

## DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LINFEDEMA CONGÉNITO BILATERAL DE MIEMBROS INFERIORES TIPO MILROY: PRESENTACIÓN DE CASO

### PRENATAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL BILATERAL LOWER LIMB LYMPHEDEMA MILROY TYPE: CASE REPORT

Daniel Quintana-Hernández <sup>1,a,b</sup>, Yanisbell Fajardo-Peña <sup>2,b,c</sup>, Dayami Ramirez-Arias <sup>2,d</sup>,  
Ainadys Herrera-Luis <sup>1,c,d</sup>

#### Filiación:

<sup>1</sup> Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Servicio de genética, Mayabeque, Cuba

<sup>2</sup> Hospital Ginecoobstétrico Ramón González Coro, Servicio de genética, La Habana, Cuba

<sup>a</sup> Doctor en Ciencias Médicas

<sup>b</sup> Especialista en Genética Clínica

<sup>c</sup> Master en Genética Médica

<sup>d</sup> Licenciada en enfermería

<sup>e</sup> Licenciada en Psicología

**Cómo citar el artículo:** Quintana-Hernández D, Fajardo-Peña Y, Ramírez-Arias D, Herrera-Luis D. Diagnóstico prenatal de linfedema congénito bilateral de miembros inferiores tipo Milroy: Presentación de caso. Revista Internacional de Salud Materno Fetal. 2023; 8(4): z13-z16. DOI: 10.47784/rismf.2023.8.4.324

**Financiamiento:** Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

**Conflictos de interés:** Los autores no tienen conflicto de interés con el presente estudio.

#### Correspondencia:

Daniel Quintana Hernández

Correo electrónico:

daniel.quintana@infomed.sld.cu

Recibido: 15-11-2023

Revisión: 12-12-2023

Aprobado: 29-12-2023

Anticipada: 11-01-2024

Publicado: 11-01-2024



#### RESUMEN

El linfedema congénito es un raro trastorno genético hereditario del sistema linfático. Por lo general se diagnostica en la infancia y ocasionalmente en etapa prenatal. Este artículo tiene el objetivo de presentar un caso con diagnóstico prenatal de linfedema congénito bilateral de miembros inferiores tipo Milroy. Se trata de una gestante de 21 años de edad, con edad gestacional de 24 semanas. Los ultrasonidos de marcadores de cromosopatías y morfológico en el primer y segundo trimestres del embarazo no informaron alteraciones estructurales. Con 24 semanas se realiza ecografía bidimensional que confirma linfedema bilateral de miembros inferiores. Al realizar genealogía de cuatro generaciones no se reportan antecedentes personales y familiares de trastornos circulatorios u otros problemas de salud. Se ofreció asesoramiento genético y la gestante solicitó terminación voluntaria del embarazo. El análisis anatomopatológico confirmó los hallazgos ecográficos con diagnóstico de linfedema congénito bilateral de miembros inferiores tipo Milroy.

**Palabras clave:** Linfedema congénito; Enfermedad de Milroy; Diagnóstico prenatal; Asesoramiento genético (Fuente: DeCS, BIREME)

#### ABSTRACT

Congenital lymphedema is a rare inherited genetic disorder of the lymphatic system. It is usually diagnosed in childhood and occasionally in the prenatal stage. This article aims to present a case with a prenatal diagnosis of congenital bilateral lower limb lymphedema Milroy type. This is a 21-year-old pregnant woman, with a gestational age of 24 weeks. Ultrasounds of chromosomopathies and morphological markers in the first and second trimesters of pregnancy did not report structural alterations. At 24 weeks, a two-dimensional ultrasound was performed that confirmed bilateral lymphedema of the lower limbs. When performing genealogy of four generations, no personal or family history of circulatory disorders or other health problems is reported. Genetic counseling was offered and the surrogate requested voluntary termination of the pregnancy. The pathological analysis confirmed the ultrasound findings with a diagnosis of congenital bilateral lymphedema of the lower limbs Milroy type.

**Key words:** Congenital lymphedema, Milroy disease, Prenatal diagnosis, Genetic counseling (Source: MeSH NLM)

## INTRODUCCIÓN

El linfedema se define como una acumulación excesiva de líquido linfático en el tejido subcutáneo, debido a la incapacidad del sistema linfático para mantener la homeostasis normal. Puede clasificarse como primario o secundario. El linfedema primario resulta de una anomalía congénita o disfunción de los vasos linfáticos, mientras que el secundario puede desarrollarse como consecuencia de la destrucción u obstrucción de los canales linfáticos por otras condiciones patológicas como infección, traumatismo o cáncer. (1)

El linfedema primario es un trastorno genético hereditario del sistema linfático. Estos trastornos genéticos pueden provocar malformaciones o disfunciones del sistema linfático, lo que conduce a una acumulación de líquido intersticial y, por tanto, a la formación de edema. Es más frecuente a nivel periférico de los miembros inferiores, pero también pueden ocurrir manifestaciones sistémicas como linfangiectasia intestinal, ascitis, quilotorax o hidropesía fetal.(2,3)

El linfedema primario afecta aproximadamente a 1/100 000 personas menores de 20 años con predominio del sexo femenino. La presentación clínica y el grado de afectación varían según el gen causante y la alteración genética específica. Se divide en cinco categorías: (1) trastornos con mosaicismo somático y anomalía del crecimiento segmentario, (2a) trastornos sindrómicos, (2b) trastornos con afectación sistémica, (2c) linfedema congénito y (2d) trastornos que ocurren después del primer año de vida (linfedema de aparición tardía). (4-6)

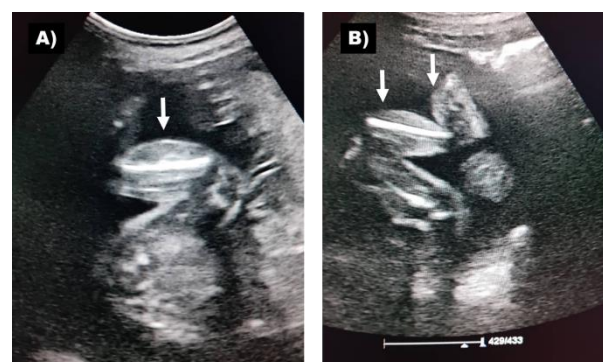
En la literatura internacional se han informado sólo unos pocos casos diagnosticados antes del nacimiento, ninguno de ellos en Cuba. (7,8) Este artículo tiene el objetivo de presentar un caso con diagnóstico prenatal de linfedema congénito bilateral de miembros inferiores tipo Milroy.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Gestante de 21 años de edad, primigesta con edad gestacional corregida de 24 semanas, con evaluación inicial de riesgo genético incrementado por exposición a teratógenos (bebidas alcohólicas

en la quinta semana). Niega antecedentes personales y familiares de trastornos circulatorios u otros problemas de salud. No consanguinidad. Se realizaron ultrasonidos de marcadores de cromosomopatías y morfológico en el primer y segundo trimestres del embarazo (13, 18 y 21 semanas) que no habían informado alteraciones estructurales. Ecocardiograma fetal normal, donde se señala que se observa aumento de volumen distal de miembros inferiores.

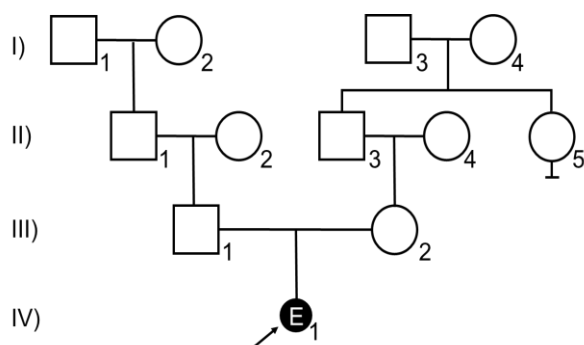
Con 24 semanas se realiza ecografía de confirmación con equipo Mindray DC7 bidimensional en Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, que informa configuración ósea normal, biometrías de huesos largos de miembros inferiores simétricos entre el 5-50 percentil. A nivel de ambas piernas y pies se describe aumento de volumen a expensas del tejido celular subcutáneo, más marcado en la porción distal que no mapea flujo Doppler a color, compatible con linfedema congénito bilateral de miembros inferiores (**Figura 1**). Se realizó diagnóstico prenatal citogenético por cordocentesis que fue normal (46, XX).



**Figura 1.** Ecografía bidimensional de feto con linfedema bilateral de miembros inferiores. Nótese aumento de volumen a expensas del tejido celular subcutáneo, más marcado en la porción distal. A) A nivel de pierna izquierda. B) A nivel de pierna derecha y dorso del pie.

Se realizó genealogía de tres generaciones (**Figura 2**) y se ofreció asesoramiento genético, se informó sobre el defecto descrito, el pronóstico y posibles complicaciones. La gestante solicitó terminación voluntaria del embarazo. La interrupción se indujo con prostaglandinas intravaginales, obteniéndose feto femenino de 600 gramos. El análisis

anatomopatológico confirmó el diagnóstico realizado por ecografía (Figura 3).



E (Propósito: Feto femenino de 24 semanas con diagnóstico de linfedema congénito de miembros inferiores tipo Milroy).

**Figura 2.** Genealogía de cuatro generaciones

Se obtuvo el consentimiento informado (escrito y verbal) de la pareja para publicar el caso. Se cumplieron los principios del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) para experimentos con humanos.



**Figura 3.** Estudio macroscópico de miembros inferiores con evidente edema bilateral a nivel de piernas y pies

## DISCUSIÓN

El linfedema primario puede ser idiopático o estar asociado con diversos síndromes genéticos. El diagnóstico suele ser clínico, aunque las imágenes pueden ser un complemento útil, siendo este el método disponible para su identificación en etapa prenatal. (7)

La enfermedad de Milroy es la forma hereditaria más común de linfedema primario. Este síndrome es atribuible a una mutación autosómica dominante del gen FLT4 en el gen 5q35.3 que codifica la proteína del receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-3). En humanos, la enfermedad de Milroy no se asocia con aplasia linfática, sino más bien con una falla funcional: un deterioro significativo de la absorción linfática inicial que se supone es atribuible a válvulas de la unión endotelial y transporte linfático deficientes asociado con hipoplasia de vasos. (7-9)

Los pacientes con enfermedad de Milroy presentan en el período perinatal linfedema bilateral en las extremidades inferiores, a menudo asociado con piel "leñosa" que lo recubre y venas prominentes. El linfedema generalmente se limita a los pies y los tobillos, con uñas de los pies inclinadas en forma de "salto de esquí" debido a la enfermedad del lecho ungual. El diagnóstico se puede sospechar ya a las 12 semanas de gestación con la identificación ecográfica de edema a nivel del pie, aunque es infrecuente que el diagnóstico se realice en etapa prenatal. (7,8)

El término "enfermedad de Milroy" se ha utilizado erróneamente como una frase general para abarcar a todos los casos que presentan linfedema presente al nacer o durante el primer año de vida. La terminología correcta se refiere a una forma familiar de linfedema primario caracterizado por edema de las extremidades inferiores al nacer. Históricamente, los pacientes requerían tanto un fenotipo consistente como antecedentes familiares positivos para ser diagnosticados con Milroy; sin embargo, pueden ocurrir mutaciones de novo en pacientes sin antecedentes familiares. Por lo tanto, los criterios de diagnóstico de la enfermedad de Milroy ahora incluyen casos diagnosticados con linfedema de las extremidades inferiores con antecedentes familiares positivos y/o mutación FLT4 documentada. (8)

En este caso no existían antecedentes familiares de trastornos circulatorios. Tampoco estuvo disponible la realización del estudio molecular para descartar la mutación de novo del gen FLT4. La enfermedad fenotípicamente compatible con la enfermedad de Milroy pero sin antecedentes familiares positivos de mutación FLT4 se denomina "linfedema tipo Milroy".(8)

Con relación al diagnóstico diferencial, cuando hay sospecha prenatal de linfedema congénito en miembros inferiores tipo Milroy en feto del sexo femenino, es importante descartar fundamentalmente el síndrome de Turner y el síndrome Noonan. El primero fue descartado por estudio citogenético con resultado normal. El segundo por la clínica ecográfica y el análisis anatomopatológico donde no se reportaron los signos cardinales de dicho síndrome como el aumento de la translucencia nuchal, derrames pleurales, higroma quístico y saco linfático yugular distendido. Tampoco se constataron dismorfias faciales, cardiopatías congénitas (estenosis pulmonar y cardiomiopatías) o restricción del crecimiento fetal que hicieran sospechar dicho diagnóstico. (10-13)

El linfedema es una afección crónica cuyo diagnóstico frecuentemente se retrasa, es potencialmente incapacitante y genera una carga a largo plazo para la vida del paciente y sus familiares en términos de nivel físico, social y emocional. Se ha informado que los pacientes con linfedema presentan un exceso de secuelas psicológicas y bajos niveles de adaptación psicosocial comparada con la población general, por lo que se consideró éticamente aceptada la opción de terminación voluntaria del embarazo determinada por la pareja. (1,14)

En conclusión, para realizar el diagnóstico prenatal de linfedema congénito de miembros inferiores tipo Milroy, el fenotipado ecográfico fetal, el análisis de la historia familiar y de los hallazgos anatomopatológicos son la clave de un asesoramiento genético personalizado que permite a la pareja tomar la decisión reproductiva que considere más apropiada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Symvoulakis EK, Anyfantakis DI, Lionis C. Primary lower limb lymphedema: a focus on its functional, social and emotional impact. *Int J Med Sci.* 2010 Oct 22;7(6):353-7. doi: 10.7150/ijms.7.353.
2. Hägerling R. Genetics, diagnostics and clinical presentation of primary lymphoedema. *Dermatologie (Heidelb).* 2023 Aug;74(8):594-604. doi: 10.1007/s00105-023-05183-w.
3. Kemper C, Danyel M, Ott CE, Hägerling R. Genetics and diagnosis of primary lymphedema. *Phlebologie* 2021;50(02):105-114. doi: 10.1055/a-1383-5360.
4. Kaczmarek JM, Graczykowska KA, Szymkuć-Bukowska I, Łoś-Rycharska E, Krogulska A. Chubby Infant - Should One Worry? An Infant with Primary lymphedema - Mini Review and Case Report. *Klin Padiatr.* 2021 Mar;233(2):47-52. doi: 10.1055/a-1200-1721.
5. Colmant C., Turpin S., Lambert R., Wong N., Ondrejchak S., Lapointe C., Powell J., Dubois J., McCuaig C. Pediatric Lymphedema: Study of 180 Patients Referred to a Tertiary Lymphedema Clinic. *J. Cutan. Med. Surg.* 2022;26:502-511. doi: 10.1177/12034754221112002.
6. Vignes S, Albuissou J, Champion L, Constans J, Tauveron V, Malloizel J, Quéré I, Simon L, Arrault M, Trévidic P, Azria P, Maruani A; French National Referral Center for Primary Lymphedema. Primary lymphedema French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 6;16(1):18. doi: 10.1186/s13023-020-01652-w.
7. Senger JB, Kadle RL, Skoracki RJ. Current Concepts in the Management of Primary Lymphedema. *Medicina (Kaunas).* 2023 May 6;59(5):894. doi: 10.3390/medicina59050894.
8. Connell F, Brice G, Mortimer P. Phenotypic characterization of primary lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:140-6. doi: 10.1196/annals.1413.013.
9. Sui Y, Lu Y, Lin M, Ni X, Chen X, Li H, et al. A family with Milroy disease caused by the FLT4/VEGFR3 gene variant c.2774 T > A. *BMC Med Genomics.* 2021; 14: 151. doi: 10.1186/s12920-021-00997-w.
10. Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jul 12;17(Suppl 1):261. doi: 10.1186/s13023-022-02423-5.
11. Liu C, Zhou Y, Liu P, Geng Y, Zhang H, Dun Y, et al. Application of ultrasound combined with noninvasive prenatal testing in prenatal testing. *Transl Pediatr.* 2022 Jan;11(1):85-98. doi: 10.21037/tp-21-617.
12. Stuurman KE, Joosten M, van der Burgt I, et al. Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: update on genetic testing in the NGS era. *J Med Genet* 2019;56:654-61. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105746.
13. Sleutjes J, Kleimeier L, Leenders E, Klein W, Draaisma J. Lymphatic Abnormalities in Noonan Syndrome Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Mol Syndromol.* 2022 Feb;13(1):1-11. doi: 10.1159/000517605.
14. Alhazmi W, Qurban A, Alrashid E. Case report of generalized lymphatic dysplasia with PIEZO1 mutation and review of the literature. *Respir Med Case Rep.* 2023;44:101872. doi: 10.1016/j.rmcr.2023.10

### Contribuciones:

**Daniel Quintana Hernández (30%):** Realizó la concepción y diseño del trabajo, la revisión bibliográfica, traducción de artículos, análisis y discusión de la información, redacción del manuscrito, revisión, corrección y aprobación de su versión final. **Yanisbell Fajardo Peña (30%):** Realizó la concepción y diseño del trabajo, obtención de datos, análisis y discusión de la información, corrección y aprobación de su versión final. **Dayami Ramírez Arias (20%):** Realizó la discusión de la información, corrección y aprobación de su versión final. **Ainadys Herrera Luis (20%):** Realizó la obtención de datos, corrección y aprobación de su versión final.