

# Edema congenito di Milroy. Descrizione di una famiglia

*Congenital Milroy Oedema: a case report of a family*

V. Raffa,<sup>1</sup> D. Campra,<sup>2</sup> R. Guarino,<sup>3</sup> P. Angellotti,<sup>1</sup> G. Ballardini,<sup>1</sup> L. Boscardini,<sup>1</sup> A. Guala<sup>1</sup>

**Key words:** *edema congenito, sindrome di Milroy, gene VEGFR3*

## Riassunto

Gli autori descrivono il caso di un neonato e della sua famiglia con sindrome di Nonne-Milroy (linfedema ereditario tipo I), una malattia genetica caratterizzata da un linfedema bilaterale localizzato nella maggior parte dei casi a livello degli arti inferiori ma possibile anche a livello del dorso delle mani. Vengono discusse l'eziologia, la genetica, la diagnosi differenziale ed il follow-up.

## Abstract

The authors describe the case of a newborn and their family with Nonne-Milroy disease (hereditary lymphedema type I), a genetic disease that is usually characterized by lymphedema, that most often affects the lower extremities or less frequently the back of the hands.

We discuss etiology, inheritance pattern, differential diagnosis and follow-up.

## Introduzione

Il linfedema è un edema duro, fisso, permanente da alterato drenaggio linfatico di una zona del corpo e può essere primitivo o

secondario. Le forme primitive, a trasmissione ereditaria, sono dovute ad ipoplasia o agenesia dei vasi linfatici con conseguente alterato drenaggio o stasi linfatica.<sup>1</sup> In queste forme il linfedema può essere presente alla nascita, come nella sindrome di Nonne-Milroy (linfedema ereditario tipo I) caratterizzato da linfedema isolato degli arti inferiori o più raramente del dorso delle mani o comparire più tardivamente come la sindrome di Meige (linfedema ereditario tipo II) caratterizzato da edemi al volto ed agli arti talvolta associati ad altri difetti come distichiasi, cisti extradurali, anomalie vertebrali, malformazioni cerebrovascolari e sordità neurosensoriale.<sup>2</sup>

Le forme acquisite possono insorgere in qualsiasi momento della vita e sono il più delle volte secondarie a processi infiammatori, tumorali o ad interventi chirurgici che coinvolgono i vasi linfatici.

## Caso clinico

K.S., maschio, nasce alla 40° settimana di gestazione da parto eutocico con peso neonatale di 4.290 gr. L'esame obiettivo alla nascita mostra una modesta cianosi traumatica al volto, un tumore da parto a livello del vertice ed importante edema con fovea a livello di entrambi i piedi.

La madre 39enne proveniente dal Marocco, terzigravida, riferisce due gravidanze precedenti decorse fisiologicamente e concluse con parti spontanei di neonati fisiologici di circa 3 Kg di peso. I parametri vitali del neonato risultano nella norma, il bambino si attacca bene al seno, diuresi fisiologica, esami ematochimici, esame urine ed eco renale eseguiti nelle prime 24 ore di vita risultano nella norma.

Un'anamnesi familiare più approfondita durante i giorni seguenti rivela la presenza di un edema a livello dei piedi e pretibiale nella madre; un edema del dorso delle mani della nonna materna e un edema delle dita dei piedi e della parte distale degli stessi presente dalla nascita e regredito a circa 2 mesi di vita della sorellina di 6 anni.

Nel fondato sospetto clinico di sindrome di Nonne-Milroy viene

<sup>1</sup> SOC Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania ASL VCO Regione Piemonte

<sup>2</sup> Pediatra di libera scelta, ASL VC Regione Piemonte

<sup>3</sup> SOC Pediatria, Ospedale di Taormina, Regione Sicilia

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Andrea Guala

SOC Pediatria, Ospedale Castelli

Via Crocetta 1, Verbania

Tel/Fax 0323-541330

Cell. 339-2977745

E mail: andrea.guala@aslvc.it

eseguito prelievo per la ricerca di mutazioni nel gene *VEGFR3* al lattante, al fratellino, alla sorellina ed a entrambi i genitori da effettuarsi presso il laboratorio di diagnostica molecolare del St. George's Hospital di Londra.

La crescita del bambino prosegue nei mesi seguenti senza nessuna particolare problematica di rilievo anche se persiste praticamente immutato l'edema a livello dei piedi (fig. 1 e 2). Ora il bambino ha 24 mesi, cammina, corre, gode di buona salute.

La ricerca della mutazione nel gene *VEGFR3* ha evidenziato una delezione della tripletta TCT in posizione 3323-3325 nell'esone 24 in eterozigosi e conseguente perdita di una fenilalanina in posizione 1108 nella proteina matura. La stessa mutazione in eterozigosi è stata dimostrata nella sorella e nella madre. Non è stato possibile studiare la nonna materna (riferita affetta da edema agli arti superiori) perché non raggiungibile in Marocco.

## Discussione

Il linfedema ereditario di Milroy (OMIM 153100) è una malattia genetica trasmessa con carattere monogenico autosomico dominante a penetranza incompleta nel 90% dei casi. La malattia è relativamente rara, con un'incidenza di 1 su 6000 nati ed un rapporto maschi femmine di 1 su 2,3. L'edema è congenito nel 97% dei casi ma sono raramente descritti esordi in età adulta, addirittura verso i 50 anni.<sup>3</sup> Una sola volta è stata descritta la regressione completa dell'edema, come da noi riportato nella sorella del proposito. I criteri clinici per parlare di linfedema primitivo o malattia di Milroy sono trasmissione autosomica dominante, insorgenza precoce dell'edema, forma non progressiva e coinvolgimento degli arti inferiori.<sup>4</sup>

Nella malattia di Milroy, la manifestazione clinica più comune è il linfedema isolato agli arti inferiori o più raramente al dorso delle mani con insorgenza in epoca neonatale. Uno studio condotto su circa 71 pazienti di 10 famiglie riporta che il linfedema si presenta localizzato agli arti inferiori nel 90% dei casi e di questi nel 97% era presente alla nascita, bilaterale nell'85 %, e simmetrico nel 55%. Inoltre, il linfedema era spesso associato ad altre manifestazioni quali idrocele, stenosi dell'uretra, ipospadia e fimosi.<sup>3</sup> La diagnosi prenatale è possibile, anche ecograficamente.<sup>5</sup>

Tale condizione sembra essere attribuita ad una funzione insufficiente dei vasi linfatici. Una delle funzioni più importanti del sistema linfatico è rappresentata dal mantenimento dell'omeostasi fluida. Il sistema linfatico non ha un sistema di pompa centrale e non è un sistema chiuso. Le proteine interstiziali e l'acqua travasano dai capillari sanguigni, vengono assorbiti dai capillari linfatici e trasportati dalla circolazione sanguigna. Un'altra funzione importante del sistema linfatico è rappresentata dal meccanismo di "sorveglianza" del sistema immunitario. Linfociti e cellule dendritiche presentanti l'antigene sono trasportate dai vasi linfatici dell'interstizio ai linfonodi, dove potrebbero aver origine risposte immunitarie specifiche. Inoltre i vasi linfatici giocano un ruolo cruciale nell'assorbimento degli acidi grassi, i quali vengo-



Figura 1 e 2.

Edema bilaterale localizzato al dorso e alle dita dei piedi a 6 mesi di età. Nella fig.2 si apprezza poi una displasia e sovrainfezione ungueale agli alluci.

no secreti dagli enterociti nella forma di particelle lipidiche o chilomicromi.<sup>6</sup>

Il linfedema ereditario di Milroy è stato descritto nel 1892 da Nonne e Milroy e solo nel 2000 è stato identificato il gene responsabile della malattia. Questo gene codifica per il recettore 3 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*VEGFR3*) localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5. *VEGFR3* è uno dei geni più importanti responsabili della linfoangiogenesi, in quanto sembra intervenire nello sviluppo del sistema linfatico e del sistema cardiovascolare durante l'embriogenesi. Studi su topi transgenici, omozigoti per mutazione sul gene *VEGFR3*, hanno evidenziato che essi muoiono prima della nascita, come conseguenza di severe anomalie cardiovascolari.<sup>7</sup>

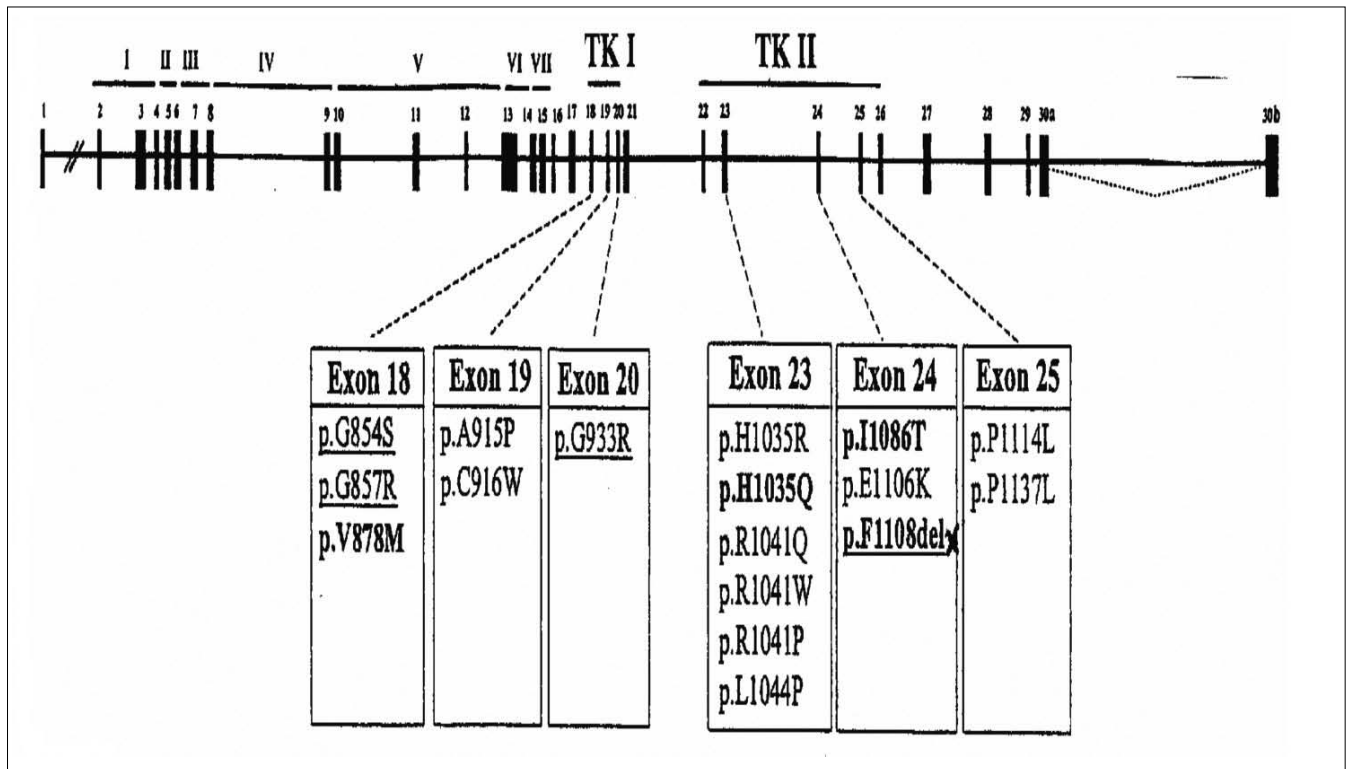


Figura 3.

Rappresentazione schematica delle mutazioni riscontrate nel gene VEGFR3.

La mutazione identificata nel probando, nella sorella e nella madre è caratterizzata da una delezione della tripletta TCT in posizione 3323-3325 nell'esone 24, con delezione nella proteina di una fenilalanina in posizione 1108. Tutte le mutazioni sono localizzate a livello di uno dei 2 domini tirosino-chinasi.

*VEGFR3* è un membro della famiglia dei recettori tirosino-chinasi ed è costituito da 31 esoni, in cui sono state identificate circa 19 mutazioni. Tutte le mutazioni descritte localizzate a livello di uno dei 2 domini tirosino-chinasi, dimostrano la necessità di questi stessi domini nel favorire la funzione di trasduzione del segnale di *VEGFR3*<sup>8</sup> (Fig 3). Nella nostra famiglia, la ricerca della mutazione nel gene *VEGFR3* in eterozigosi è stata individuata in 3 componenti. Tuttavia, in letteratura, viene descritta un'ampia variabilità inter-intrafamiliare del fenotipo e non tutti coloro che ereditano la mutazione presentano le stesse manifestazioni cliniche.

La diagnosi differenziale deve peraltro tenere conto che il linfedema è presente anche in quadri sindromici complessi come la sindrome di Turner, la sindrome di Noonan, la sindrome di Mücke e di Prader-Willi.<sup>9</sup> Tra le forme più note di linfedema primitivo, citiamo la sindrome di Meige, denominata anche "linfedema-distichiasi". Il linfedema è tipicamente localizzato agli arti inferiori, l'esordio è tardivo, generalmente durante la pubertà e si associa a distichiasi (cioè la crescita delle ciglia con direzione anomala, verso la cornea invece che all'esterno). La distichiasi, già presente alla nascita, può essere causa di irritazioni corneali, congiuntiviti ricorrenti e fotofobia e si accompagna a metaplasia squamosa delle ghiandole di Meibonio. Come la malattia di Milroy, la malattia di Meige si trasmette con carattere autosomico dominante ad alta penetranza ed espressività variabile ed il gene principalmente coinvolto è rappresentato dal "forehead tran-

scription factors" (*FOXC2*) che normalmente regola lo sviluppo vascolare dei vasi linfatici.<sup>10</sup>

La terza forma di linfedema primitivo sin ad oggi conosciuta, è rappresentata dalla sindrome "Ipotricosi-linfedema-telengectasia". Essa si differenzia dalle altre forme, per la perdita dei capelli, l'insorgenza di linfedema durante l'infanzia e le telengectasie distribuite prevalentemente al palmo delle mani. La trasmissione della malattia può avvenire con modalità autosomica dominante o recessiva.<sup>2</sup> Tutti i pazienti che presentano la malattia di Milroy, vengono peraltro sottoposti ad indagini relativamente invasive quali la linfoangiografia e la linfo-scintigrafia per la loro accuratezza diagnostica. Sottoponendo i pazienti a linfo-scintigrafia, si è osservato che il drenaggio linfatico e la funzione dei vasi linfatici degli arti era completamente normale. Tuttavia, a livello dello stravasato di liquidi, la linfo-scintigrafia dimostrava un'alterazione dell'assorbimento linfatico. Contrariamente a quanto si pensava, la malattia non è causata da un'aplasia dei vasi linfatici, bensì da una loro insufficienza funzionale.<sup>11</sup> Tale osservazione è stata confermata dopo aver sottoposto i pazienti ad accurate indagini, come la biopsia cutanea e l'ecografia-ecocolordoppler dei vasi, da cui emerge che i vasi linfatici non sono funzionanti e che esiste un'alta prevalenza di reflusso venoso superficiale.<sup>12</sup>

In conclusione la famiglia da noi descritta insegna come una corretta diagnosi sia indispensabile, non solo per le indicazioni cliniche di management del paziente, ma anche per la formulazione di una corretta consulenza genetica.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> La Placa, G., Andreotti M., Pradella C., Russo F., Besana R. Nonne-Milroy's syndrome (hereditary lymphedema type I). Report of a clinical case. *Pediatr Med Chir* 2005;27,106-8.
- <sup>2</sup> Irrthum, A., Devriendt K., Glada C., Fryns GP, Vikkula M. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 2003;72,1470-8.
- <sup>3</sup> Brice, G., Child A., Evans A., Bell L., Jeffrey S., Mortimer P. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet* 2005;42,98-102.
- <sup>4</sup> Yoon YS., Murayama T., Gravereaux E., et al. VEGF-C gene therapy augments postnatal lymphangiogenesis and ameliorates secondary lymphedema. *J Clin Invest* 2003;111,717-25.
- <sup>5</sup> Franceschini P., Licata D., Repello G., Guala A., Di Cara G., Franceschini D. Prenatal diagnosis of Nonne-Milroy lymphedema. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18,182-3.
- <sup>6</sup> Achen MG., McColl BK., Stacker SA. Focus on lymphangiogenesis in tumor metastasis. *Cancer Cell*, 2005;7,121-7.
- <sup>7</sup> Karkkainen MJ., Ferrel LE., Kimak MA., Levinson KL., Alitalo K., Finegold DN. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000;25,153-9.
- <sup>8</sup> Iljin K., Karkkainen MJ., Lawrence EC., et al. VEGFR3 gene structure, regulatory region, and sequence polymorphisms. *FASEB J* 2001;15,1028-36.
- <sup>9</sup> Irrthum A., Karkkainen MJ., Devriendt K., Alitalo K., Vikkula M. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet* 2000;67,295-301.
- <sup>10</sup> Finegold DN., Kimak MA., Lawrence EC., et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet* 2001;10,1185-9.
- <sup>11</sup> Bollinger A., Ienzing G., Franzeek UK., Brunner U. Aplasia of superficial lymphatic capillaries in hereditary and connatal lymphedema (Milroy's disease). *Lymphology* 1983;16,27-30.
- <sup>12</sup> Mellor RH., Stanton AW., Menadue L., Levick JR., Mortimer PS. Evidence for dermal angiogenesis in breast cancer related lymphedema demonstrated using dual-site fluorescence angiography. *Microcirculation* 2002;9,207-19.