmente. Por otra parte, el uso del propranolol se ha descrito que puede mejorar los derrames pleurales, las fugas linfáticas de la mucosa y las malformaciones linfáticas en un pequeño número de series de casos (318) (319)

(320), aunque también se han publicado casos de resistencia al propranolol (321) (322). Se desconoce si los efectos proporcionados por este tratamiento son duraderos. También se ha publicado un caso con buena respuesta a bevacizumab, un anticuerpo monoclonal antiVEGF humanizado (323). Además, basándose en datos preclínicos y clínicos que apoyan la función reguladora esencial de la señalización PI3K/Akt/mTOR en el crecimiento y la organización vascular, se ha sugerido que la inhibición de esta vía podría ser una diana terapéutica para pacientes con anomalías vasculares complicadas. De este modo, se ha descrito que el uso de sirolimus, un inhibidor mTOR, mejora los derrames pleurales y el tamaño de las masas mediastínicas (324) (325) (326). Los resultados preliminares de un ensayo clínico en fase 2 de este fármaco en el tratamiento de las anomalías vasculares complicadas se expusieron en la 20ª Conferencia de la ISSVA 2014 (327), pendientes aún de publicación. En lo referente a las anomalías linfáticas, se incluyeron 25 pacientes de este tipo en el estudio y se demostró respuesta clínica parcial en la ALG, el SGS y las ML comunes. Sin embargo, no se objetivó actividad clínica en las anomalías de conducción central.

En nuestra muestra, 4 de los 5 pacientes con ML tipo canal fueron bien controlados con tratamiento conservador (dieta y suplementos vitamínicos). El resto de pacientes recibieron, además de lo anterior, otros tratamientos: sirolimus (8 pacientes), octreótido (6), propranolol (4), interferon- $\alpha$  pegilado (4), corticoides (3), ácido tranexámico (2), azatioprina (1), sildenafilo (1), talidomida (1), vincristina (1), bevacizumab (1) y ácido zoledrónico (1). Los tratamientos quirúrgicos realizados fueron: extirpación total o parcial de malformación linfática (6 pacientes), hidrocelectomía (2), pleurodesis química (2), pleurectomía (1) liposucción de linfedema de extremidad (1), embolización percutánea de conducto torácico (1), ligadura de conducto torácico por laparoscopia (1), escleroterapia de las ML con OK-432 (1) y cirugía ortopédica (1). Al final del seguimiento, 11 pacientes se han estabilizado, entendiéndose dicha estabilización como no haber requerido ingreso en los últimos 2 años. Sin embargo, cabe destacar que a los paciente número 10, 12 y 14 se les acababa de instaurar el tratamiento con sirolimus y que a la paciente número 21 se le acababa de realizar la ligadura del conducto torácico al final del seguimiento, sin poder evaluar, por tanto, la eficacia de estos tratamientos. Todos los pacientes permanecían vivos al final del seguimiento, excepto el número 15 que falleció a los meses del diagnóstico por insuficiencia respiratoria secundaria a quilotórax. Se podría describir eficacia del tratamiento con

sirolimus en los pacientes 21, usado de manera aislada, y en el paciente 14, usado en combinación con bevacizumab y propranolol. En ambos casos, debido a la estabilidad actual de los pacientes, se está procediendo a la disminución progresiva de la dosis.

En nuestra serie, concordante con lo descrito en la literatura, hemos podido observar que el linfedema crónico no corregido conducía a infecciones recurrentes. Algunos de nuestros pacientes con osteolisis presentaron varias fracturas patológicas. Los quistes esplénicos no se asociaron a complicaciones. La afectación pulmonar conllevaba a neumonías recurrentes y patología obstructiva.

Creemos, pues, que a pesar de los avances en el campo del diagnóstico, aún no se ha encontrado una terapia óptima para los pacientes con estas condiciones tan complejas. Por tanto, son necesarios más estudios clínicos y una mejor comprensión de las combinaciones de los múltiples tratamientos y procedimientos para conseguir terapias más específicas y eficaces.

Recientemente, Brouillard et al (55) han publicado un conjunto de genes implicados en las distintas anomalías linfáticas. En nuestra experiencia, no hemos encontrado alteraciones genéticas que fuesen las causantes de las malformaciones linfáticas en los tres pacientes en los que hemos realizado estudio genético mediante la técnica de aCGH microarray. Estos tres pacientes forman parte del estudio que está siendo llevado a cabo en nuestro Hospital por los Doctores López-Gutiérrez, Lapunzina y Martínez González, titulado “Análisis genético y genómico en pacientes afectados de Síndrome de Gorham-Stout y Anomalía Linfática Generalizada”. Este estudio está aún, como hemos indicado, en desarrollo.

Queremos destacar, por su posible relevancia en nuestra serie, el gen HGF descrito por Brouillard et al (55) en la combinación fenotípica linfedema-linfangiectasia. En nuestra muestra, dos pacientes son hermanos; uno de ellos clínicamente presenta linfedema de extremidad y genital y enteropatía pierde-proteínas y el otro linfedema de extremidad, hidrocele, malformación linfática cervico-torácica y ascitis quilosa. Aunque no lo hemos estudiado, cabe pensar que ambos pacientes comparten una anomalía genética como causa de sus anomalías linfáticas. Por otra parte, también se está estudiando las mutaciones en el gen PIK3 (328) (329), en especial en la subunidad catalítica PIK3CA,

observando la asociación entre síndromes de sobrecrecimiento y malformaciones linfáticas, como el síndrome de CLOVES (55) o las malformaciones linfáticas macroquísticas aisladas (330). Esta línea de investigación va en concordancia con el uso de sirolimus en el tratamiento de las anomalías linfáticas, al ser el sirolimus, como se ha explicado anteriormente, un inhibidor mTor que inhibe esta vía, disminuyendo la proliferación celular. Aunque no lo hemos estudiado, sería posible que nuestro paciente número 1, con hipertrofia del miembro superior derecho y ML tipo canal, presentase una alteración a nivel del citado gen. Por último destacar que uno de nuestros pacientes presentaba, además de su ML tipo canal con clínica de enteropatía pierde-proteínas, síndrome de Noonan, asociación ya descrita en la literatura (33).

La principal limitación de nuestro estudio está marcada por la rareza de las anomalías linfáticas complejas, lo que ha resultado en un pequeño tamaño muestral y la incapacidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas en más variables. Esto ha sido así a pesar de que nuestro hospital es uno de los centros de referencia de la ALG y SGS en España. Esta limitación también la encontramos en la literatura, donde sobre todo se encuencan series de casos aislados. Otra limitación que nos hemos encontrado es que no ha sido posible recuperar las historias de 5 pacientes fallecidos con afectación linfática intestinal por haber pasado varias décadas desde su fallecimiento. Debido a esto, no hemos podido indagar sobre el pronóstico vital de las anomalías linfáticas descritas, dado que no conocemos la causa de la muerte de estos pacientes. Por último, tenemos las limitaciones derivadas del diseño del estudio, descriptivo, de tal modo que sólo se pueden describir asociaciones, pero no relaciones reales ni causales, ni describir la incidencia real de la enfermedad, entre otras. Pese a estas limitaciones, hemos conseguido analizar los trastornos centrales de conducción linfática, evaluando su repercusión sobre el aparato digestivo y reclasificar el tipo de afectación linfática abdominal en función del trastorno linfático primario según la clasificación de la ISSVA 2014. Hemos llevado a cabo también una revisión exhaustiva de la literatura, corrigiendo los autores y fechas de las descripciones históricas de las enfermedades linfáticas. Además, hemos actualizado los conocimientos sobre los métodos diagnósticos en estas anomalías y los hemos aplicado sobre los pacientes. Por último, hemos indagado sobre la eficacia de dianas terapéuticas recientes descritas en anti-linfangiogénesis y su eventual beneficio en este tipo de pacientes. Por último, y como una de las principales aportaciones de esta tesis, hemos demostrado que la

## DISCUSIÓN

---

Linfangiectasia Intestinal no es en realidad una entidad aislada, sino una parte dentro del espectro clínico de la obstrucción del conducto torácico.

## **CONCLUSIONES**

---

## 7. CONCLUSIONES

1. En la revisión histórica hemos constatado que la literatura sistemáticamente atribuye a Rodenberg la primera descripción de la linfangiomatosis y esto no es cierto, ya que su diagnóstico a la malformación que presentaba su paciente fue de ránula y en ningún caso de linfangiomatosis (184). La primera descripción de la enfermedad, por tanto, es de Milligan et al en 1926 (185) y la primera con afectación ósea es de Harris et al en 1950 (186).
2. Es necesario adoptar una nueva clasificación y nomenclatura en el estudio de las anomalías linfáticas, basada fundamentalmente en sus características clínicas, radiológicas, histológicas y fisiopatológicas, para disminuir la actual confusión en la terminología y conseguir un mayor avance en su comprensión y manejo.
3. La clasificación presentada en Abril 2014 por la ISSVA reúne los requisitos anteriormente citados y, por tanto, deben adecuarse los diagnósticos de los pacientes según la misma. Términos como “Linfangiectasia Intestinal” y “Linfangiomatosis” han sido sustituidos en la clasificación actual de la ISSVA y, por tanto, están llamados a ser sustituidos en nuestra práctica diaria en base al mejor conocimiento fisiopatológico de las anomalías linfáticas.
4. De acuerdo al estudio realizado en nuestro grupo de pacientes, podemos afirmar que la linfangiectasia intestinal no es una entidad per sé, sino un síntoma o consecuencia de una obstrucción del conducto torácico que produce reflujo quiloso a los linfáticos intestinales, que se rompen y vierten su contenido a la luz intestinal. Esta misma fisiopatología de obstrucción del conducto torácico con reflujo quiloso produce otras manifestaciones, erróneamente consideradas como primarias históricamente: cuando el reflujo se produce hacia los linfáticos pericárdicos, tiene lugar quilopericardio; cuando es hacia los torácicos, quilotórax y cuando es hacia los intestinales pero con ruptura hacia la cavidad abdominal, ascitis quilosa.

5. Consideramos, por tanto, más apropiado, de acuerdo al estudio de nuestra tesis y a la clasificación actual de la ISSVA, denominar a la Linfangiectasia Intestinal Primaria como Enteropatía Pierde Proteínas en el contexto de una malformación linfática tipo canal o en el de una anomalía linfática generalizada abdominal. Del mismo modo, la Linfangiomatosis debería denominarse Anomalía Linfática Generalizada.
6. Es necesaria la colaboración multidisciplinar en el estudio de los pacientes con anomalías vasculares para mejorar el seguimiento clínico y los resultados terapéuticos. En nuestra experiencia, los pacientes evaluados de manera multidisciplinar siguen un curso clínico con menor morbilidad, menor repetición de pruebas y mayor eficacia terapéutica. El paciente con linfangiectasia intestinal no debería ser atendido exclusivamente en un Servicio de Gastroenterología Pediátrica sino en una Unidad de Trastornos Linfáticos, multidisciplinar, donde el gastroenterólogo pediátrico tendría un papel principal.
7. La primera línea en el diagnóstico de las anomalías linfáticas debe ser la clínica y las pruebas de imagen. Actualmente es posible diferenciar el tipo de malformación vascular mediante la RMN, el TAC y la ecografía, se pueden observar patrones radiológicos característicos de las distintas anomalías linfáticas y además se puede estudiar el mecanismo fisiopatológico de las anomalías linfáticas de conducción central mediante la RMN potenciada en T2, la linfografía intranodal y la linfografía dinámica. La histología queda relegada a un segundo plano, estando incluso contraindicada en algunos casos.
8. En el caso concreto de la linfangiectasia intestinal, creemos que la histología debe ser relegada a un segundo nivel diagnóstico en los casos en los que haya clínica compatible de diarrea, derrames quilosos u otras malformaciones linfáticas, se objetive pérdida proteica en heces y/o se demuestre afectación intestinal mediante RMN o TAC o linfografía. Esto podría ser aplicable a los pacientes con linfangiectasia intestinal en el contexto de ALG. Sin embargo, creemos que sigue siendo necesaria en los casos en los que la diarrea sea la única manifestación clínica, ya que la elevación de la alfa<sub>1</sub>-antitripsina sólo implica pérdida proteica en



heces, sin orientar a su etiología, y el engrosamiento de la pared intestinal es un dato sensible pero no patognomónico de la afectación linfática intestinal.

9. Para conseguir una terapia eficaz, el tratamiento de las malformaciones linfáticas debe responder a la fisiopatología de la lesión. En este sentido se están desarrollando nuevas técnicas quirúrgicas y fármacos antilinfangiogénicos, pero siguen siendo necesarios más estudios para conseguir tratamientos más eficaces y específicos.

## **APÉNDICE: IMÁGENES**

---

**Imagen 1:** Jeringuillas con contenido linfático.



**Imagen 2:** Jeringuilla con contenido quiloso.



**Imagen 3:** Linfedema de extremidad.



**Imagen 4:** Linfedema de extremidad y genital.



**Imágenes 5 y 6:** Hidrops fetalis en paciente con importante ascitis quilosa, malformación linfática cervicotorácica y linfedema genital y de extremidad inferior derecha.



**Imagen 7:** Imagen de endoscopia a nivel duodenal. Se aprecian pliegues engrosados con vasos linfáticos dilatados, dando lugar a la característica imagen en copos de nieve de la linfangiectasia intestinal.



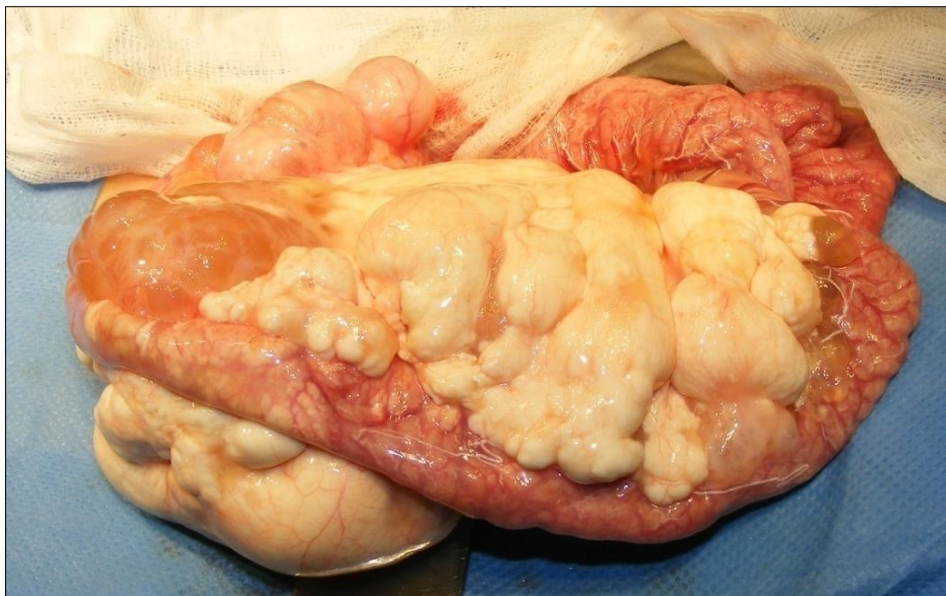
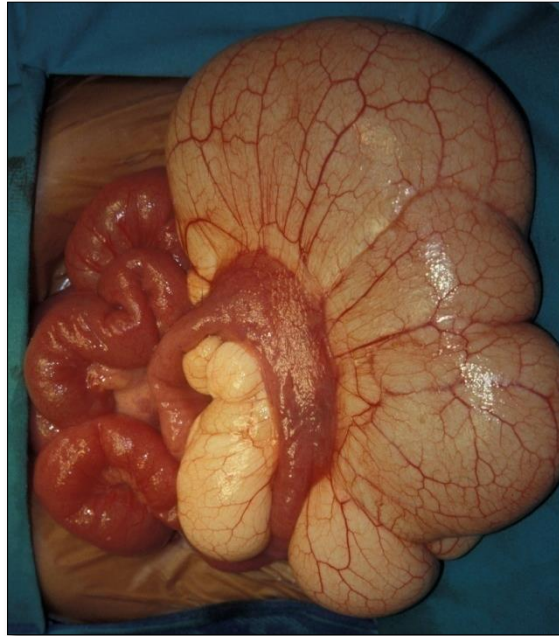


**Imagen 8:** Muestra histológica clasificada como linfangiectasia intestinal donde se pueden apreciar los vasos linfáticos dilatados.

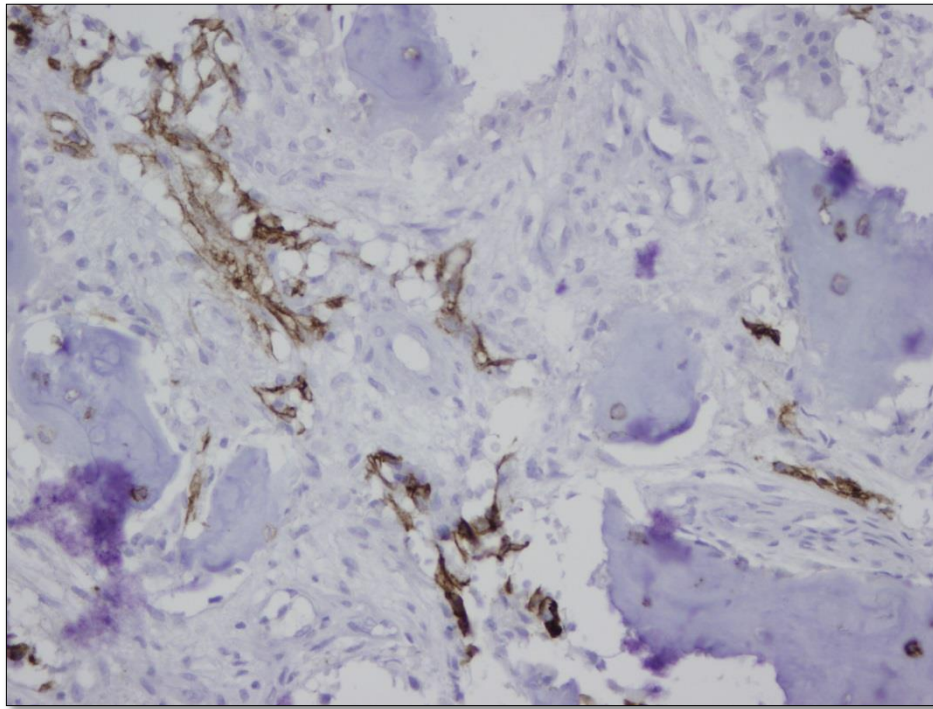




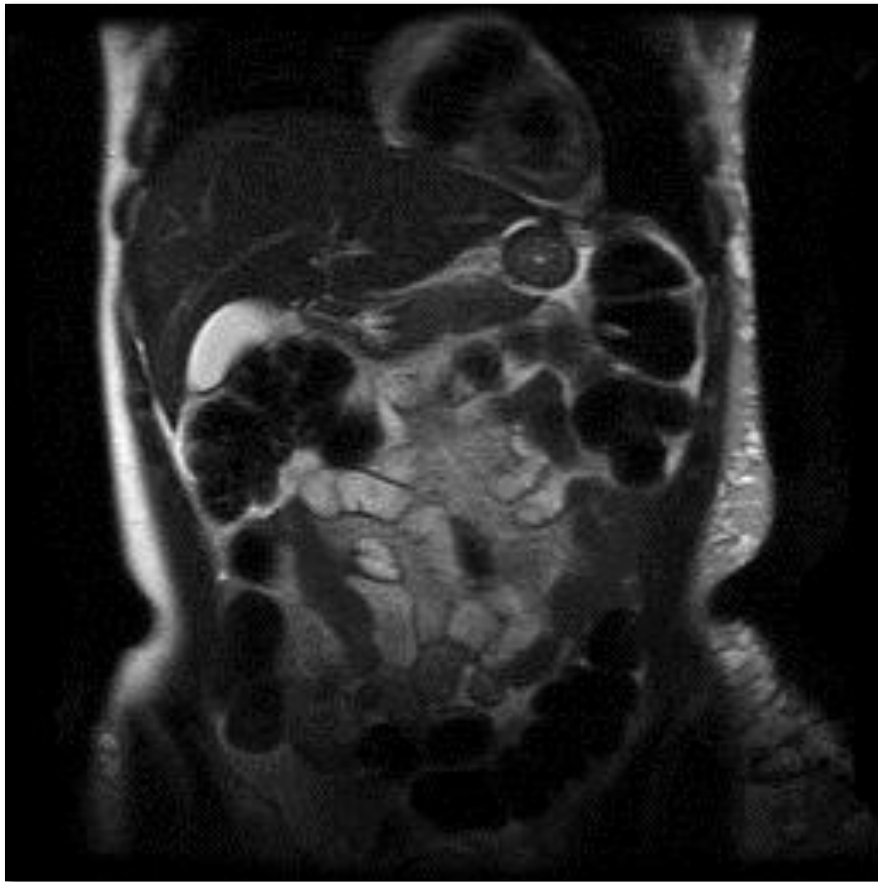
**Imágenes 9 y 10:** Fotografías realizadas durante laparotomía en las que se observa infiltración linfática de la grasa mesentérica y de los mesos y zona de yeyuno con gran dilatación linfática.



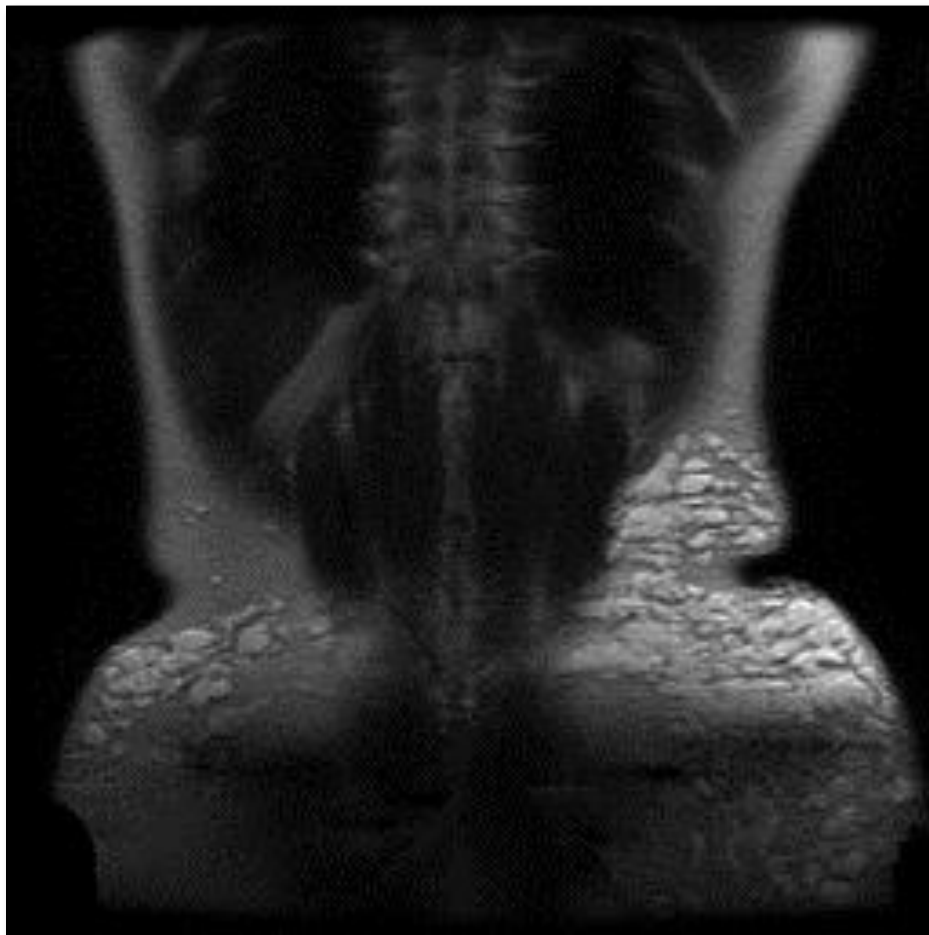
**Imagen 11:** Lesión osteolítica con tinción inmunohistoquímica para D2-40 positiva.



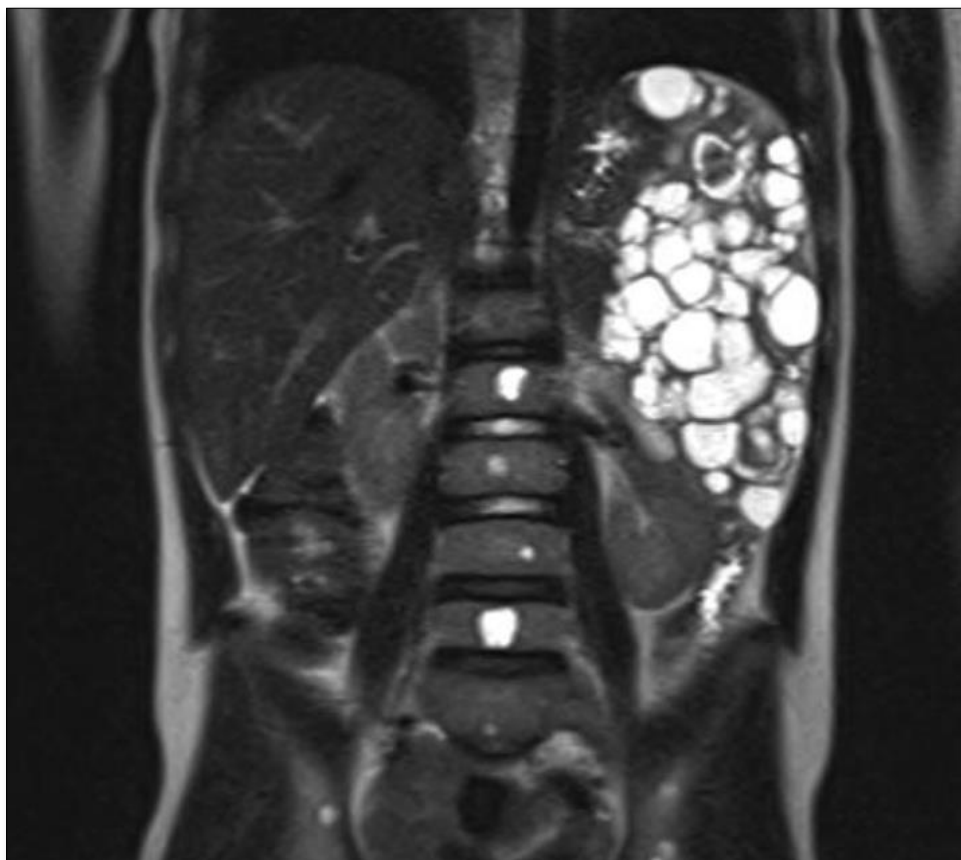
**Imagen 12:** RMN abdominal con engrosamiento de pliegues intestinales y aumento de intensidad de la grasa mesentérica. Se aprecia además extensa malformación linfática venosa superficial y profunda que afecta a glúteo y lateral izquierdo de cadera, región inguinal bilateral y musculatura paravertebral dorso lumbar.



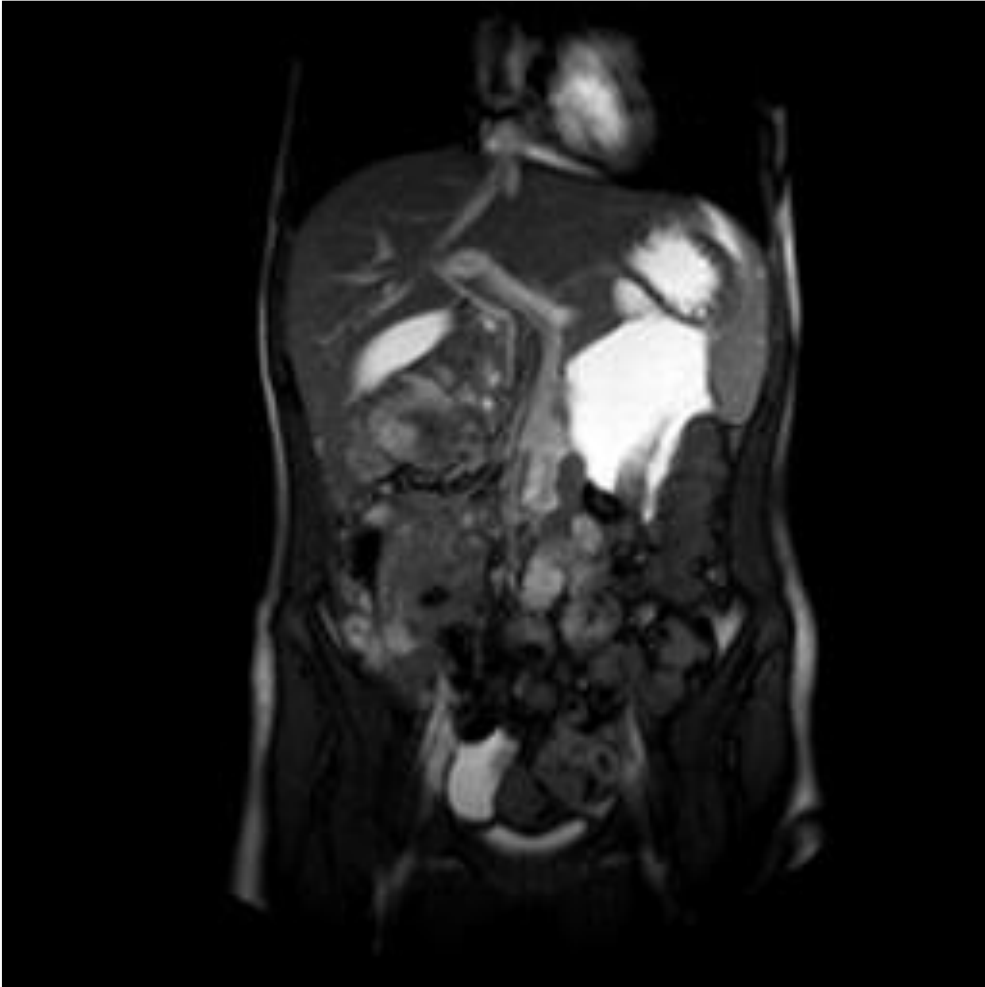
**Imagen 13:** RMN músculo-esquelética con extensa malformación linfática venosa superficial y profunda que afecta a glúteo y lateral izquierdo de cadera, región inguinal bilateral y musculatura paravertebral dorso lumbar.



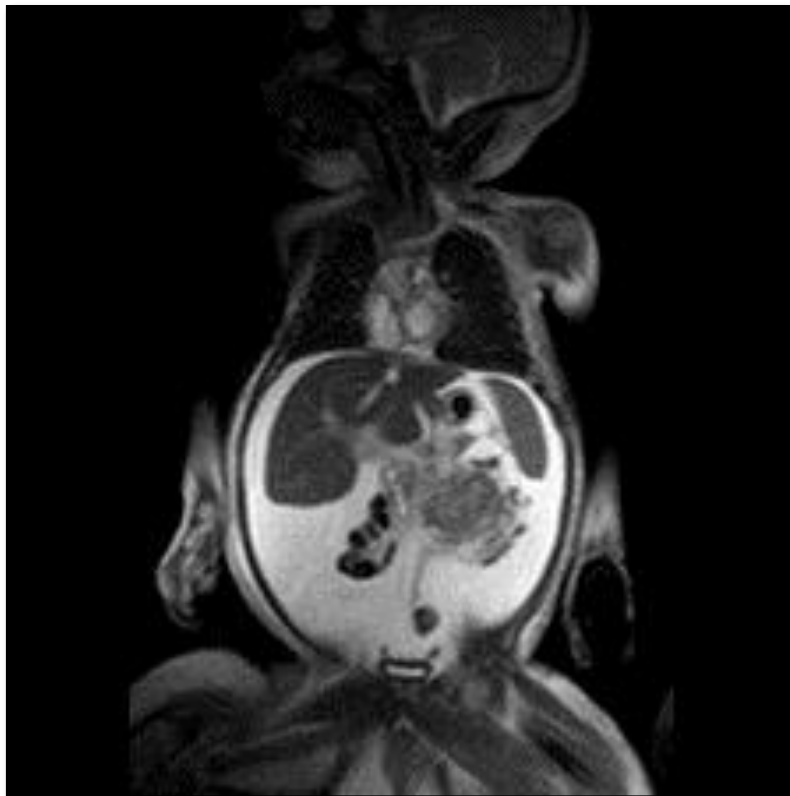
**Imagen 14:** RMN abdominal con múltiples imágenes hiperintensas en bazo y en cuerpos vertebrales.



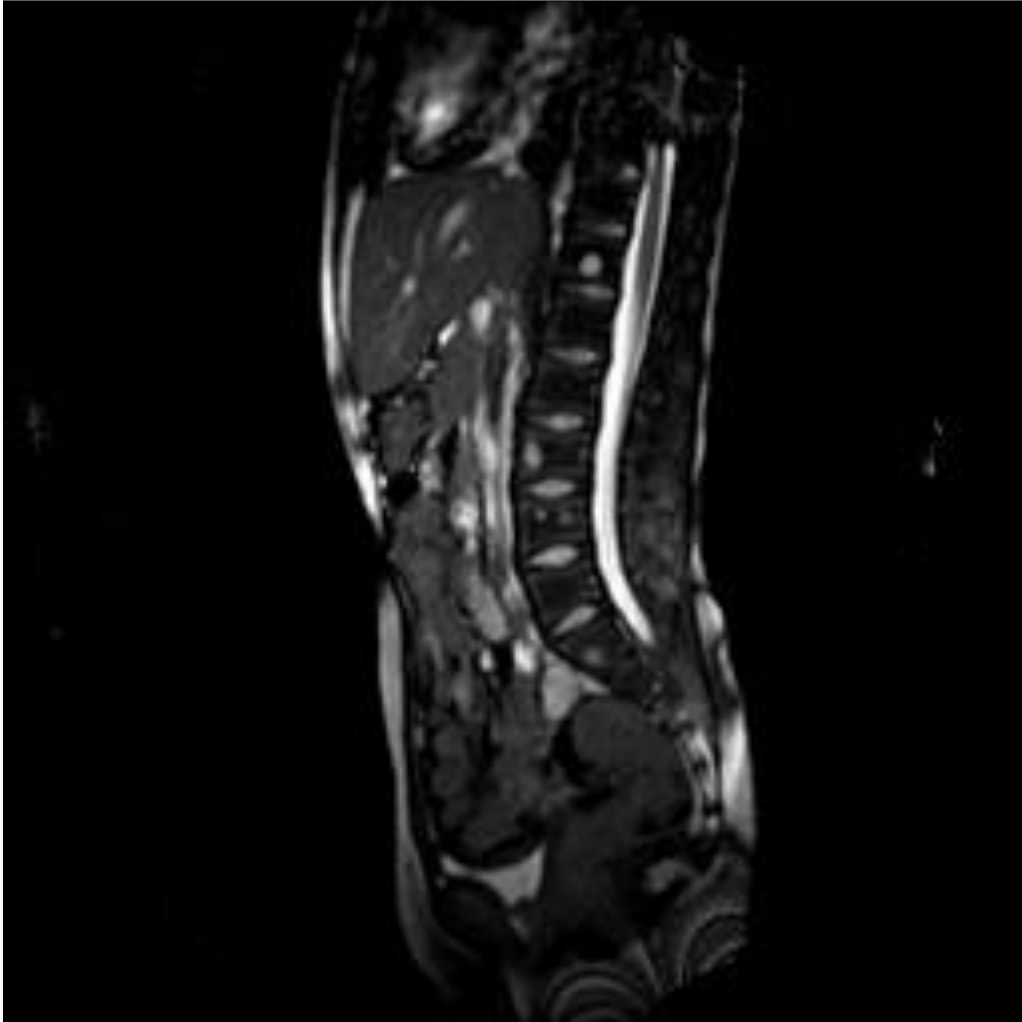
**Imagen 15:** RMN abdominal con ML mesentéricas y/o en asociación a pared intestinal, pelvis y bazo.



**Imagen 16:** RMN cervico-torácico-abdominal en la que se observa malformación linfática cervico-torácica lateral izquierda que acompaña a arteria carótida y subclavia izquierda hasta la altura del cayado aórtico; abundante líquido ascítico y engrosamiento con aumento de intensidad de señal T2 del tejido celular subcutáneo de forma generalizada, que afecta principalmente a pared abdominal, miembros inferiores visualizados y márgenes posteriores de caja torácica a la altura del ángulo de la escápula.

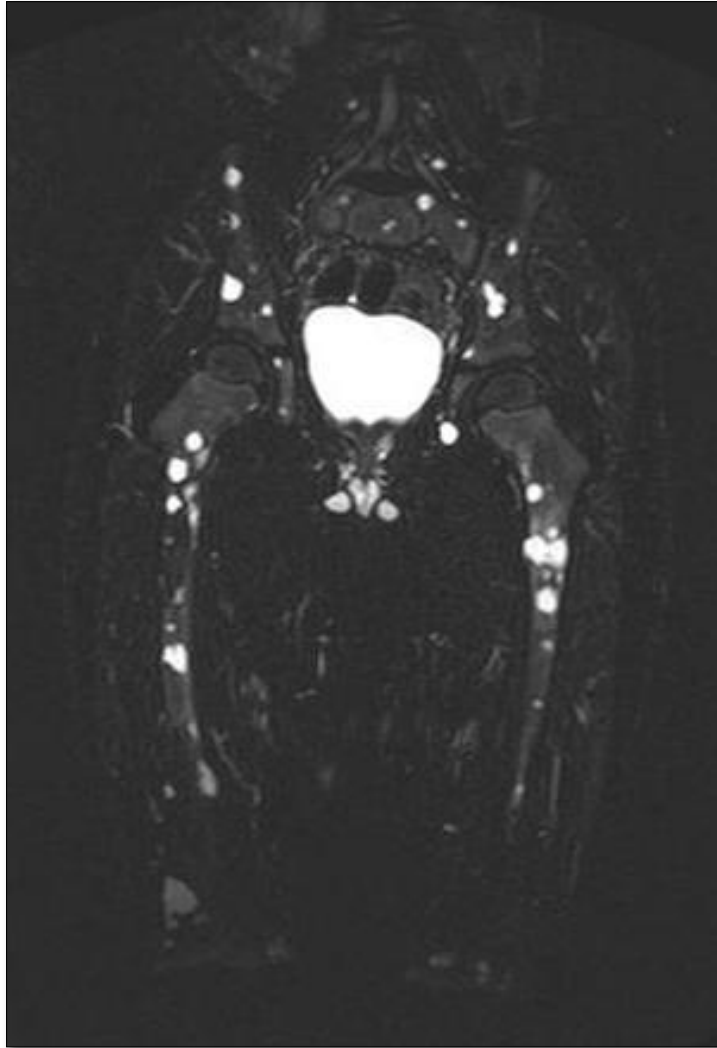


**Imagen 17:** Múltiples lesiones de contornos irregulares, hiperintensas en T2, en cuerpos vertebrales, compatibles con afectación linfática del esqueleto axial.





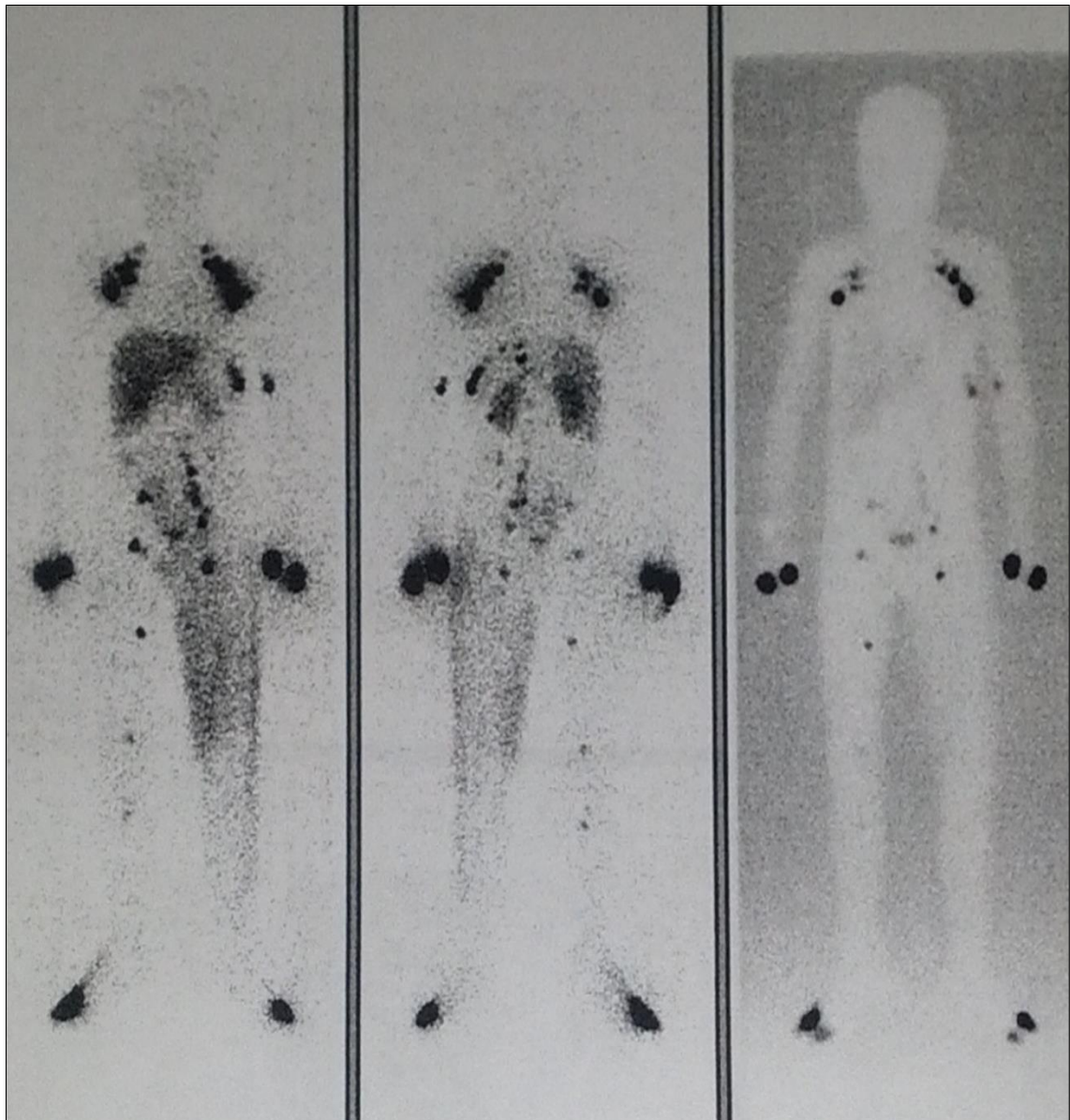
**Imagen 18:** RMN potenciada en T2 con múltiples imágenes hiperintensas en focos óseos, compatible con osteolisis difusa.



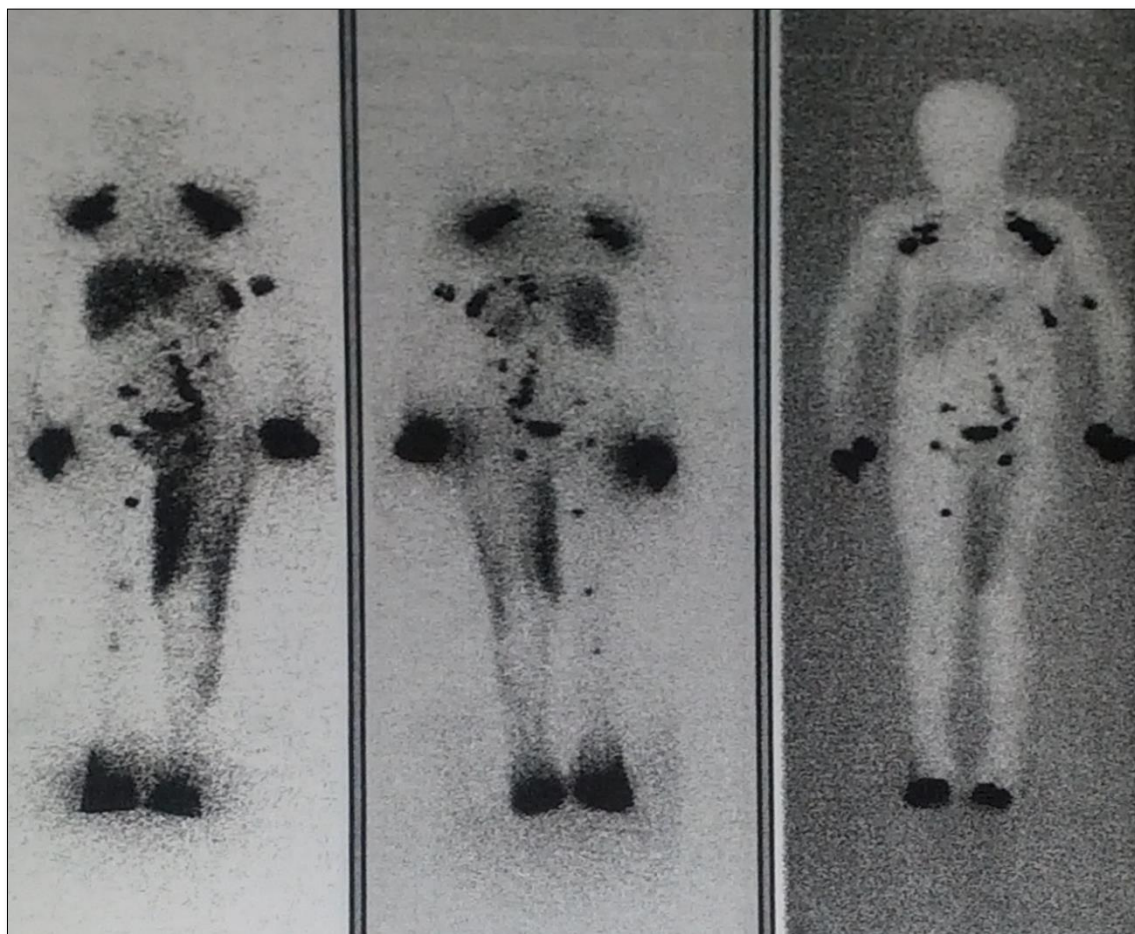
**Imagen 19:** Múltiples focos de destrucción ósea, compatible con osteolisis difusa.



**Imagen 20:** Imagen de linfogammagrafía intradérmica a los 20 minutos en la que se observa que en el miembro inferior izquierdo el radiotrazador circula desde los puntos de inyección a través de vasos linfáticos hasta los ganglios inguinales e iliacos que muestran un número reducido y se aprecia remanso (“pooling” o reflujo dérmico) en el muslo izquierdo preferentemente en su cara medial. En el miembro inferior derecho no se aprecian vasos linfáticos desde el punto de inyección hasta la ingle y se aprecia algún ganglio inguinal y algún ganglio iliaco.



**Imagen 21:** Imagen de linfogammagrafía intradérmica a las 6 horas sonde se observa en miembro inferior izquierdo la existencia de ganglios inguinales e iliacos y algún paraaórtico con aumento del remanso en el muslo izquierdo afectando al escroto. En el miembro inferior derecho se aprecia algún ganglio en tránsito en rodilla y muslo y escasos ganglios inguinales e iliacos. Se aprecia paso del radiotrazador hasta el hígado y ganglios en la pared toracoabdominal izquierda.



**Imagen 22:** Imagen a los 20 minutos de linfogammagrafía de miembros superiores, en la que se observa que el radiotrazador circula desde los puntos de inserción a ganglios axilares, sin apreciarse remanso (reflujo).

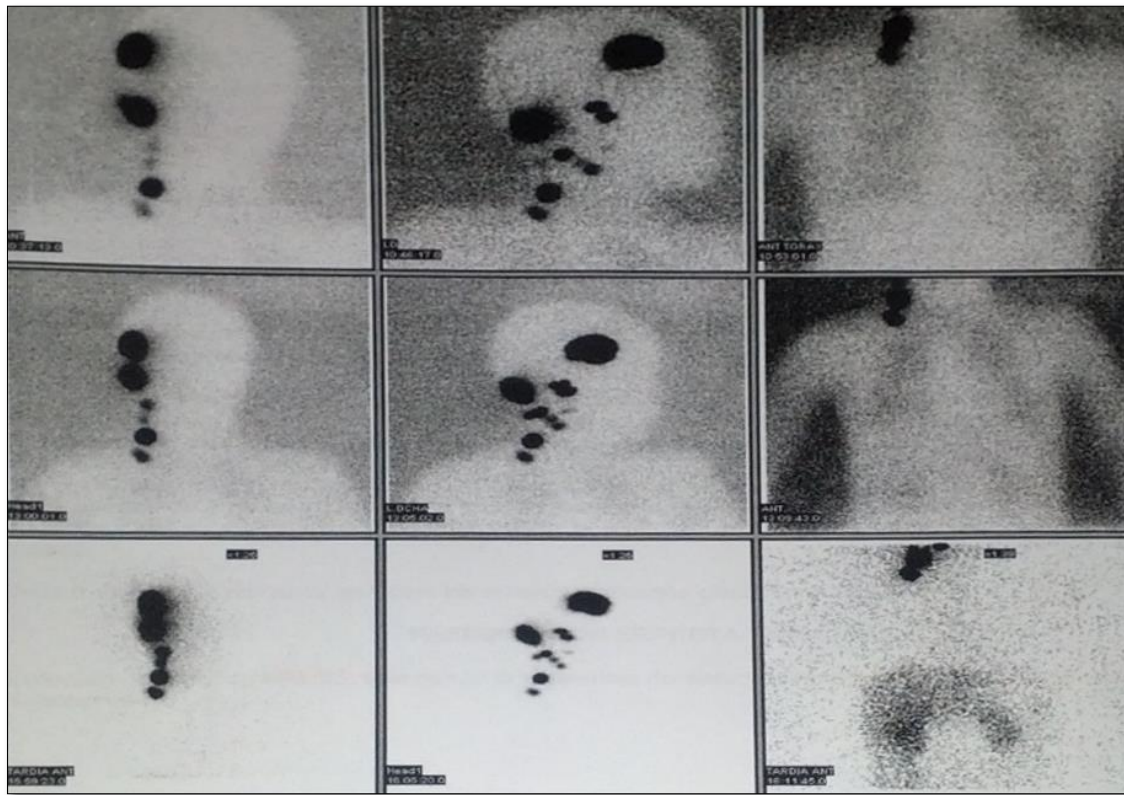


**Imagen 23:** Imagen a las 6 horas de linfogammagrafía de miembros superiores, en la que se observa un ganglio en el codo izquierdo y múltiples ganglios axilares en ambos lados. Se aprecia paso del radiotrazador hasta el hígado.





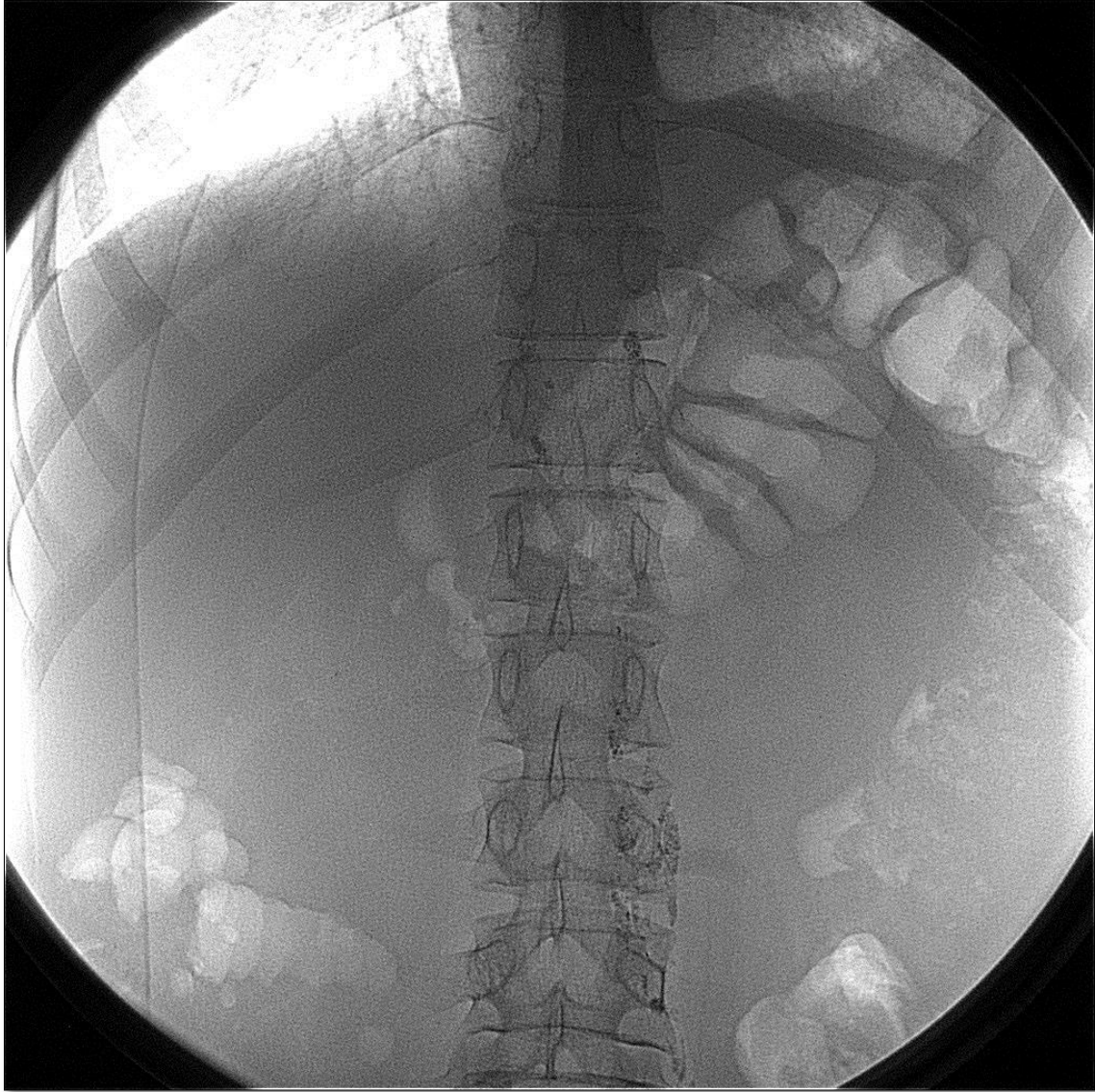
**Imagen 24:** Imagen de linfogammagrafía de cabeza y cuello que refleja la existencia de un sistema linfático permeable en la hemicabeza derecha.



**Imagen 25:** Linfografía intranodal. Se observa linfáticos pélvicos izquierdos ligeramente ectásicos. No se identifican conductos linfáticos pélvicos derechos.

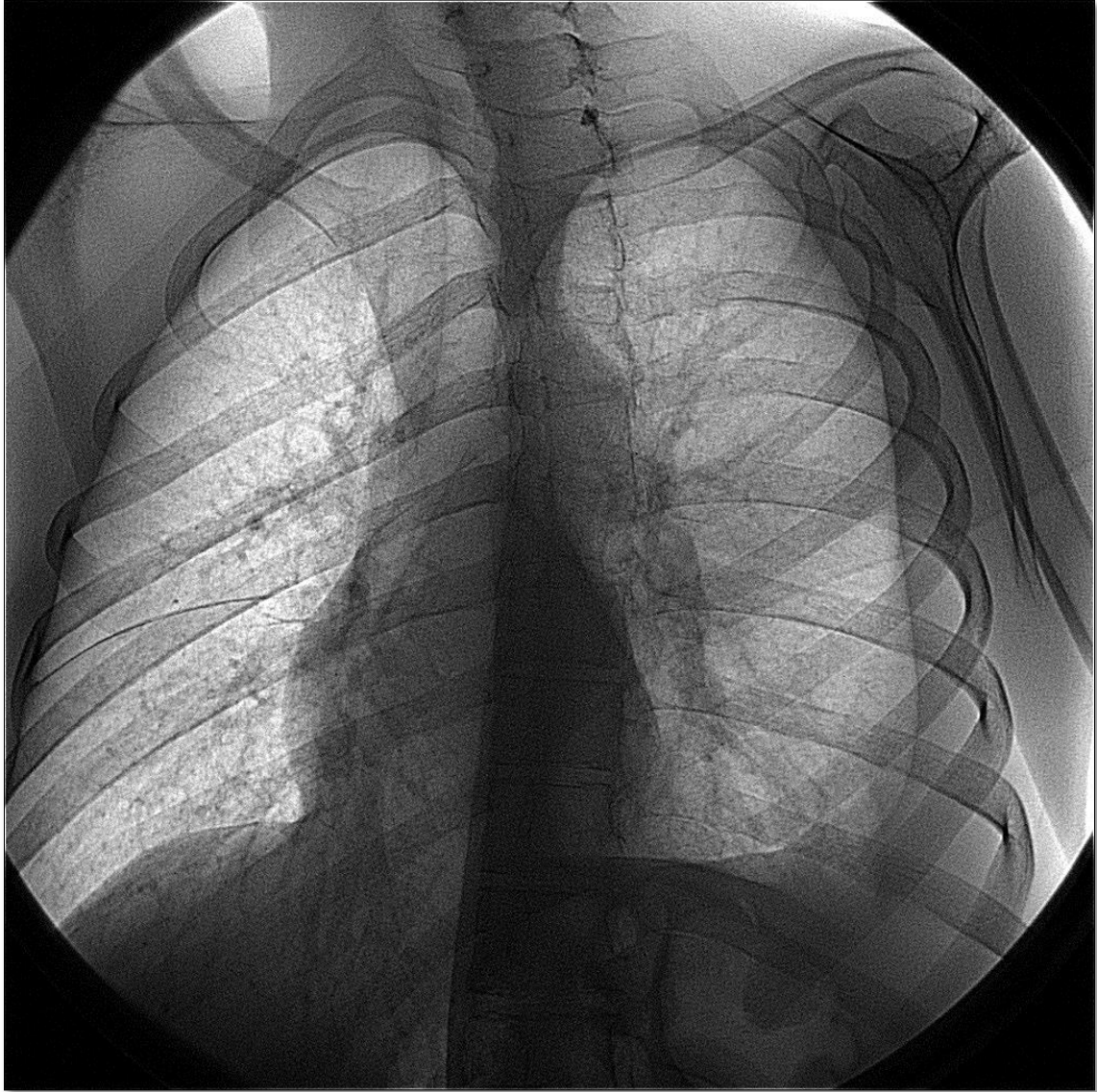


**Imagen 26:** Linfografía intranodal. Se observa imagen proyectada sobre D12-L1 que podría corresponderse con la cisterna de Pecquet.





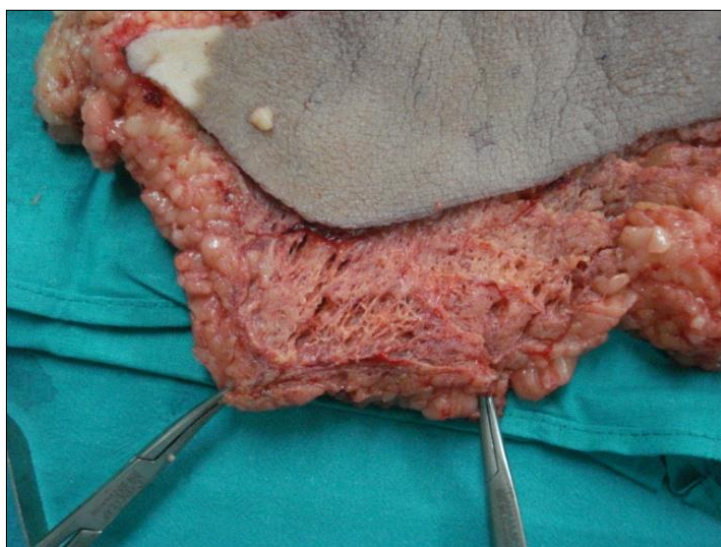
**Imagen 27:** Linfografía intranodal. En el tórax se identifica el conducto torácico con desembocadura en confluencia venosa yugulosubclavia izquierda.



**Imagen 28:** Radiografía que muestra múltiples lesiones líticas en ambos fémur y pelvis con clavo intramedular en fémur derecho.



**Imágenes 29 y 30:** Malformación linfática cutánea y pieza quirúrgica tras su extirpación.



**Imagen 31:** Malformación linfática en pared torácica izquierda.



**Imagen 32:** RMN de anterior paciente. RMN potenciada en T2 donde se aprecian múltiples lesiones hiperintensas que afectan tanto a partes blandas como estructuras óseas, localizándose en cuerpos vertebrales, en pared lateral torácica izquierda y ambos glúteos.



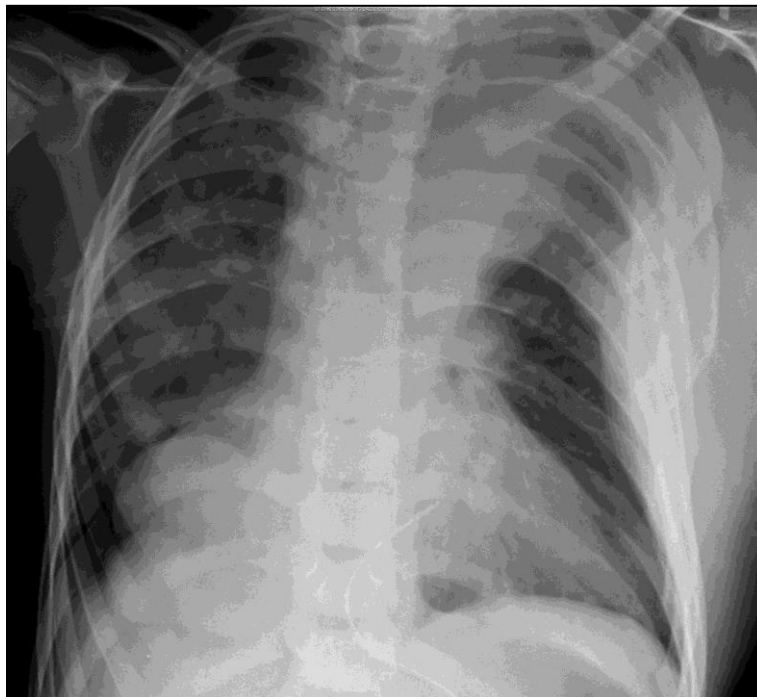
**Imágenes 33 y 34:** Extirpación quirúrgica de la malformación linfática en pared torácica izquierda anteriormente de anterior paciente.



**Imagen 35:** RMN en la que se observa malformación linfática mediastínica.



**Imagen 36:** La misma malformación se aprecia también en la radiografía de tórax.



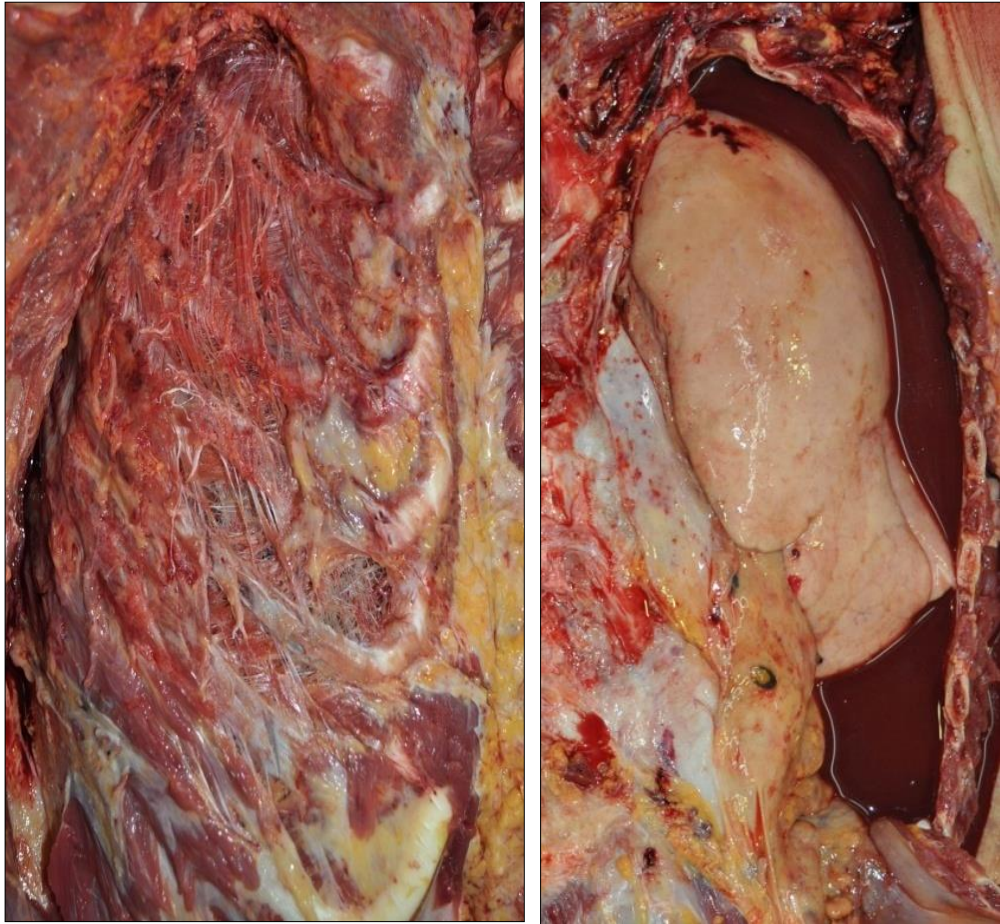


**Imágenes 37, 38 y 39:** Paciente tras extirpación de la malformación mediastínica anteriormente citada.

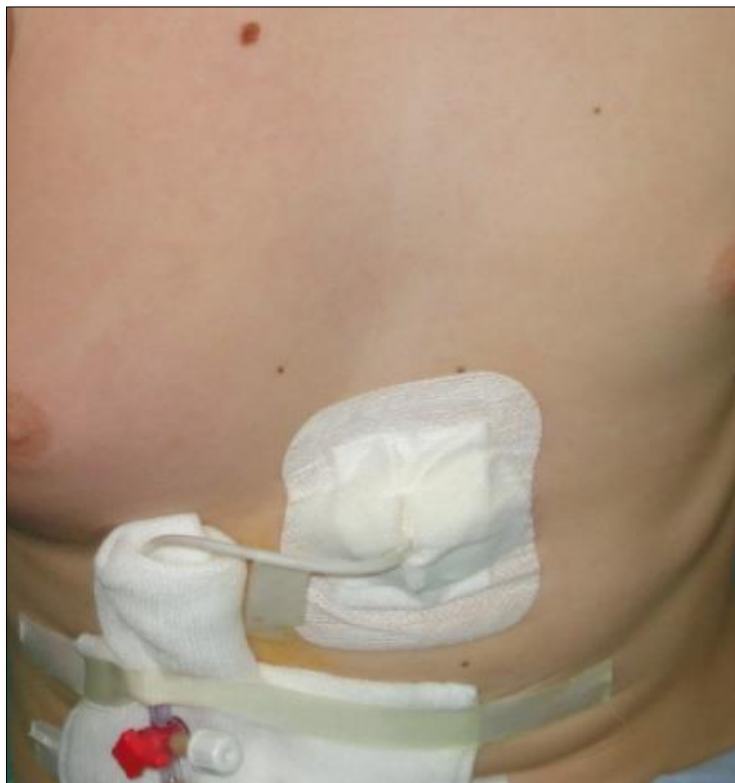
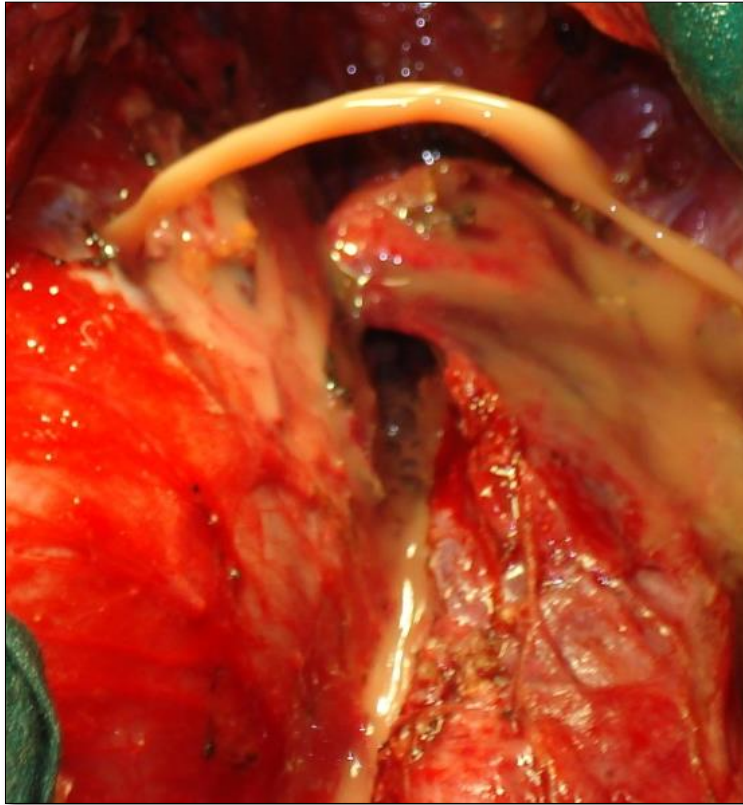




**Imágenes 40, 41 y 42:** Autopsia en la que se observan pleura y pared costal afectadas con malformaciones linfáticas. Hemotórax.



**Imágenes 43 y 44:** Quilopericardio con taponamiento cardiaco. Pericardiotomía.





## **BIBLIOGRAFÍA**

---

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Canitta B. El sistema linfático. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, B S, editors. *Tratado de Pediatría Nelson*. 18º ed. Elsevier; 2008. p. 2092–4.
2. Valentine VG, Raffin T a. The management of chylothorax. *Chest*. 1992 Aug;102(2):586–91.
3. Talwar A, Lee HJ. A contemporary review of chylothorax. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2008;50:343–51.
4. Enzinger F, Weiss S. *Soft tissue tumors*. St Louis, MO CV Mosby Co. 1983;482–501.
5. Hilliard RI, Mckendry JBJ, Phillips MJ. Congenital Abnormalities of the Lymphatic System : A New Clinical Classification. *Pediatrics*. 1990;86:988–94.
6. Faul JL, Berry GJ, Colby T V, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD, et al. Thoracic Lymphangiomas, Lymphangiectasis, Lymphangiomatosis and Lymphatic Dysplasia Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1037–46.
7. Tanabe N, Muya M, Isonokami M, Kozuka T, Honda T, Ohtani H. Lymphedema due to chronic penile strangulation: a case report. *J Dermatol*. 1996 Sep;23(9):648–51.
8. Soto-Martinez M, Massie J. Chylothorax: diagnosis and management in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Dec;10(4):199–207.
9. Ando K, Watanabe D, Takama H, Tamada Y, Matsumoto Y. Acquired progressive lymphangioma with atypical clinical presentation. *Eur J Dermatol*. Jan;19(1):82–3.
10. Kim HS, Kim JW, Yu DS. Acquired progressive lymphangioma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Mar;21(3):416–7.
11. Heitmann C, Ingianni G. Stewart-Treves syndrome: lymphangiosarcoma following mastectomy. *Ann Plast Surg*. 2000 Jan;44(1):72–5.
12. Andersson HC, Parry DM, Mulvihill JJ. Lymphangiosarcoma in late-onset hereditary lymphedema: case report and nosological implications. *Am J Med Genet*. 1995 Mar 13;56(1):72–5.
13. Liu M, Wu B, Cui Y, Chang D, Zhang S, Gong M. Surgical treatment of chylothorax caused by lymphangioleiomyomatosis. *J Thorac Dis*. 2014 Feb;6(2):E11–4.
14. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;33(5):486–97.

15. Campos M, Ortiz V, Correa MS, Santiago Borrero PJ, Garcia I, Garcia L, et al. Evidenced based management of neonatal hemangiolympangioma: a case report. *Bol Asoc Med P R*. 100(2):57–9.
16. Shetty DC, Urs AB, Rai HC, Ahuja N, Manchanda A. Case series on vascular malformation and their review with regard to terminology and categorization. *Contemp Clin Dent*. 2010 Oct;1(4):259–62.
17. Guth S, Gocke C, Gebhardt J, Schwenk W, Caselitz J, Bamberger CM. Mesenterial lymphangioliipoma - a rare finding in an asymptomatic patient. *Med Klin (Munich)*. 2010 Dec;105(12):948–51.
18. Vogt-Moykopf I, Rau B, Branscheid D. Surgery for congenital malformations of the lung. *Ann Radiol (Paris)*. 1993 Jan;36(2):145–60.
19. Rami M, Mahmoudi A, El Madi A, Khalid, Khattala, Afifi MA, et al. Giant cystic lymphangioma of the mesentery: varied clinical presentation of 3 cases. *Pan Afr Med J*. 2012 Jan;12:7.
20. Wilson RD, Pawel B, Bebbington M, Johnson MP, Lim F-Y, Stamilio D, et al. Congenital pulmonary lymphangiectasis sequence: a rare, heterogeneous, and lethal etiology for prenatal pleural effusion. *Prenat Diagn*. 2006 Nov;26(11):1058–61.
21. Moerman P, Vandenberghe K, Devlieger H, Van Hole C, Fryns JP, Lauweryns JM. Congenital pulmonary lymphangiectasis with chylothorax: a heterogeneous lymphatic vessel abnormality. *Am J Med Genet*. 1993 Aug 1;47(1):54–8.
22. Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, Fishman SJ, Kozakewich HP, Chaudry G. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly--clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol*. 2013 Jul;42(7):917–24.
23. Gilsanz V, Yeh HC, Baron MG. Multiple lymphangiomas of the neck, axilla, mediastinum, and bones in an adult. *Radiology*. 1976 Jul;120(1):161–2.
24. Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, Padua HM, Lord DJ, Sylvia MB, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphat Res Biol*. 2008 Jan;6(3-4):209–16.
25. Ariyoshi N, Nakamura A, Kashima M. Yellow nail syndrome. *Intern Med*. 2013 Jan;52(24):2833.
26. Wasswfl M, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, Blei F, et al. Updating and expanding the ISSVA classification of vascular anomalies: A proposal. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies [Internet]. 2014. Available from: [issva.org/classification](http://issva.org/classification)
27. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Aug;23(4):158–61.

28. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Mar;69(3):412–22.
29. Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD GRJ. The role of the gastrointestinal system in “idiopathic hypoproteinemia.” *Gastroenterology.* 1961;41:197–207.
30. Lobato Salinas Z, Sagarra Cantón O, Torán Fuentes N SCJ. Linfangiectasia intestinal pediátrica. Diagnóstico poco frecuente de enteropatía pierde-proteínas. *An pediátrica.* 2009 Jun;70(6):606–8.
31. Vardy PA, Lebenthal E SH. Intestinal Lymphangiectasia : A Reappraisal. *Pediatrics.* 1975;55:842–51.
32. Freeman HJ, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J Gastrointest Oncol.* 2011 Mar 15;3(2):19–23.
33. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann’s disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3(10):5.
34. Duhra P M, Quigley E M M MMN. Chylous ascites, intestinal lymphangiectasia and the “yeloww-nail” syndrome. *Gut.* 1985;26:1266–9.
35. Xin-ping L, Wen-bin S, Ming-qing L, Xun-wu M, XIAo-lan L MY. Osteomalacia and osteoporosis associated with primary intestinal lymphangiectasis. *Chin Med J.* 2012;125(10):1836–8.
36. Sahli H, Ben Mbarek R, Elleuch M, Azzouz D, Meddeb N, Chéour E, et al. Osteomalacia in a patient with primary intestinal lymphangiectasis (Waldmann’s disease). *Joint Bone Spine.* 2008 Jan;75(1):73–5.
37. Schmider A, Henrich W, Reles A, Vogel M, Dudenhausen JW. Isolated fetal ascites caused by primary lymphangiectasia: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jan;184(2):227–8.
38. Barrett DS, Large SR, Rees GM. Pleurectomy for chylothorax associated with intestinal lymphangiectasia. *Thorax.* 1987 Jul;42:557–8.
39. Suresh N, Ganesh R, Sankar J SM. Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Indian Pediatr.* 2009;46:903–6.
40. Mазzie JP, Maslin PI, Moy L, Price AP, Katz DS. Congenital intestinal lymphangiectasia CTdemonstration in a young child. *Clin Imaging.* 2003 Sep;27(5):330–2.
41. Lenzhofer R, Lindner M, Moser A, Berger J, Schuschnigg C, Thurner J. Acute jejunal ileus in intestinal lymphangiectasia. *Clin Investig.* 1993 Jul;71(7):568–71.

42. Perisic VN KG. Coeliac disease and lymphangiectasia. *Arch Dis Child*. 1992 Jan;67:134–6.
43. Chen C-P, Chao Y, Li C-P, Lo W-C, Wu C-W, Tsay S-H, et al. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol*. 2003 Dec;9(12):2880–2.
44. Ling-hua Z, Xiu-jun C, Yi-ping M, Yi-ping Z, Song-biao W JiW. Partial enterectomy : treatment for primary intestinal lymphangiectasia in four cases. *Chin Med J*. 2010;123(6):760–4.
45. Park MS, Lee BJ, Gu DH, Pyo J-H, Kim KJ, Lee YH, et al. Ileal polypoid lymphangiectasia bleeding diagnosed and treated by double balloon enteroscopy. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 7;19(45):8440–4.
46. Lom J, Dhere K, Obideen K. Intestinal Lymphangiectasia Causing Massive Gastrointestinal Bleed. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(1):74–5.
47. Kim NR, Lee S-K, Suh Y-L. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated by segmental resections of small bowel. *J Pediatr Surg*. Elsevier Inc.; 2009 Oct;44(10):e13–7.
48. Allen A, Clutterbuck E, Maidment G, Thompson E, Watts R, Pusey C. Enteric hyperoxaluria and renal failure associated with lymphangiectasia. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:802–6.
49. Mistilis SP, Skyring AP SD. Intestinal lymphangiectasia. Mechanism of enteric loss of plasma-protein and fat. *Lancet*. 1965;1:77–80.
50. Servelle M. Congenital malformation of the lymphatics of small intestine. *J Cardiovasc Surg*. 1991;32:159–65.
51. Ingle SB, Hinge Ingle CR. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World J Clin cases*. 2014 Oct 16;2(10):528–33.
52. Ratnoff OD. The effect of human plasmin upon cutaneous vascular permeability. *Thromb Diath Haemorrh Suppl*. 1966 Jan;20:211–4.
53. Mine K, Matsubayashi S, Nakai Y, Nakagawa T. Intestinal lymphangiectasia markedly improved with antiplasmin therapy. *Gastroenterology*. 1989 Jun;96(6):1596–9.
54. Hokari R, Kitagawa N, Watanabe C, Komoto S, Kurihara C, Okada Y, et al. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;23(7 Pt 2):e88–95.
55. Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest*. 2014;124(3):898–904.



56. Vignes S, Bellanger J. Videocapsule endoscopy as a useful tool to diagnose primary intestinal lymphangiectasia. *Rev Med Interne*. 2007 Mar;28(3):173–5.
57. Miranda C CC. Enteropatía pierde-proteínas. In: Peña L, editor. *Tratamiento en Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 3er ed. Ergon; 2012. p. 229–34.
58. Dorne HL, Jequier S. Sonography of intestinal lymphangiectasia. *J Ultrasound Med*. 1986 Jan;5(1):13–6.
59. Maconi G, Molteni P, Manzionna G, Parente F, Bianchi Porro G. Ultrasonographic features of long-standing primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Ultrasound*. 1998 Aug;7(3):195–8.
60. Stevens R, Jones B FE. The CT Halo Sign A New Finding in Intestinal Lymphangiectasia. *J Comput Assited Tomogr*. 1997;21(6):1005–7.
61. Yang DM, Jung DH. Localized intestinal lymphangiectasia: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):213–4.
62. Takanami K, Ichikawa H, Fukuda H, Takahashi S. Three-Dimensional Lymphoscintigraphy Using SPECT/CT and <sup>123</sup>I-BMIPP for the Preoperative Detection of Anatomical Anomalies of the Thoracic Duct. *Clin Nucl Med*. 2012;37(11):1047–51.
63. Yamamoto H, Tsutsui T, Mayumi M, Kasakura S. Immunodeficiency associated with selective loss of helper/inducer T cells and hypogammaglobulinaemia in a child with intestinal lymphangiectasia. *Clin Exp Immunol*. 1989 Feb;75:196–200.
64. Sorensen RU, Halpin TC, Abramowsky CR, Hornick DL, Miller KM, Naylor P, et al. Intestinal lymphangiectasia and thymic hypoplasia. *Clin Exp Immunol*. 1985 Jan;59:217–26.
65. Foster PN, Bullen AW, Robertson DAF, Chalmers DM, Losowsky MS. Development of impaired splenic function in intestinal lymphangiectasia. *Gut*. 1985;26:861–4.
66. Bolton RP, Cotter KL, Losowsky MS. Impaired neutrophil function in intestinal lymphangiectasia. *J Clin Pathol*. 1986 Aug;39:876–80.
67. Kikuchi S, Ohte N, Wakami K, Goto T, Kimura G. Low Cardiac Output in a Case of Constrictive Pericarditis with Protein-losing Enteropathy. *Intern Med*. 2013;52(1):75–9.
68. Johnson JN, Driscoll DJ, O’Leary PW. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation. *Nutr Clin Pract*. 2012 Jun;27(3):375–84.
69. Ploddi A, Atisook K, Hargrove NS. Intestinal lymphangiectasia in intraabdominal tuberculosis. *J Med Assoc Thai*. 1988 Sep;71(9):518–23.

70. L S, Davidson JD, Gordon RS, Greene FE. The mechanism of hypoproteinemia in patients with regional enteritis and ulcerative colitis. *Am J Med.* 1960 Sep;29:405–15.
71. Sum PT, Hoffman MM, Webster DR. Protein-losing enteropathy in patients with gastrointestinal cancer. *Can J Surg.* 1964 Jan;7:1–5.
72. Laster L, Waldmann TA, Fenster LF, Singleton JW. Albumin metabolism in patients with Whipple's disease. *J Clin Invest.* 1966 May;45(5):637–44.
73. Stockmann M, Fromm M, Schmitz H, Schmidt W, Riecken EO, Schulzke JD. Duodenal biopsies of HIV-infected patients with diarrhoea exhibit epithelial barrier defects but no active secretion. *AIDS.* 1998 Jan 1;12(1):43–51.
74. Boyum RD, Yeung KJA, Kaplan KJ, Lipton AJ, Rogers PL. Pediatric gastrointestinal sarcoidosis presenting with protein-losing enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Jan;44(1):152–6.
75. Van Tilburg AJ, van Blankenstein M, Verschoor L. Intestinal lymphangiectasia in systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1988 Dec;83(12):1418–9.
76. Rao SS, Dundas S, Holdsworth CD. Intestinal lymphangiectasia secondary to radiotherapy and chemotherapy. *Dig Dis Sci.* 1987 Aug;32(8):939–42.
77. Pratz KW, Dingli D, Smyrk TC, Lust JA. Intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy in Waldenstrom macroglobulinemia. *Medicine (Baltimore).* 2007 Jul;86(4):210–4.
78. Braamskamp MJAM, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr.* 2010 Oct;169(10):1179–85.
79. Dierselhuis MP, Boelens JJ, Versteegh FGA, Weemaes C, Wulffraat NM. Recurrent and Opportunistic Infections in Children With Primary Intestinal Lymphangiectasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:382–5.
80. Jabeen SA, Murthy A, Kandadai RM, Meena AK, Borgohain R, Uppin MS. Cryptococcal meningitis as a primary manifestation in a patient with intestinal lymphangiectasia. *Ann Indian Acad Neurol. Medknow Publications;* 2012 Jul;15(3):218–20.
81. Hallevy C, Sperber AD, Almog Y. Group G streptococcal empyema complicating primary intestinal lymphangiectasia. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Sep;37(3):270.
82. Bouhnik Y. Very late onset small intestinal B cell lymphoma associated with primary intestinal lymphangiectasia and diffuse cutaneous warts. *Gut.* 2000 Aug 1;47(2):296–300.

83. Gumà J, Rubió J, Masip C, Alvaro T BJ. Aggressive bowel lymphoma in a patient with intestinal lymphangiectasia and widespread viral warts. *Ann Oncol*. 1998;9:1355–6.
84. Laharie D, Degenne V, Laharie H, Cazorla S, Belleannee G, Couzigou P, et al. Remission of protein-losing enteropathy after nodal lymphoma treatment in a patient with primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;17(12):1417–9.
85. Heresbach D, Raoul JL, Genetet N, Noret P, Siproudhis L, Ramée MP, et al. Immunological study in primary intestinal lymphangiectasia. *Digestion*. 1994. p. 59–64.
86. Marie I, Levesque H, Heron F, Courtois H, Callat MP. Gelatinous transformation of the bone marrow: an uncommon manifestation of intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Am J Med*. 1999 Jul;107(1):99–100.
87. Jeffries GH, Chapman A, Sleisenger MH. Low fat diet in intestinal lymphangiectasia: its effect on albumin metabolism. *N Engl J Med*. 1964 Apr 9;270:761–6.
88. Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition*. 2000 Apr;16(4):303–4.
89. Aoyagi K, Iida M, Matsumoto T, Sakisaka S. Enteral Nutrition as a Primary Therapy for Intestinal Lymphangiectasia: Value of Elemental Diet and Polymeric Diet Compared with Total Parenteral Nutrition. *Dig Dis Sci*. 2005 Aug;50(8):1467–70.
90. Ballinger AB, Farthing MJ. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Aug;10(8):699–702.
91. Al Sinani S, Rawahi Y Al, Abdoon H. Octreotide in Hennekam syndrome-associated intestinal lymphangiectasia. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 21;18(43):6333–7.
92. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Hamano K. Late-onset primary intestinal lymphangiectasia successfully managed with octreotide: a case report. *Ann Vasc Dis*. 2012 Jan;5(1):96–9.
93. Sari S, Baris Z, Dalgic B. Primary intestinal lymphangiectasia in children: is octreotide an effective and safe option in the treatment? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Oct;51(4):454–7.
94. MacLean JE, Cohen E, Weinstein M. Primary intestinal and thoracic lymphangiectasia: a response to antiplasmin therapy. *Pediatrics*. 2002 Jun;109(6):1177–80.

95. Persic M, Browse NL PI. Intestinal lymphangiectasia and protein losing enteropathy responding to small bowell resection. *Arch Dis Child*. 1998;78:194.
96. Franks PJ, Morgan PA. Developing guidelines in the absence of traditional research evidence: an example from the Lymphoedema Framework Project. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007 Mar;6(1):6–7.
97. Xinias I, Mavroudi A, Sapountzi E, Thomaidou A, Fotoulaki M, Kalambakas A, et al. Primary intestinal lymphangiectasia: is it always bad? Two cases with different outcome. *Case Rep Gastroenterol*. 2013 Jan;7(1):153–63.
98. Jackson J. A boneless arm. *Bost Med Surg J*. 1838;18:368–9.
99. Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, Maxon FC. Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis; report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med*. 1954 Nov;17(5):674–82.
100. Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomas. *J Bone Joint Surg Am*. 1955 Oct;37-A(5):985–1004.
101. Young JW, Galbraith M, Cunningham J, Roof BS, Vujic I, Gobien RP, et al. Progressive vertebral collapse in diffuse angiomas. *Metab Bone Dis Relat Res*. Jan;5(2):53–60.
102. Patel D V, MD, Orth Ms, MS O, Orth F. Gorham’s Disease or Massive Osteolysis. *Clin Med Res*. 2005;3(2):65–74.
103. Wells K, Gray Hazard FK. Gorham’s disease: diagnostic utility of an autopsy for a rare bone disease. *J Pediatr Health Care*. Elsevier Ltd; 2011;25(6):391–8.
104. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM. 25 years’ experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg*. 1999 Jul;34(7):1164–8.
105. Johnstun J, Brady L, Simstein R, Duker N. Chronic recurrent Gorham-Stout syndrome with cutaneous involvement. *Rare Tumors*. 2010 Jan;2(3):e40.
106. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, Ansari AN, Kimura RL, Gleason-Jordan I. Gorham’s disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation. A case report and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 1997 Nov;26(11):659–63.
107. Bruder E, Perez-Atayde A, Jundt G, Alomari A, Rischewski J, Al. E. Vascular lesions of bone in children, adolescents and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. *Virchows Arch*. 2009;454:161–79.
108. Franchi A, Bertoni F, Bacchini P, Mourmouras V, Miracco C. CD105/endoglin expression in Gorham Disease of bone. *J Clin Pathol*. 2009;62:163–7.

109. Bruch-Gerharz D, Gerharz C-D, Stege H, Krutmann J, Pohl M, Koester R, et al. Cutaneous lymphatic malformations in disappearing bone (Gorham-Stout) disease: a novel clue to the pathogenesis of a rare syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2 Suppl):S21–5.
110. Hagendoorn J, Padera TP, Yock TI, Nielsen GP, di Tomaso E, Duda DG, et al. Platelet-derived growth factor receptor-beta in Gorham's disease. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Dec;3(12):693–7.
111. Edwards JR, Williams K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Hogendoorn PCW, Hughes D, et al. Lymphatics and bone. *Hum Pathol*. 2008 Jan;39(1):49–55.
112. Heyden G, Kindblom LG, Nielsen JM. Disappearing bone disease. A clinical and histological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1977 Jan;59(1):57–61.
113. Devlin RD, Bone HG, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):1893–7.
114. Möller G, Priemel M, Amling M, Werner M, Kuhlmeier AS, Delling G. The Gorham-Stout syndrome (Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 May;81(3):501–6.
115. Héritier S, Le Merrer M, Jaubert F, Bigorre M, Gillibert-Yvert M, de Courtivron B, et al. Retrospective French nationwide survey of childhood aggressive vascular anomalies of bone, 1988-2009. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jan;5:3.
116. Heffez L, Doku HC, Carter BL, Feeney JE. Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 Apr;55(4):331–43.
117. Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, Watt-Smith S, Athanasou NA. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol*. 2001 Dec;195(5):624–30.
118. Colucci S, Taraboletti G, Primo L, Viale A, Roca C, Valdembri D, et al. Gorham-Stout syndrome: a monocyte-mediated cytokine propelled disease. *J Bone Miner Res*. 2006 Feb;21(2):207–18.
119. Dupond J-L, Bermont L, Runge M, de Billy M. Plasma VEGF determination in disseminated lymphangiomatosis-Gorham-Stout syndrome: a marker of activity? A case report with a 5-year follow-up. *Bone*. 2010 Mar;46(3):873–6.
120. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marmè D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*. 1996 Apr 15;87(8):3336–43.
121. Bruyère F, Noël A. Lymphangiogenesis: in vitro and in vivo models. *FASEB J*. 2010 Jan;24(1):8–21.

122. Korsić M, Jelasić D, Potocki K, Giljević Z, Aganović I. Massive osteolysis in a girl with agenesis of thyroid C cells. *Skeletal Radiol.* 1998 Sep;27(9):525–8.
123. Dickson GR, Hamilton A, Hayes D, Carr KE, Davis R, Mollan RA. An investigation of vanishing bone disease. *Bone.* 1990 Jan;11(3):205–10.
124. Dickson GR, Mollan RA, Carr KE. Cytochemical localization of alkaline and acid phosphatase in human vanishing bone disease. *Histochemistry.* 1987 Jan;87(6):569–72.
125. Brodzki N, Länsberg J-K, Dictor M, Gyllstedt E, Ewers S-B, Larsson MK, et al. A novel treatment approach for pediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr.* 2011;100(11):1448–53.
126. Street J, Bao M, DeGuzman L, Bunting S, Peale F V, Ferrara N, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Jul 23;99(15):9656–61.
127. Dellinger MT, Garg N, Olsen BR. Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone. The Authors;* 2014 Jun;63:47–52.
128. Heino TJ, Hentunen TA, Väänänen HK. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen. *J Cell Biochem.* 2002 Jan;85(1):185–97.
129. Raheja LF, Genetos DC, Yellowley CE. Hypoxic osteocytes recruit human MSCs through an OPN/CD44-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Feb 22;366(4):1061–6.
130. Genetos DC, Toupadakis CA, Raheja LF, Wong A, Papanicolaou SE, Fyhrie DP, et al. Hypoxia decreases sclerostin expression and increases Wnt signaling in osteoblasts. *J Cell Biochem.* 2010 May 15;110(2):457–67.
131. Pans S, Simon JP, Dierickx C. Massive osteolysis of the shoulder (Gorham-Stout syndrome). *J Shoulder Elbow Surg.* 8(3):281–3.
132. Bode-Lesniewska B, von Hochstetter A, Exner GU, Hodler J. Gorham-Stout disease of the shoulder girdle and cervico-thoracic spine: fatal course in a 65-year-old woman. *Skeletal Radiol.* 2002 Dec;31(12):724–9.
133. Boyer P, Bourgeois P, Boyer O, Catonné Y, Saillant G. Massive Gorham-Stout syndrome of the pelvis. *Clin Rheumatol.* 2005 Sep;24(5):551–5.
134. Dan'ura T, Ozaki T, Sugihara S, Taguchi K, Inoue H. Massive osteolysis in the pelvis--a case report. *Acta Orthop Scand.* 1998 Apr;69(2):197–8.
135. Turra S, Gigante C, Scapinelli R. A 20-year follow-up study of a case of surgically treated massive osteolysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Jan;(250):297–302.

136. Damron TA, Brodke DS, Heiner JP, Swan JS, DeSouky S. Case report 803: Gorham's disease (Gorham-Stout syndrome) of scapula. *Skeletal Radiol.* 1993 Aug;22(6):464-7.
137. Glass-Royal M, Stull MA. Musculoskeletal case of the day. Gorham syndrome of the right clavicle and scapula. *AJR Am J Roentgenol.* 1990 Jun;154(6):1335-6.
138. Ceroni D, De Coulon G, Regusci M, Kaelin A. Gorham-Stout disease of costo-vertebral localization: radiographic, scintigraphic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Acta Radiol.* 2004 Jul;45(4):464-8.
139. Mitchell CS, Parisi MT, Osborn RE. Gorham's disease involving the thoracic skeleton. Plain films and CT in two cases. *Pediatr Radiol.* 1993 Jan;23(7):543-4.
140. Stöve J, Reichelt A. Massive osteolysis of the pelvis, femur and sacral bone with a Gorham-Stout syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1995 Jan;114(4):207-10.
141. Mawk JR, Obukhov SK, Nichols WD, Wynne TD, Odell JM, Urman SM. Successful conservative management of Gorham disease of the skull base and cervical spine. *Childs Nerv Syst.* 13(11-12):622-5.
142. Benhalima H, Lazrak A, Boulaich M, Mezahi M, Ourlai A, Kzadri M, et al. Massive osteolysis of the maxillo-facial bones: case report and review of the literature. *Odontostomatol Trop.* 2001 Dec;24(96):35-40.
143. Kayada Y, Yoshiga K, Takada K, Tanimoto K. Massive osteolysis of the mandible with subsequent obstructive sleep apnea syndrome: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995 Dec;53(12):1463-5.
144. Livesley PJ, Saifuddin A, Webb PJ, Mitchell N, Ramani P. Gorham's disease of the spine. *Skeletal Radiol.* 1996 May;25(4):403-5.
145. Rauh G, Gross M. Disappearing bone disease (Gorham-stout disease): report of a case with a follow-up of 48 years. *Eur J Med Res.* 1997 Oct 30;2(10):425-7.
146. Green HD, Mollica AJ, Karuza AS. Gorham's disease: a literature review and case reports. *J Foot Ankle Surg.* 34(5):435-41.
147. Tie ML, Poland GA, Rosenow EC. Chylothorax in Gorham's syndrome. A common complication of a rare disease. *Chest.* 1994 Jan;105(1):208-13.
148. Atalabi OM, Fishman SJ, Kozakewich HP, Alsamarah AY, Alomari AI. A lethal form of Gorham disease associated with extensive musculoskeletal pneumatosis: case report and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2008 Nov;37(11):1041-6.
149. Halliday DR, Dahlin DC, Pugh DG, Young HH. Massive osteolysis and angiomatosis. *Radiology.* 1964 Apr;82:637-44.

150. Kery L, Wouters HW. Massive osteolysis. Report of two cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1970 Aug;52(3):452–9.
151. Ayuso-Velasco R, López-Gutiérrez JC. Mortality in patients with osteolysis of lymphatic origin: a review of the experience with 54 patients and the literature. *An Pediatr (Barc).* 2012 Aug;77(2):83–7.
152. Igel BJ, Shah H, Williamson MR, Sell JJ. Gorham's syndrome. Correlative imaging using nuclear medicine, plain film, and 3-D CT. *Clin Nucl Med.* 1994 Nov;19(11):1017–9.
153. Dominguez R, Washowich TL. Gorham's disease or vanishing bone disease: plain film, CT, and MRI findings of two cases. *Pediatr Radiol.* 1994 Jan;24(5):316–8.
154. Vinée P, Tanyü MO, Hauenstein KH, Sigmund G, Stöver B, Adler CP. CT and MRI of Gorham syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 18(6):985–9.
155. Assoun J, Richardi G, Railhac JJ, Le Guennec P, Caulier M, Dromer C, et al. CT and MRI of massive osteolysis of Gorham. *J Comput Assist Tomogr.* 18(6):981–4.
156. Chung C, Yu JS, Resnick D, Vaughan LM, Haghighi P. Gorham syndrome of the thorax and cervical spine: CT and MRI findings. *Skeletal Radiol.* 1997 Jan;26(1):55–9.
157. Lopez-Gutierrez JC, Miguel M, Diaz M, Ros Z, Tovar JA. Osteolysis and lymphatic anomalies: a review of 54 consecutive cases. *Lymphat Res Biol.* 2012 Dec;10(4):164–72.
158. Manisali M, Ozaksoy D. Gorham disease: correlation of MR findings with histopathologic changes. *Eur Radiol.* 1998 Jan;8(9):1647–50.
159. Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G, Alomari AI, Rischewski J, Fishman SJ, et al. Vascular lesions of bone in children, adolescents, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. *Virchows Arch.* 2009 Feb;454(2):161–79.
160. Somoza Argibay I, Díaz González M, Martínez Martínez L, Ros Mar Z, López-Gutiérrez JC. Heterogenicity of Gorham-Stout syndrome: association with lymphatic and venous malformations. *An Pediatr (Barc).* 2003 Jun;58(6):599–603.
161. Aviv RI, McHugh K, Hunt J. Angiomatosis of bone and soft tissue: a spectrum of disease from diffuse lymphangiomatosis to vanishing bone disease in young patients. *Clin Radiol.* 2001 Mar;56(3):184–90.
162. Scalzetti EM, Heitzman ER, Groskin SA, Randall PA, Katzenstein AL. Developmental lymphatic disorders of the thorax. *Radiographics.* 1991 Nov;11(6):1069–85.



163. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ciccarelli R. Treatment of Gorham's disease with zoledronic acid. *Oral Oncol.* 2005 Aug;41(7):747–50.
164. Hammer F, Kenn W, Wesselmann U, Hofbauer LC, Delling G, Allolio B, et al. Gorham-Stout disease--stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res.* 2005 Feb;20(2):350–3.
165. Hagberg H, Lamberg K, Aström G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet.* 350(9094):1822–3.
166. Sun S, Liu X, Ma B, Zhou Y, Sun H. Could local deliver of bisphosphonates be a new therapeutic choice for Gorham-Stout syndrome? *Med Hypotheses.* 2011 Feb;76(2):237–8.
167. Lee S, Finn L, Sze RW, Perkins JA, Sie KC. Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Dec;129(12):1340–3.
168. Fontanesi J. Radiation therapy in the treatment of Gorham disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Oct;25(10):816–7.
169. McNeil KD, Fong KM, Walker QJ, Jessup P, Zimmerman P V. Gorham's syndrome: a usually fatal cause of pleural effusion treated successfully with radiotherapy. *Thorax.* 1996 Dec;51(12):1275–6.
170. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, Rosenthal D, Suit HD. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Jun 15;26(3):491–7.
171. Hu P, Yuan X, Hu X, Shen F, Wang J. Gorham-Stout syndrome in mainland China: a case series of 67 patients and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013 Aug;14(8):729–35.
172. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, van Hinsbergh VW, Fang GH, Dumont D, et al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Apr 11;92(8):3566–70.
173. Ng SE, Wang YT. Gorham disease with prominent pleuropulmonary manifestation. *Singapore Med J.* 1995 Feb;36(1):102–4.
174. Yoo SY, Hong SH, Chung HW, Choi J-A, Kim CJ, Kang HS. MRI of Gorham's disease: findings in two cases. *Skeletal Radiol.* 2002 May;31(5):301–6.
175. Fujiu K, Kanno R, Suzuki H, Nakamura N, Gotoh M. Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham's syndrome). *The Annals of thoracic surgery.* 2002. p. 1956–7.
176. Miller GG. Treatment of chylothorax in Gorham's disease: case report and literature review. *Can J Surg.* 2002 Oct;45(5):381–2.

177. Pedicelli G, Mattia P, Zorzoli AA, Sorrone A, De Martino F, Sciotto V. Gorham syndrome. *JAMA*. 1984 Sep 21;252(11):1449–51.
178. Swelstad MR, Frumiento C, Garry-McCoy A, Agni R, Weigel TL. Chylotamponade: an unusual presentation of Gorham's syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2003 May;75(5):1650–2.
179. Lee WS, Kim SH, Kim I, Kim HK, Lee KS, Lee SY, et al. Chylothorax in Gorham's disease. *J Korean Med Sci*. 2002 Dec;17(6):826–9.
180. Hejgaard N, Olsen PR. Massive Gorham osteolysis of the right hemipelvis complicated by chylothorax: report of a case in a 9-year-old boy successfully treated by pleurodesis. *J Pediatr Orthop*. 7(1):96–9.
181. Heyd R, Micke O, Surholt C, Berger B, Martini C, Füller J, et al. Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e179–85.
182. Heyd R, Rabeneck D, Dörnenburg O, Tselis N, Zamboglou N. Gorham-Stout syndrome of the pelvic girdle treated by radiation therapy: a case report. *Strahlenther Onkol*. 2011 Feb;187(2):140–3.
183. Aoki M, Kato F, Saito H, Mimatsu K, Iwata H. Successful treatment of chylothorax by bleomycin for Gorham's disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Sep;(330):193–7.
184. Redenbacher E. Ranula sub lingua, speciali cum casu congenito. 1828.
185. Milligan WA. Case of Large Lymphangioma or Telangiectasis occupying the Lower Half of Left Abdomen and Left Leg. *Proc R Soc Med*. 1926 Jan;19(Clin Sect):35.
186. Harris R, Prandoni AG. Generalized primary lymphangiomas of bone: report of case associated with congenital lymphedema of forearm. *Ann Intern Med*. 1950 Nov;33(5):1302–13.
187. Satria MN, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. Pulmonary lymphangiomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2011 Jan;9(4):191–3.
188. Tazelaar HD, Kerr D, Yousem S a, Saldana MJ, Langston C, Colby T V. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *Hum Pathol*. 1993 Dec;24(12):1313–22.
189. Rebollo M, Olivera M, Moreno R, Almonacid C, Velasco M, Nieto S. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *Rev Patol Resp*. 2004;7(1):29–31.
190. Takahashi K, Takahashi H, Maeda K, Homma S, Uekusa T, Dambara T, et al. An adult case of lymphangiomatosis of the mediastinum, pulmonary interstitium and retroperitoneum complicated by chronic disseminated intravascular coagulation. *Eur Respir J*. 1995 Oct;8(10):1799–802.

191. Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW. Thoracic lymphangiomas in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Feb;26(2):136–41.
192. Ooi CY, Brody D, Wong R, Moroz S, Ngan BY, Navarro OM, et al. Liver transplantation for massive hepatic lymphangiomas in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Mar;52(3):366–9.
193. Ra SH, Bradley RF, Fishbein MC, Busuttil RW, Lu DSK, Lassman CR. Recurrent hepatic lymphangiomas after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007 Nov;13(11):1593–7.
194. Chung W-C, Kim H-K, Yoo J-Y, Lee J-R, Lee K-M, Paik C-N, et al. Colonic lymphangiomas associated with anemia. *World J Gastroenterol*. 2008 Oct 7;14(37):5760–2.
195. Jung SW, Cha JM, Lee J II, Joo KR, Choe JW, Shin HP, et al. A case report with lymphangiomas of the colon. *J Korean Med Sci*. 2010 Jan;25(1):155–8.
196. Nair LG, Kurtz CP. Lymphangiomas presenting with bronchial cast formation. *Thorax*. 1996 Jul;51(7):765–6.
197. Swensen SJ, Hartman TE, Mayo JR, Colby T V, Tazelaar HD, Müller NL. Diffuse pulmonary lymphangiomas: CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 19(3):348–52.
198. Joliat G, Stalder H, Kapanci Y. Lymphangiomyomas: a clinico-anatomical entity. *Cancer*. 1973 Feb;31(2):455–61.
199. Dajee H, Woodhouse R. Lymphangiomas of the mediastinum with chylothorax and chylopericardium: role of radiation treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Sep;108(3):594–5.
200. Crosby IK, Crouch J, Reed WA. Chylopericardium and chylothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973 Jun;65(6):935–9.
201. Lim KG, Rosenow EC, Staats B, Couture C, Morgenthaler TI. Chyloptysis in adults: presentation, recognition, and differential diagnosis. *Chest*. 2004 Jan;125(1):336–40.
202. Steinacher I, Lamprecht B, Lobendanz M, Zoller H, Darteville P, Fadel E, et al. Successful surgical treatment of thoracic multiorgan lymphangiomas. *Wien Klin Wochenschr*. 2009 Jan;121(19-20):644–7.
203. Kim J, Han D, Hong C-H, Lee H-L, Kim J-P, Sohn J-H, et al. Colonic lymphangiomas associated with protein-losing enteropathy. *Dig Dis Sci*. 2005 Sep;50(9):1747–53.
204. Takami A, Nakao S, Sugimori N, Ishida F, Yamazaki M, Nakatsumi Y, et al. Management of disseminated intra-abdominal lymphangiomas with protein-

- losing enteropathy and intestinal bleeding. *South Med J*. 1995 Nov;88(11):1156–8.
205. Abe R, Kimura M, Airosaki A, Ishii H, Nakamura T, Kasai M, et al. Retroperitoneal lymphangiomyomatosis with lymphedema of the legs. *Lymphology*. 1980 Jun;13(2):62–7.
206. Van Lith JM, Hoekstra HJ, Boeve WJ, Weits J. Lymphoedema of the legs as a result of lymphangiomyomatosis. A case report and review of the literature. *Neth J Med*. 1989 Jun;34(5-6):310–6.
207. Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, Anak S, Güler N, Bilgic B, et al. Diffuse thoracic lymphangiomas with disseminated intravascular coagulation in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Dec;27(12):685–7.
208. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol*. 2010 Mar;8(1):9–19.
209. Holthöfer H, Virtanen I, Kariniemi AL, Hormia M, Linder E, Miettinen A. Ulex europaeus I lectin as a marker for vascular endothelium in human tissues. *Lab Invest*. 1982 Jul;47(1):60–6.
210. Alitalo K, Tammela T, Petrova T V. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature*. 2005 Dec 15;438(7070):946–53.
211. Wunderbaldinger P, Paya K, Partik B, Turetschek K, Hörmann M, Horcher E, et al. CT and MR imaging of Generalized Cystic Lymphangiomas in Pediatrics Patients. *AJR*. 2000;174:827–32.
212. Pistoia F, Markowitz SK. Splenic lymphangiomas: CT diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Jan;150(1):121–2.
213. Bader TR, Ranner G, Klimpfinger M. Case report: CT appearance of capillary and cavernous lymphangiomas of the spleen in an adult. *Clin Radiol*. 1998 May;53(5):379–81.
214. Cuttillo DP, Swayne LC, Cucco J, Dougan H. CT and MR imaging in cystic abdominal lymphangiomas. *J Comput Assist Tomogr*. 13(3):534–6.
215. Pilla TJ, Wolverson MK, Sundaram M, Heiberg E, Shields JB. CT evaluation of cystic lymphangiomas of the mediastinum. *Radiology*. 1982 Sep;144(4):841–2.
216. Watts MA, Gibbons JA, Aaron BL. Mediastinal and osseous lymphangiomas: case report and review. *Ann Thorac Surg*. 1982 Sep;34(3):324–8.
217. Baulieu F, Baulieu JL, Mesny J, Ducouret N, Benhamou AC, Barsotti J, et al. Visualization of the thoracic duct by lymphoscintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1987 Jan;13(5):264–5.

218. Fukahori S, Tsuru T, Asagiri K, Nakamizo H, Asakawa T, Tanaka H, et al. Thoracic lymphangiomatosis with massive chylothorax after a tumor biopsy and with disseminated intravenous coagulation--lymphoscintigraphy, an alternative minimally invasive imaging technique: report of a case. *Surg Today*. 2011 Jul;41(7):978–82.
219. DU M-H, Ye R-J, Sun K-K, Li J-F, Shen D-H, Wang J, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis: a case report with literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(5):797–800.
220. Miller C, Mazzaferro V, Makowka L, ChapChap P, Demetris J, Tzakis A, et al. Orthotopic liver transplantation for massive hepatic lymphangiomatosis. *Surgery*. 1988 Apr;103(4):490–5.
221. Dunkelmann H, Sharief N, Berman L, Ninan T. Generalised lymphangiomatosis with chylothorax. *Arch Dis Child*. 1989 Jul;64(7):1058–60.
222. Molitch HI, Unger EC, Witte CL, VanSonnenberg E. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomatosis. *Radiology*. 1995 Feb;194(2):343–7.
223. Pui MH, Yueh TC. Lymphoscintigraphy in chyluria, chyloperitoneum and chylothorax. *J Nucl Med*. 1998 Jul;39(7):1292–6.
224. Ozeki M, Funato M, Kanda K, Ito M, Teramoto T, Kaneko H, et al. Clinical improvement of diffuse lymphangiomatosis with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24(7):513–24.
225. Laverdière C, M D, Dubois J, Russo P, Hershon L, Lapierre J. Improvement of disseminated lymphangiomatosis with recombinant interferon therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(4):321–4.
226. Borden EC, Sen GC, Uze G, Silverman RH, Ransohoff RM, Foster GR, et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Dec;6(12):975–90.
227. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 7;364(14):1380–2.
228. Lima AS De, Martynychen MG, Florêncio RT. Pulmonary lymphangiomatosis: a report of two cases. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):229–33.
229. Brissaud O, Desfrere L, Mohsen R, Fayon M, Demarquez JL. Congenital idiopathic chylothorax in neonates: chemical pleurodesis with povidone-iodine (Betadine). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Nov;88(6):F531–3.
230. Lopez-Gutierrez JC, Tovar JA. Chylothorax and chylous ascites: Management and pitfalls. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Oct;23(5):298–302.

231. Bekker MN, van den Akker NMS, de Mooij YM, Bartelings MM, van Vugt JMG, Gittenberger-de Groot AC. Jugular lymphatic maldevelopment in Turner syndrome and trisomy 21: different anomalies leading to nuchal edema. *Reprod Sci*. 2008 Apr;15(3):295–304.
232. Al-Tawil K, Ahmed G, Al-Hathal M, Al-Jarallah Y, Campbell N. Congenital chylothorax. *Am J Perinatol*. 2000 Jan;17(3):121–6.
233. Brodman RF, Zavelson TM, Schiebler GL. Treatment of congenital chylothorax. *J Pediatr*. 1974 Oct;85(4):516–7.
234. Noel AA, Gloviczki P, Bender CE, Whitley D, Stanson AW, Deschamps C. Treatment of symptomatic primary chylous disorders. *J Vasc Surg*. 2001 Nov;34(5):785–91.
235. Yeang C-H, Ma G-C, Shih J-C, Yang Y-S, Chen C-P, Chang S-P, et al. Genome-wide gene expression analysis implicates the immune response and lymphangiogenesis in the pathogenesis of fetal chylothorax. *PLoS One*. 2012 Jan;7(4):e34901.
236. Ma G-C, Liu C-S, Chang S-P, Yeh K-T, Ke Y-Y, Chen T-H, et al. A recurrent ITGA9 missense mutation in human fetuses with severe chylothorax: possible correlation with poor response to fetal therapy. *Prenat Diagn*. 2008 Nov;28(11):1057–63.
237. Copons Fernández C, Benítez Segura I, Castillo Salinas F, Salcedo Abizanda S. Quilotórax neonatal: etiología, evolución y respuesta al tratamiento. *An Pediatría*. 2008 Mar;68(3):224–31.
238. Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr*. 2004 Feb;93(2):220–4.
239. Resch B, Halmer M, Müller W, Eber E. Long-term follow-up of children with congenital chylothorax. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1060–2.
240. Echeverría Lecuona J, Benito A, Arena Ansotegui J, Collado Espiga V, Rey Otero A, Paisán Grisolia L. Quilotórax congénito. *An Esp Pediatr*. 1998;49(10):161–4.
241. Tsukimori K, Nakanami N, Fukushima K, Yoshimura T, Hikino S, Nakano H. Pleural fluid/serum immunoglobulin ratio is a diagnostic marker for congenital chylothorax in utero. *J Perinat Med*. 2006 Jan;34(4):313–7.
242. Okuda I, Udagawa H, Takahashi J, Yamase H, Kohno T, Nakajima Y. Magnetic resonance-thoracic ductography: imaging aid for thoracic surgery and thoracic duct depiction based on embryological considerations. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Dec;57(12):640–6.

243. Büttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children: guidelines for diagnosis and management. *Chest*. 1999 Sep;116(3):682–7.
244. Ogi S, Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y. A case of chylothorax diagnosed by lymphoscintigraphy using Tc-99m HSA-DTPA. *Clin Nucl Med*. 2002 Jun;27(6):455–6.
245. Liu D-Y, Shao Y, Shi J-X. Unilateral pedal lymphangiography with non-contrast computerized tomography is valuable in the location and treatment decision of idiopathic chylothorax. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Jan;9(1):8.
246. Freundlich IM. The role of Lymphangiography in Chylothorax. *Am J Roentgenol*. 1975 Nov;125(3):617–27.
247. Guermazi A, Brice P, Hennequin C, Sarfati E. Lymphography: an old technique retains its usefulness. *Radiographics*. 23(6):1541–58; discussion 1559–60.
248. Allen EM, van Heeckeren DW, Spector ML, Blumer JL. Management of nutritional and infectious complications of postoperative chylothorax in children. *J Pediatr Surg*. 1991 Oct;26(10):1169–74.
249. Jensen GL, Mascioli EA, Meyer LP, Lopes SM, Bell SJ, Babayan VK, et al. Dietary modification of chyle composition in chylothorax. *Gastroenterology*. 1989 Sep;97(3):761–5.
250. Vain NE, Swarner OW, Cha CC. Neonatal chylothorax: a report and discussion of nine consecutive cases. *J Pediatr Surg*. 1980 Jun;15(3):261–5.
251. Bartha JL, Comino-Delgado R. Fetal chylothorax response to maternal dietary treatment. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):820–3.
252. Ahmad FK, Sherman SJ, Hagglund KH, Johnson MP, Krivchenia E. Isolated unilateral fetal pleural effusion: the role of sonographic surveillance and in utero therapy. *Fetal Diagn Ther*. 11(6):383–9.
253. Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. *Prenat Diagn*. 2007 Oct;27(10):893–9.
254. Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, et al. Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology*. 2012;45(3):91–102.
255. Sassoon CS, Light RW. Chylothorax and pseudochylothorax. *Clin Chest Med*. 1985 Mar;6(1):163–71.
256. Rasiah S V, Oei J, Lui K. Octreotide in the treatment of congenital chylothorax. *J Paediatr Child Health*. 40(9-10):585–8.

257. Siu SLY, Lam DSY. Spontaneous neonatal chylothorax treated with octreotide. *J Paediatr Child Health*. 42(1-2):65–7.
258. Shah D, Sinn JKH. Octreotide as therapeutic option for congenital idiopathic chylothorax: a case series. *Acta Paediatr*. 2012 Apr;101(4):e151–5.
259. Horvers M, Mooij CF, Antonius TAJ. Is octreotide treatment useful in patients with congenital chylothorax? *Neonatology*. 2012 Jan;101(3):225–31.
260. Das A, Shah P. Octeotride for the treatment of chylothorax in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD006388.
261. Khiatani V, Isaacson A, Yu H, Stavas J. Interventional radiologic placement of Denver pleuroperitoneal shunt for refractory chylothorax. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Jul;24(7):1073–4.
262. Nadolski GJ, Itkin M. Thoracic duct embolization for nontraumatic chylous effusion: experience in 34 patients. *Chest*. 2013 Jan;143(1):158–63.
263. Nadolski G, Itkin M. Thoracic duct embolization for the management of chylothoraces. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Jul;19(4):380–6.
264. Paul S, Altorki NK, Port JL, Stiles BM, Lee PC. Surgical management of chylothorax. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jun;57(4):226–8.
265. Nakano A, Kato M, Watanabe T, Kawai N, Ota H, Hattori T, et al. OK-432 chemical pleurodesis for the treatment of persistent chylothorax. *Hepatogastroenterology*. 1994 Dec;41(6):568–70.
266. Akaogi E, Mitsui K, Sohara Y, Endo S, Ishikawa S, Hori M. Treatment of postoperative chylothorax with intrapleural fibrin glue. *Ann Thorac Surg*. 1989 Jul;48(1):116–8.
267. Chye JK, Lim CT, Van der Heuvel M. Neonatal chylous ascites--report of three cases and review of the literature. *Pediatr Surg Int*. 1997 Apr;12(4):296–8.
268. Cárdenas A, Chopra S. Chylous ascites. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):1896–900.
269. Northup KA, Witte MH, Witte CL. Syndromic classification of hereditary lymphedema. *Lymphology*. 2003 Dec;36(4):162–89.
270. Aalami OO, Allen DB, Organ CH. Chylous ascites: a collective review. *Surgery*. 2000 Nov;128(5):761–78.
271. Levine C. Primary disorders of the lymphatic vessels--a unified concept. *J Pediatr Surg*. 1989 Mar;24(3):233–40.
272. Gale NW, Thurston G, Hackett SF, Renard R, Wang Q, McClain J, et al. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning,



- and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell*. 2002 Sep;3(3):411–23.
273. Browse NL, Wilson NM, Russo F, Al-Hassan H, Allen DR. Aetiology and treatment of chylous ascites. *Br J Surg*. 1992 Nov;79(11):1145–50.
274. Campisi C, Bellini C, Eretta C, Zilli A, da Rin E, Davini D, et al. Diagnosis and management of primary chylous ascites. *J Vasc Surg*. 2006 Jun;43(6):1244–8.
275. Mitsunaga T, Yoshida H, Iwai J, Matsunaga T, Kouchi K, Ohtsuka Y, et al. Successful surgical treatment of two cases of congenital chylous ascites. *J Pediatr Surg*. 2001 Nov;36(11):1717–9.
276. Craven CE, Goldman AS, Larson DL, Patterson M, Hendrick CK. Congenital chylous ascites: lymphangiographic demonstration of obstruction of the cisterna chyli and chylous reflux into the peritoneal space and small intestine. *J Pediatr*. 1967 Mar;70(3):340–5.
277. Schwartz DL, So HB, Schneider KM, Becker JM. Recurrent chylous ascites associated with intestinal malrotation and lymphatic rupture. *J Pediatr Surg*. 1983 Apr;18(2):177–9.
278. Biswas G, Samuel AM. Tc-99m Dextran lymphoscintigraphy in an infant with chylous peritoneal effusion. *Clin Nucl Med*. 1996 Apr;21(4):341–2.
279. Man DW, Spitz L. The management of chylous ascites in children. *J Pediatr Surg*. 1985 Feb;20(1):72–5.
280. Cochran WJ, Klish WJ, Brown MR, Lyons JM, Curtis T. Chylous ascites in infants and children: a case report and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985 Aug;4(4):668–73.
281. Sanchez RE, Mahour GH, Brennan LP, Woolley MM. Chylous ascites in children. *Surgery*. 1971 Feb;69(2):183–8.
282. Caty MG, Hilfiker ML, Azizkhan RG, Glick PL. Successful treatment of congenital chylous ascites with a somatostatin analogue. *Pediatr Surg Int*. 1996 Jun;11(5-6):396–7.
283. Te Pas AB, vd Ven K, Stokkel MPM, Walther FJ. Intractable congenital chylous ascites. *Acta Paediatr*. 2004 Oct;93(10):1403–5.
284. Yildirim AE, Altun R, Can S, Ocal S, Akbaş E, Korkmaz M, et al. Idiopathic chylous ascites treated with total parenteral nutrition and octreotide. A case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;23(10):961–3.
285. Unger SW, Chandler JG. Chylous ascites in infants and children. *Surgery*. 1983 Mar;93(3):455–61.

286. Loiterman DL, Bleicher MA. Chylous ascites: an etiology of peritonitis in infancy. *J Pediatr Surg.* 1985 Oct;20(5):538–40.
287. Pearl J, Joyner J, Collins DL. Chylous ascites: the first reported surgical cure by direct ligation. *J Pediatr Surg.* 1977 Oct;12(5):687–91.
288. Rector FE, Whittlesey G. Effective control of chylous ascites: an alternative approach. *J Pediatr Surg.* 1993 Jan;28(1):76–7.
289. Croteau S, Kozakewich H, Perez-Atayde A, Fishman S, Alomari A, Chaudry G, et al. Kaposiform Lymphangiomatosis: A Distinct Aggressive Lymphatic Anomaly. *J Pediatr.* 2014;164(2):383–8.
290. Safi F, Gupta A, Adams D, Anandan V, McCormack FX, Assaly R. Kaposiform Lymphangiomatosis , a Newly Characterized Vascular Anomaly Presenting with Hemoptysis in an Adult Woman. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(1):92–5.
291. Fernandes VM, Fargo JH, Saini S, Guerrero MF, Marcus L, Luchtman-Jones L, et al. Kaposiform lymphangiomatosis: Unifying features of a heterogeneous disorder. *Pediatr blood cancer.* 2014 Oct 12;(epub ahead of print doi: 10.1002/pbc.25278).
292. Trenor CC, Chaudry G. Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):186–90.
293. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, Alomari AI, Fishman SJ, Mulliken JB, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr.* 2013 Jan;162(1):142–7.
294. Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol.* 2004 May;28(5):559–68.
295. Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Successful treatment of kaposiform lymphangiomatosis with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jan 18;
296. Kahn HJ, Marks A. A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors. *Lab Invest.* 2002;82(9):1255–7.
297. Zeng, Y., Wang, F., Williams, E. D., & Chow CW. Lymphatics in the Alimentary Tract of Children in Health and Disease: Study on Mucosal Biopsies Using the Monoclonal Antibody D2-40. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:541–9.
298. Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol.* 2002;15(4):434–40.

299. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet.* 2004 Sep;36(9):949–51.
300. Riggs ER, Jackson L, Miller DT, Van Vooren S. Phenotypic information in genomic variant databases enhances clinical care and research: the International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium experience. *Hum Mutat.* 2012 May;33(5):787–96.
301. Enjoras O, Wassef M, Chapot R. Introduction: ISSVA classification. Cambridge Univ Press [Internet]. [cited 2014 Sep 16]; Available from: [http://assets.cambridge.org/97805218/48510/excerpt/9780521848510\\_excerpt.pdf](http://assets.cambridge.org/97805218/48510/excerpt/9780521848510_excerpt.pdf)
302. Meijer-Jorna LB, van der Loos CM, de Boer OJ, van der Horst CM a M, van der Wal AC. Microvascular proliferation in congenital vascular malformations of skin and soft tissue. *J Clin Pathol.* 2007 Jul;60(7):798–803.
303. Dellinger M, Garg N, Ferry T, J K, Olsen BR. Meeting Report from the 1st International Conference on Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Syndrome. 1st International Conference on Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Syndrome. 2013.
304. Molina M, Romero A, Antón S, Sarría J, Prieto G, Polanco I. Linfangiectasia intestinal primaria: evolución a largo plazo. *An Esp Pediatr.* 2001;54(Supl 3):33–5.
305. Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Feb;58(2):167–72.
306. Patrick K, Makris M. Images in haematology. Noonan syndrome associated with bleeding disorders. *Br J Haematol.* 2010 Oct;151(2):117.
307. Palatiel H, Grant F, Fishman S, Alomari A. Scrotal vascular anomalies: imaging features as a guide to diagnosis and therapy. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2014.
308. Nesbit G, MacArthur C, Krol A. MRI differentiation of venous and lymphatic malformation of the head and neck: the Hematocrit- versus Debris-level sign. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2014.
309. Kreindell T, R C, Alomari A. Imaging findings in Central Conducting Lymphatic Anomalies. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2014.
310. Lillis A, Shaikh R, Goyal P, Park J, Dillon B, Chaudry G, et al. Dynamic lymphangiography in the Diagnosis of patients with anomalies or iatrogenic injury to the Central Conducting Lymphatics Anomalies. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2014.

311. Malone LJ, Fenton LZ, Weinman JP, Anagnost MR, Browne LP. Pediatric lymphangiectasia: an imaging spectrum. *Pediatr Radiol*. 2014 Oct 10;
312. Liu N-F, Lu Q, Liu P-A, Wu X-F, Wang B-S. Comparison of radionuclide lymphoscintigraphy and dynamic magnetic resonance lymphangiography for investigating extremity lymphoedema. *Br J Surg*. 2010 Mar;97(3):359–65.
313. Liu NF, Yan ZX, Wu XF. Classification of lymphatic-system malformations in primary lymphoedema based on MR lymphangiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 Sep;44(3):345–9.
314. Liu N, Zhang Y. Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Jul 15;
315. Krishnamurthy R, Hernandez A, Kavuk S, Annam A, Pimpalwar S. Imaging the Central Conducting Lymphatics: Initial Experience with Dynamic MR Lymphangiography. *Radiology*. 2014 Oct 15;131399.
316. Motz KM, Nickley KB, Bedwell JR, Yadav B, Guzzetta PC, Oh AK, et al. OK432 versus doxycycline for treatment of macrocystic lymphatic malformations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014 Feb;123(2):81–8.
317. Danial C, Tichy AL, Tariq U, Swetman GL, Khuu P, Leung TH, et al. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):1050–7.
318. Poralla C, Specht S, Born M, Müller A, Bartmann P, Müller A. Treatment of congenital generalized lymphangiectasia with propranolol in a preterm infant. *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):e439–42.
319. Nir V, Guralnik L, Livnat G, Bar-Yoseph R, Hakim F, Ilivitzki A, et al. Propranolol as a treatment option in Gorham-Stout syndrome: a case report. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Apr;49(4):417–9.
320. Wul J, Kitajewskil C, Keungl C, Monteagudo J, Lioul P, Reiley M, et al. Propranolol as an adjunct treatment in lymphatic malformation. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2014.
321. Maruani A, Brown S, Lorette G, Pondaven-Letourmy S, Herbreteau D, Eisenbaum A. Lack of effect of propranolol in the treatment of lymphangioma in two children. *Pediatr Dermatol*. 30(3):383–5.
322. Akyüz C, Ataş E, Varan A. Treatment of a tongue lymphangioma with sirolimus after failure of surgical resection and propranolol. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):931–2.
323. Grunewald TGP, Damke L, Maschan M, Petrova U, Surianinova O, Esipenko a., et al. First report of effective and feasible treatment of multifocal

- lymphangiomatosis (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. *Ann Oncol.* 2010;21(8):1733–4.
324. Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. *Laryngoscope.* 2011 Sep;121(9):1851–4.
325. Rossler J, Geiger J, Földi E, Adams D, Niemeyer C. Retrospective analysis of syrolimus in the treatment of generalized lymphatic malformation and Gorham Stout disease. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2014.
326. Bassi A, Syed S. Multifocal Infiltrative Lymphangiomatosis in a Child and Successful Treatment With Sirolimus. *Mayo Clin Proc. Mayo Foundation for Medical Education and Research;* 2014;89(12):e129.
327. Adams D, Hammil A, Trenon C, Vinks A, Patel M, Chaudry G, et al. Phase II clinical trial of sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies: initial results. The 20th Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2014.
328. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker VER, Blumhorst C, Darling T, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A.* 2014 Jul;164(7):1713–33.
329. Castiglioni C, Bertini E, Orellana P, Villarroel C, Las Heras F, Hinzpeter D, et al. Activating PIK3CA somatic mutation in congenital unilateral isolated muscle overgrowth of the upper extremity. *Am J Med Genet A.* 2014 Sep;164A(9):2365–9.
330. Boscolo E, Coma S, Luks VL, Greene AK, Klagsbrun M, Warman ML, et al. AKT hyper-phosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation. *Angiogenesis.* 2014 Nov 26;(Epub ahea).

