



Jornal Vascular Brasileiro

ISSN: 1677-5449

jvascbr.ed@gmail.com

Sociedade Brasileira de Angiologia e de

Cirurgia Vascular

Brasil

Andrade, Mauro

Linfangiogênese e genética dos linfedemas: revisão da literatura

Jornal Vascular Brasileiro, vol. 7, núm. 3, 2008, pp. 256-261

Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245016525011>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

ARTIGO DE REVISÃO

Linfangiogênese e genética dos linfedemas: revisão da literatura

Lymphangiogenesis and genetics in lymphedemas: a review of the literature

Mauro Andrade*

Resumo

O estudo do genoma humano propiciou recentes descobertas de genes e de complexos mecanismos de controle da linfangiogênese. Neste artigo esses conhecimentos são revistos, com suas implicações na embriogênese e desenvolvimento do sistema linfático e na etiopatogenia de diferentes formas e síndromes de linfedema hereditário. Algumas doenças linfáticas de transmissão genética e síndromes de aneuploidia são descritas nas suas características genotípicas e fenotípicas. Os avanços na compreensão do crescimento e desenvolvimento dos vasos linfáticos devem trazer novas alternativas terapêuticas nas linfangiodisplasias e no controle da disseminação linfática dos tumores.

Palavras-chave: Linfedema, genética, linfangiogênese.

Introdução

Embora a primeira correlação entre hereditariedade e linfedema tenha sido feita no século XIX¹, somente nos últimos anos houve avanço significativo na compreensão dos mecanismos de transmissão genética e dos genes envolvidos na linfangiogênese.

Uma hipótese atraente do passado ligava as malformações linfáticas a um desarranjo do tipo “uma chave, uma fechadura”, significando que, se um mecanismo único efetor ou o seu receptor específico fossem alvos de mutações, haveria distúrbios específicos na gênese de estruturas linfáticas. Se assim fosse, a identificação desta mutação proporcionaria um amplo campo de possibilidades de manipulação diagnóstica e terapêutica. Todavia, a regulação da linfangiogênese envolve mecanismos complexos e multiformes, dependendo da integração perfeita de várias proteínas sinalizadoras e do adequado

Abstract

Recent advances in the exploration and manipulation of the human genome provided new insights into the intricate genetics and control of lymphangiogenesis. Implications for embryogenesis and development of the lymphatic system and its role in some familial and aneuploid syndromes are reviewed, along with their genotypic and phenotypic characteristics. Increased understanding of growth and development of the lymphatic vessels may bring new therapeutic options for lymphatic angiopathies and control of the lymphatic spread of tumors.

Keywords: Lymphedema, genetics, lymphangiogenesis.

funcionamento de receptores celulares, propiciando diversas possibilidades de linfangiogênese imperfeita e heterogeneidade fenotípica, ligadas aos diferentes mecanismos alterados.

Ainda hoje, a classificação das doenças linfáticas obedece, sobretudo, a características clínicas relacionadas a uma de suas mais visíveis manifestações: o edema. Seguramente, observaremos nos próximos anos uma mudança na interpretação das insuficiências linfáticas no sentido de compreendê-las com base em seus aspectos fisiopatológicos e etiopatogênicos, proporcionados pela compreensão dos mecanismos íntimos da linfangiogênese. O presente estudo pretende revisar a literatura corrente a respeito do assunto, evidenciando os dados relevantes sob a ótica da linfologia clínica e suas eventuais aplicações terapêuticas nos casos selecionados futuramente.

* Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Artigo submetido em 08.01.08, aceito em 15.05.08.

Linfangiogênese

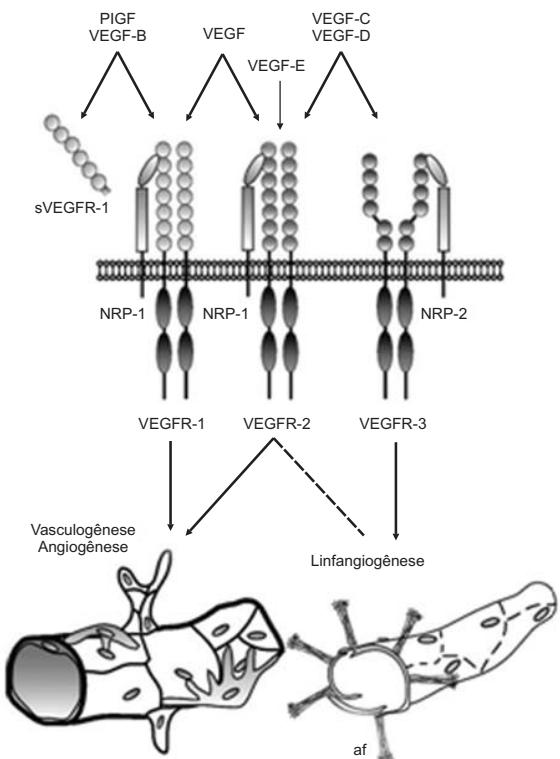
O sistema linfático surge na 6^a ou 7^a semana do desenvolvimento embrionário², cerca de quatro semanas após o aparecimento dos primeiros componentes da circulação sanguínea. No início do século XX, as teorias de Sabin³ e de Huntington⁴ foram motivo de grande discussão nas sociedades de anatomia da época. O desenvolvimento do sistema linfático do embrião foi estudado em animais vivos através de secções seriadas e métodos de injeção. Esses estudos demonstraram que os sacos linfáticos são a origem do sistema nas aves e nos mamíferos (incluindo humanos) e que o seu desenvolvimento acontece em íntima associação com o sistema venoso. De acordo com a sua localização específica, os sacos linfáticos denominam-se como jugulares, subclávios, posterior e retroperitoneal, além da cisterna do quilo.

Historicamente, a teoria mais aceita é a de Sabin³, sugerindo que, precocemente no desenvolvimento fetal, os sacos linfáticos primitivos seriam originados por brotamento de células endoteliais a partir de veias do embrião. Segundo a teoria centrífuga, os vasos linfáticos periféricos se espalhariam pelos tecidos e órgãos a partir desses sacos linfáticos primitivos e dariam origem aos capilares linfáticos.

A teoria centrípeta de Huntington & McClure⁴, ao contrário, sugeria que os vasos linfáticos primitivos surgissem no mesênquima a partir de linfangioblastos independentes das veias, crescendo centripetamente e estabelecendo conexões com as veias mais tarde.

Apesar de relatos recentes⁵ apoiarem a teoria centrífuga de Sabin, a existência de linfangioblastos primitivos no mesênquima foi demonstrada em aves⁶. Talvez as duas teorias possam existir em combinação com vasos linfáticos originários de endotélio venoso, anastomosando-se com outros linfáticos desenvolvidos a partir de células mesenquimais teciduais.

A regulação do desenvolvimento dos sistemas linfático e sanguíneo é feita por uma série de sinalizadores e receptores celulares. Os sinalizadores mais importantes pertencem a uma família de glicoproteínas: o fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF). Os VEGF são os reguladores primários da proliferação endotelial, angiogênese, vasculogênese e permeabilidade vascular⁷. São subdivididos em VEGF A, B, C, D e E, que



NRP = neuropilinas; PIGF = fator de crescimento placentário; VEGF = fator de crescimento de endotélio vascular.

Figura 1 - Ação dos principais sinalizadores e receptores de membrana no endotélio sanguíneo e linfático (modificado de Jussila & Alitalo⁸)

se ligam a receptores tirosinoquinase específicos de membrana, os *vascular endothelial growth factor receptor* 1 (VEGFR-1/Flt1), 2 (VEGFR-2/Flk1/KDR) e 3 (VEGFR-3/Flt4) (Figura 1). A ativação do VEGFR-2 pelo VEGF é considerada a principal via para a angiogênese e a mitogênese das células endoteliais.

As alterações dos genes que codificam o VEGF ou qualquer um dos três receptores (VEGFR-1/Flt1, VEGFR-2/Flk1/KDR ou VEGFR-3/Flt4) resultam em morte embrionária por falha no desenvolvimento dos vasos sanguíneos⁹.

Experimentalmente observa-se que a expressão exagerada destas vias de sinalizadores e receptores se traduz em hiperplasia do sistema linfático, enquanto que sua inibição leva a hipoplasia linfática.

A expressão do gene do VEGFR-3 se inicia precoce durante o desenvolvimento embrionário do rato, e embriões deficientes em VEGFR-3 morrem durante a

Tabela 1 - Doenças genéticas associadas com linfangiodisplasias (higroma cístico, linfedema, linfangiectasia intestinal, linfangiomma) (modificado de Witte et al.¹⁴)

Aneuploidias cromossômicas	Doenças hereditárias
Síndrome de Turner (XO)	Linfedema I (Milroy)
Síndrome de Klinefelter (XXY)	Linfedema II (Meige)
Trissomia 13	Distiquíase-linfedema
Trissomia 18	Linfedema-hipoparatiroidismo
Trissomia 21	Síndrome de Noonan
Trissomia 22	Hipotricose-linfedema-telangiectasia
Triploidia	Síndrome de Hennekam
Duplicação 11p	Síndrome de Proteus
11q-	Síndrome das unhas amarelas
13q-	Síndrome de Aaganaes

gestação por defeitos na remodelagem das redes vasculares sanguíneas primárias⁹. Em tecidos adultos, a expressão de VEGFR-3 ocorre principalmente no endotélio linfático¹⁰. O VEGFR-3 se liga a dois membros conhecidos da família dos sinalizadores VEGF-C e VEGF-D e tem função crítica na remodelação dos vasos de embriões. Mais tarde, durante o desenvolvimento, o VEGFR-3 regula o crescimento e a manutenção dos vasos linfáticos. A estimulação isolada do VEGFR-3 estimula o crescimento e a migração do endotélio linfático.

As neuropilinas 1 e 2 (NRP-1/2) são outros receptores com alta afinidade para o VEGF, encontrados nas membranas de células endoteliais e neuronais¹¹. A NRP-2 também se liga ao VEGF-C para ativar o VEGFR-3 no endotélio linfático¹².

As angiopoetinas (Ang) 1 a 4 também têm atividade importante na remodelação vascular e agem através do receptor tirosinoquinase Tie-2. A função do Tie-1 é desconhecida. Enquanto as Ang-1 e Ang-4 ativam o receptor Tie-2, as Ang-2 e Ang-3 atuam inibindo a ação da Ang-1².

Genética e linfangiodisplasias

Milroy descreveu uma doença, identificada logo após o nascimento, caracterizada por edema limitado aos membros inferiores e não acompanhada de outros sintomas constitucionais, em um grupo de 22 pacientes, de

uma família de 97 indivíduos, ao longo de seis gerações¹. Atualmente, o banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), da Universidade Johns Hopkins, lista 54 síndromes de transmissão genética, muitas delas com a alteração genômica identificada, onde o linfedema é um dos aspectos do fenótipo¹³.

As doenças ligadas aos genes podem ser divididas em dois grupos: aneuploidias cromossômicas e doenças hereditárias, sendo seus representantes mais comuns listados na Tabela 1¹⁴.

Aneuploidias

Dentre as aneuploidias relacionadas a distúrbios do sistema linfático, a mais comum é a síndrome de Turner (45X0), presente entre 1/2.500 e 1/3.000 dos fetos nascidos vivos¹⁵. A grande maioria dos embriões X0 (cerca de 99%) morre durante a gestação, e achados como hidropsia fetal e volumosos higromas císticos cervicais são encontrados com muita freqüência¹⁶, fazendo supor que a falta de um dos cromossomos sexuais provoca perda de genes relacionados à linfangiogênese, fundamentais para a sobrevivência do feto. Imagina-se que os genes envolvidos no fenótipo da síndrome de Turner sejam homólogos presentes no cromossomo faltante, que deixam de inibir seus alelos correspondentes no cromossomo existente. Demonstrou-se que a haploinsuficiência do gene SHOX é responsável pela baixa estatura

apresentada por esses pacientes e algumas outras anomalias esqueléticas¹⁷. Ainda não foi identificado um gene relacionado a displasias linfáticas. Por outro lado, um aspecto interessante do edema periférico nessa síndrome é sua regressão freqüente com o crescimento da criança.

Outras aneuploidias que apresentam distúrbio do desenvolvimento linfático incluem as trissomias dos cromossomos 13, 18, 21 e 22, além de algumas deleções e duplicações cromossômicas.

Doenças hereditárias

O distúrbio de linfangiogênese presente em algumas doenças hereditárias pode se manifestar como linfedema, ainda que distúrbios estruturais do sistema linfático possam ser muito mais freqüentes do que a presença do edema¹⁸. O fenótipo da maior parte dessas doenças apresenta linfedema bilateral dos membros inferiores, limitado à região infragenicular e observado logo após o nascimento. Ocasionalmente outros defeitos do sistema linfático podem estar associados, como edemas de membros superiores, genitália e face e uma grande quantidade de malformações associadas (cardiovasculares, ósseas, neurológicas, etc.).

Doença de Milroy (linfedema hereditário tipo I – OMIM 153100)

A doença de Milroy é transmitida de forma autossômica dominante e se caracteriza por apresentar linfáticos hipoplásicos ou aplasia linfática nas áreas afetadas. Trata-se também de característica importante o fato dos pacientes não apresentarem outras doenças congênitas associadas, embora possa haver variações genotípicas, fenotípicas e linfocintilográficas em pacientes com esse diagnóstico¹⁹. A análise do genoma identificou a mutação no *locus q35.3* do cromossomo 5^{20,21}. O gene relacionado a essa área foi identificado como sendo o Flt-4, gene responsável pela produção do VEGFR-3²².

Um modelo experimental para o linfedema hereditário tipo I, utilizando ratos, foi criado por mutagênese, com inativação do gene do VEGFR-3. Os ratos com a mutação apresentavam hipoplasia dos vasos linfáticos cutâneos e linfedema das patas, mas sem alteração dos linfáticos viscerais²³.

Foi observado elevação dos níveis séricos de VEGF-D em pacientes com linfedemas primários²⁴. A falta de estimulação do VEGFR-3 poderia ser responsável pela maior produção de VEGF-D, para tentar compensar a linfangiogênese insuficiente pela falta de VGEFR-3.

Doença de Meige (linfedema hereditário tipo II – OMIM 153200) e síndrome de distiquíase-linfedema (OMIM 153400)

Oito anos após o relato de Milroy, o linfedema hereditário tipo II foi descrito por Meige²⁵ e caracterizado como um linfedema primário precoce com manifestações familiares. É uma doença de transmissão autossômica dominante, com baixa penetrância e fenótipo variável. A apresentação clínica mais comum é edema abaixo dos joelhos, bilateral e simétrico, com predominância do sexo feminino (3:1). Alguns autores como Burnand et al.²⁶ e Northrup et al.²⁷ consideram a doença de Meige e a síndrome de distiquíase-linfedema (DL) como entidades distintas, com o que concorda este autor. Outros consideram que a doença de Meige constituiria uma parcela específica dos pacientes afetados pela DL, sem as características associadas de distiquíase, ptose, palato fendido, unhas amarelas e cardiopatia congênita².

Do ponto de vista estrutural, a síndrome de Meige apresenta coletores linfáticos distais dos membros inferiores, hipoplásicos ou mesmo obstruídos²⁸, enquanto que na DL a linfocintilografia mostra coletores linfáticos hiperplásicos, abundantes e dilatados²⁹. Por outro lado, a identificação da alteração genética relacionada à síndrome de Meige é ainda desconhecida, possivelmente pela interação de diferentes alelos²⁶, enquanto que na DL foi identificada mutação no gene FOXC2 do cromossomo 16q24.3³⁰.

Experimentalmente, ratos heterozigotos para FOXC2 apresentam as características fenotípicas da DL, embora sem a presença do linfedema. A análise dos linfáticos por linfocintilografia e imunohistoquímica demonstrou hiperplasia de vasos e linfonodos bem como refluxo decorrente de insuficiência valvular³¹. Fato interessante é que o FOXC2 é um fator de transcrição expressado no mesênquima do rim e ossos e participa da formação dos

somitos do embrião, não tendo sido identificada sua função específica no desenvolvimento do sistema linfático³². Além disso, as mutações do FOXC2 causam vários fenótipos diferentes³³, criando hipóteses distintas quanto ao papel regulador desse gene na linfangiogênese.

Hipotricose-linfedema-telangiectasia (OMIM 607823)

A rara síndrome de hipotricose-linfedema-telangiectasia foi descrita recentemente e se apresenta com linfedema congênito³⁴. Sua transmissão pode ser autossômica dominante ou autossômica recessiva e foi correlacionada com mutações no alelo q13 do cromossomo 20, correspondente ao gene SOX18³⁵ que, da mesma forma que o FOXC2, é um gene regulador de transcrição.

Síndrome de colestase-linfedema ou síndrome de Aagenaes (OMIM 214900)

A síndrome de colestase-linfedema é uma doença autossômica recessiva, que se apresenta com colesterol neonatal e linfedema dos membros inferiores³⁶, onde estudos linfocintilográficos demonstraram linfáticos hipoplásicos. O gene envolvido foi identificado no cromossomo 15³⁷.

Perspectivas

Do ponto de vista estrutural, funcional e patogenético, o conhecimento amplo do sistema linfático é fundamental para compreender as diversas manifestações clínicas e perspectivas terapêuticas de suas disfunções³⁸.

A identificação dos genes relacionados à linfangiogênese pode permitir o diagnóstico pré-natal do feto potencialmente acometido e o aconselhamento genético no caso da presença da doença entre familiares. É importante definir se a atividade desses genes ocorre somente durante o desenvolvimento embrionário dos linfáticos ou também na fase pós-natal.

A modificação dos genes através da engenharia genética ou a substituição do gene defeituoso por um fator trófico pode ser clinicamente útil¹⁸ na prevenção do desenvolvimento dos linfedemas congênitos e primários, ou ainda na reconstituição do tecido linfático normal, seja permitindo o desenvolvimento normal de linfáticos hipoplásicos, seja no bloqueio da hiperplasia linfática observada em algumas síndromes.

Talvez a aplicação mais próxima e fundamental da compreensão dos mecanismos da linfangiogênese seja a prevenção das metástases linfáticas, onde o bloqueio da linfangiogênese pode desempenhar papel central no tratamento oncológico.

Referências

- Milroy WF. An undescribed variety of hereditary edema. *N Y Med J*. 1892;56:505-8.
- Tille JC, Pepper MS. *Hereditary vascular anomalies: new insights into their pathogenesis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1578-90.
- Sabin F. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat*. 1902;1:367-91.
- Huntington GS, McClure CF. The anatomy and development of the jugular lymph sac in the domestic cat (*Felis domestica*). *Am J Anat*. 1910;10:177-311.
- Wigle JT, Oliver G. *Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system*. *Cell*. 1999;98:769-78.
- Schneider M, Othman-Hassan K, Christ B, Wilting J. *Lymphangioblasts in the avian wing bud*. *Dev Dyn*. 1999;216:311-9.
- Ferrara N, Alitalo K. *Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors*. *Nat Med*. 1999;5:1359-64.
- Dumont DJ, Jussila L, Taipale JL, et al. *Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3*. *Science*. 1998;282:946-9.
- Jussila L, Alitalo K. *Vascular growth factors and lymphangiogenesis*. *Physiol Rev*. 2002;82:673-700.
- Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, et al. *Expression of the fms-like tyrosine kinase FLT4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:3566-70.
- Petrova TV, Makinen T, Alitalo K. *Signaling via vascular endothelial growth factor receptors*. *Exp Cell Res*. 1999;253:117-30.
- Karkkainen M, Saaristo A, Jussila L, et al. *A model for gene therapy of human hereditary lymphedema*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12677-82.
- On Line Mendelian Inheritance in Man. [site na internet]. Baltimore: Johns Hopkins University. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
- Witte MH, Way DL, Witte CL, Bernas M. *Lymphangiogenesis: mechanisms, significance and clinical implications*. In: Goldberg ID, Rosen EM, editors. *Regulation of angiogenesis*. Basel: Verlag; 1997. p. 65-112.
- Morgan T. *Turner syndrome: diagnosis and management*. *Am Fam Physician*. 2007;76:405-10.
- Chevernak FA, Issacson G, Blakemore KJ, et al. *Fetal cystic hygroma. Cause and natural history*. *N Engl J Med*. 1983;309:822-5.

17. Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, Affara NA. **Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location.** J Med Genet. 2001;38:591-8.
18. Witte MH, Erickson R, Reiser FA, Witte CL. Genetic alterations in lymphedema. Phlebology. 1997;16:19-25.
19. Witte MH, Erickson R, Bernas M, et al. **Phenotypic and genotypic heterogeneity in familial Milroy lymphedema.** Lymphology. 1998;31:145-55.
20. Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH, et al. **Hereditary lymphoedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity.** Hum Mol Genet. 1998;7:2073-8.
21. Holberg CJ, Erickson RP, Bernas MJ, et al. **Segregation analyses and a genome-wide linkage search confirm genetic heterogeneity and suggest oligogenic inheritance in some Milroy congenital primary lymphedema families.** Am J Med Genet. 2001;98:303-12.
22. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, et al. **Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema.** Nat Genet. 2000;25:153-9.
23. Karkkainen MJ, Saaristo A, Jussila L, et al. **A model for gene therapy of human hereditary lymphedema.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:12677-82.
24. Fink AM, Kaltenegger I, Schneider B, Fröhlauf J, Jurecka W, Steiner A. **Serum level of VEGF-D in patients with primary lymphedema.** Lymphology. 2004;37:185-9.
25. Meige H. **Dystrophie oedemateuse héréditaire.** Presse Med. 1898;6:341-3.
26. Burnand KG, Mortimer PS. Lymphangiogenesis and genetics of lymphoedema. In: Browne N, Burnand KG, Mortimer PS, editors. Diseases of the lymphatics. London: Arnold; 2003. p. 102-9.
27. Northrup KA, Witte MH, Witte CL. **Syndromic classification of hereditary lymphedema.** Lymphology. 2003;36:162-89.
28. Browne NL, Stewart G. **Lymphoedema: pathophysiology and classification.** J Cardiovasc Surg (Torino). 1985;26:91-106.
29. Rosbotham JL, Brice GW, Child AH, Nunan TO, Mortimer PS, Burnand KG. **Distichiasis-lymphoedema: clinical features, venous function and lymphoscintigraphy.** Br J Dermatol. 2000;142:148-52.
30. Mangion J, Rahman N, Mansour S, et al. **A gene for lymphedema-distichiasis maps to 16q24.3.** Am J Hum Genet. 1999;65:427-32.
31. Kriederman BM, Myloyde TL, Witte MH, et al. **FOXC2 haploinsufficient mice are a model for human autosomal dominant lymphedema-distichiasis syndrome.** Hum Mol Genet. 2003;12:1179-85.
32. Iida K, Koseki H, Kakimoto H, et al. **Essential roles of the winged helix transcription factor MFH-1 in aortic arch patterning and skeletogenesis.** Development. 1997;124:4627-38.
33. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, et al. **Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes.** Hum Mol Genet. 2001;10:1185-9.
34. Glade C, van Steensel MA, Steijlen PM. **Hypotrichosis, lymphedema of the legs and acral telangiectasias–new syndrome?** Eur J Dermatol. 2001;11:515-7.
35. Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, et al. **Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia.** Am J Hum Genet. 2003;72:1470-8.
36. Aagenaes O, van der Hagen CB, Refsum S. **Hereditary recurrent intrahepatic cholestasis from birth.** Arch Dis Child. 1968;43:646-57.
37. Bull LN, Roche E, Song EJ, et al. **Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagenaes syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q.** Am J Hum Genet. 2000;67:994-9.
38. Witte MH, Ohkuma M, Andrade M, Campisi C, Boccardo F. **Nature's historic gap: the 20th century of lymphology.** Lymphology. 2005;38:157-8.

Correspondência:

Mauro Andrade

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina,
 Universidade de São Paulo
 Rua Barata Ribeiro, 237/56
 CEP 01308-000 – São Paulo, SP
 Tel.: (11) 3129.4234
 E-mail: mauroand@uol.com.br