

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE LINFEDEMA CONGÊNITO BILATERAL DE MEMBROS INFERIORES, TIPO MILROY: APRESENTAÇÃO DO CASO

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

Daniel Quintana-Hernández ^{1,a,b}, Yanisbell Fajardo-Peña ^{2,b,c}, Dayami Ramirez-Arias ^{2,d},
Ainadys Herrera-Luis ^{1,c,d}

Filiação:

¹ Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Serviço de genética, Mayabeque, Cuba

² Hospital Ginecoobstétrico Ramón González Coro, Serviço de genética, La Habana, Cuba

^a Doutor em Ciências Médicas

^b Especialista em Genética Clínica

^c Mestrado em Genética Médica

^d Bacharelado em Enfermagem

^e Bacharelado em Psicologia

Como citar artigo: Quintana-Hernández D, Fajardo-Peña Y, Ramírez-Arias D, Herrera-Luis D. Diagnóstico pré-natal de linfedema congênito bilateral de membros inferiores tipo Milroy: Apresentação do caso. Revista Internacional de Saúde Materno-Fetal. 2023; 8(4): Z13-Z16. DOI: 10.47784/rismf.2023.8.4.324p

Financiamento: Os autores certificam que não receberam apoio financeiro, equipamentos, pessoal ou em espécie de indivíduos, instituições públicas e/ou privadas para a realização do estudo.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse com o presente estudo.

Correspondência:

Daniel Quintana Hernandez

E-mail: daniel.quintana@infomed.sld.

Recebido em: 15-11-2023

Revisão: 12-12-2023

Aprovado em: 29-12-2023

Antecipado: 11-01-2024

Publicado em: 11-01-2024



RESUMO

O linfedema congênito é uma doença genética hereditária rara do sistema linfático. Geralmente é diagnosticada na infância e, ocasionalmente, no pré-natal. O objetivo deste artigo é apresentar um caso com diagnóstico pré-natal de linfedema congênito bilateral de membros inferiores do tipo Milroy. Trata-se de uma gestante de 21 anos, com idade gestacional de 24 semanas. A ultrassonografia dos marcadores cromossômicos e da morfologia no primeiro e segundo trimestres da gestação não relatou anormalidades estruturais. Com 24 semanas, foi realizada ultrassonografia bidimensional, confirmando linfedema bilateral de membros inferiores. Ao realizar genealogia de quatro gerações, não há história pessoal e familiar de distúrbios circulatórios ou outros problemas de saúde. Foi oferecido aconselhamento genético e a gestante solicitou a interrupção voluntária da gravidez. A análise anatomopatológica confirmou os achados ultrassonográficos com diagnóstico de linfedema congênito bilateral de membros inferiores do tipo Milroy.

Palavras-Chave: Linfedema congênito; doença de Milroy; Diagnóstico pré-natal; Aconselhamento genético (Fonte: 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)

INTRODUÇÃO

O linfedema é definido como um acúmulo excessivo de líquido linfático no tecido subcutâneo, devido à incapacidade do sistema linfático em manter a homeostase normal. Pode ser classificada como primária ou secundária. O linfedema primário resulta de uma anormalidade congênita ou disfunção dos vasos linfáticos, enquanto o linfedema secundário pode se desenvolver como resultado da destruição ou obstrução dos canais linfáticos por outras condições patológicas, como infecção, trauma ou câncer. (1)

O linfedema primário é uma doença genética hereditária do sistema linfático. Essas doenças genéticas podem levar a malformações ou disfunções do sistema linfático, levando a um acúmulo de líquido intersticial e, portanto, à formação de edema. É mais comum ao nível periférico dos membros inferiores, mas manifestações sistêmicas como linfangiectasia intestinal, ascite, quilotórax ou hidropisia fetal também podem ocorrer. (2,3)

O linfedema primário afeta aproximadamente 1/100.000 pessoas predominantemente do sexo feminino com menos de 20 anos de idade. A apresentação clínica e o grau de acometimento variam dependendo do gene causador e da alteração genética específica. É dividida em cinco categorias: (1) distúrbios com mosaicismo somático e anormalidade de crescimento segmentar, (2a) distúrbios sindrômicos, (2b) distúrbios com envolvimento sistêmico, (2c) linfedema congênito e (2d) distúrbios que ocorrem após o primeiro ano de vida (linfedema de início tardio). (4-6)

Poucos casos diagnosticados antes do nascimento foram relatados na literatura internacional, nenhum deles em Cuba. (7,8) O objetivo deste artigo é apresentar um caso com diagnóstico pré-natal de linfedema congênito bilateral de membros inferiores do tipo Milroy.

DESCRIÇÃO DO CASO

Uma gestante de 21 anos com idade gestacional corrigida de 24 semanas nasceu pela primeira vez com avaliação inicial de risco genético aumentado devido à exposição a teratógenos (bebidas alcoólicas na quinta semana). Nega história pessoal

e familiar de distúrbios circulatórios ou outros problemas de saúde. Não consanguinidade. Ultrassonografias de marcadores cromossômicos e morfológicos foram realizadas no primeiro e segundo trimestres de gestação (13, 18 e 21 semanas) que não relataram alterações estruturais. Ecocardiograma fetal normal, que indica aumento do volume distal dos membros inferiores.

Com 24 semanas, a ultrassonografia confirmatória foi realizada com equipamento bidimensional Mindray DC7 no Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, que relatou configuração óssea normal, biometria de ossos longos de membros inferiores simétricos entre os percentis 5 e 50. Ao nível de ambas as pernas e pés, descreve-se aumento de volume à custa do tecido celular subcutâneo, mais acentuado na porção distal que não mapeia o fluxo ao Doppler colorido, compatível com linfedema congênito bilateral de membros inferiores (**Figura 1**). Foi realizado diagnóstico citogenético pré-natal devido à cordocentese, que foi normal (46, XX).

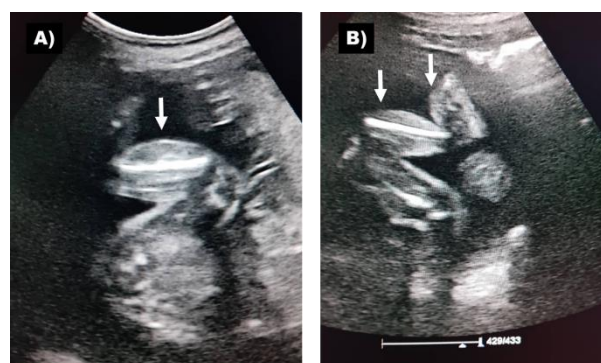
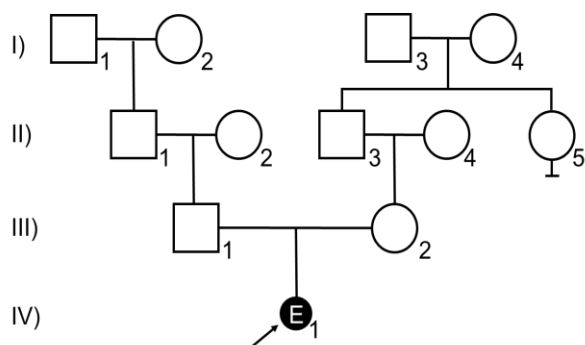


Figura 1. Ultrassonografia bidimensional do feto com linfedema bilateral de membros inferiores. Nota-se aumento de volume às custas do tecido celular subcutâneo, que é mais acentuado na porção distal. A) Ao nível da perna esquerda. B) Ao nível da perna direita e dorso do pé.

Foi realizada genealogia de três gerações (**Figura 2**) e oferecido aconselhamento genético, além de informações sobre o defeito descrito, prognóstico e possíveis complicações. A gestante solicitou a interrupção voluntária da gravidez. A interrupção foi induzida com prostaglandinas intravaginais, resultando em feto do sexo feminino pesando 600 gramas. O exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico ultrassonográfico (**Figura 3**).



Objetivo: Feto do sexo feminino, 24 semanas de idade, com diagnóstico de linfedema congênito de membros inferiores de Milroy.

Figura 2. Genealogia de Quatro Gerações

Consentimento informado (escrito e verbal) foi obtido do casal para publicação do caso. Os princípios do Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinque) para experimentos em humanos foram respeitados.



Figura 3. Estudo macroscópico dos membros inferiores com evidente edema bilateral ao nível das pernas e pés

DISCUSSÃO

O linfedema primário pode ser idiopático ou associado a uma variedade de síndromes genéticas. O diagnóstico geralmente é clínico, embora os exames de imagem possam ser um complemento útil, pois este é o método disponível para sua identificação na fase pré-natal. (7)

A doença de Milroy é a forma hereditária mais comum de linfedema primário. Essa síndrome é atribuível a uma mutação autossômica dominante do gene FLT4 no gene 5q35.3 que codifica a proteína VEGFR-3 (receptor 3 do receptor do fator de crescimento endotelial vascular). Em humanos, a doença de Milroy não está associada à aplasia linfática, mas sim à falência funcional: um comprometimento significativo da absorção linfática inicial que se presume ser atribuível ao comprometimento das válvulas da junção endotelial e do transporte linfático associado à hipoplasia do vaso. (7-9)

Pacientes com doença de Milroy apresentam-se no período perinatal com linfedema bilateral nos membros inferiores, frequentemente associado a pele "lenhosa" recobrendo os membros inferiores e veias proeminentes. O linfedema é geralmente limitado aos pés e tornozelos, com as unhas dos pés dobradas em forma de "salto de esquí" devido à doença do leito ungueal. O diagnóstico pode ser suspeitado já na 12ª semana de gestação, com a identificação ultrassonográfica de edema ao nível do pé, embora seja raro que o diagnóstico seja feito no pré-natal. (7,8)

O termo "doença de Milroy" tem sido erroneamente usado como uma expressão guarda-chuva para abranger todos os casos que apresentam linfedema presente ao nascimento ou durante o primeiro ano de vida. A terminologia correta refere-se a uma forma familiar de linfedema primário caracterizada por edema dos membros inferiores ao nascimento. Historicamente, os pacientes necessitavam de um fenótipo consistente e de uma história familiar positiva para serem diagnosticados com Milroy; no entanto, mutações de novo podem ocorrer em pacientes sem história familiar. Portanto, os critérios diagnósticos para doença de Milroy agora incluem casos diagnosticados com linfedema de membros inferiores com história familiar positiva e/ou mutação FLT4 documentada. (8)

Neste caso, não havia história familiar de distúrbios circulatórios. O estudo molecular para descartar a mutação de novo do gene FLT4 também não estava disponível. A doença fenotipicamente compatível com a doença de Milroy, mas sem história familiar positiva de mutação FLT4, é chamada de "linfedema tipo Milroy". (8)

Em relação ao diagnóstico diferencial, quando há suspeita pré-natal de linfedema congênito nos membros inferiores do tipo Milroy em feto do sexo feminino, é importante descartar fundamentalmente a síndrome de Turner e a síndrome de Noonan. A primeira foi descartada por estudo citogenético com resultados normais. A segunda deveu-se à clínica ultrassonográfica e à análise anatomopatológica, onde os sinais cardinais dessa síndrome não foram relatados, como aumento da translucência nuchal, derrames pleurais, higroma cístico e saco linfático jugular distendido. Também não havia dismorfismos faciais, cardiopatias congênitas (estenose pulmonar e cardiomiopatias) ou restrição do crescimento fetal que levassem à suspeita desse diagnóstico. (10-13)

O linfedema é uma condição crônica que muitas vezes é tardia, potencialmente incapacitante e coloca um fardo de longo prazo na vida do paciente e de sua família física, social e emocionalmente. Tem sido relatado que pacientes com linfedema apresentam excesso de sequelas psicológicas e baixos níveis de adaptação psicossocial em relação à população geral, de modo que a opção pela interrupção voluntária da gravidez determinada pelo casal foi considerada eticamente aceita. (1,14)

Em conclusão, para o diagnóstico pré-natal do linfedema congênito dos membros inferiores tipo Milroy, a fenotipagem ultrassonográfica fetal, a análise da história familiar e dos achados anatomopatológicos são a chave para o aconselhamento genético personalizado que permite ao casal tomar a decisão reprodutiva que considerar mais adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Contribuições:

Daniel Quintana Hernández (30%): Realizou a concepção e projeto do trabalho, revisão bibliográfica, tradução dos artigos, análise e discussão das informações, redação do manuscrito, revisão, correção e aprovação de sua versão final. **Yanisbell Fajardo Peña (30%):** Realizou a concepção e projeto do trabalho, coleta de dados, análise e discussão das informações, correção e aprovação de sua versão final. **Dayami Ramírez Arias (20%):** Discutiu as informações, corrigiu e aprovou a versão final. **Ainadys Herrera Luis (20%):** Realizou a coleta de dados, correção e aprovação de sua versão final.