

Linfedema primario por enfermedad de Milroy: diagnóstico clínico a partir de un reporte de caso

Primary lymphedema due to Milroy's disease: clinical diagnosis from a case report.

Abner Baquedano Ordoñez,¹ Martha Cano Rodríguez,² Arístides Barahona Andrade³

Resumen

ANTECEDENTES: El linfedema primario (LP) es una condición generada por un fallo intrínseco en los vasos linfáticos, que conduce a la formación de edema de carácter crónico, de origen genético, con prevalencia de 1 en 100,000 personas. Es más frecuente en el sexo femenino y afecta principalmente extremidades inferiores. Una de sus formas, es la enfermedad de Milroy (EM), el cual corresponde menos del 10% de todos los LP, es una entidad rara, congénita, con herencia autosómica dominante y penetrancia variable, asociada a mutaciones del gen *FLT4*.

CASO CLÍNICO: Recién nacido pretérmino, masculino, que nació por vía cesárea producto de un embarazo de alto riesgo; padres sin antecedentes familiares de linfedema. Al nacimiento presentó edema bilateral en miembros inferiores, localizado en dorsos de ambos pies, con cambios locales; sin presentar otras anomalías. Debido a la presentación clínica se sospechó de LP por EM. Se realizaron múltiples estudios, entre ellos: ultrasonido de partes blandas encontrando edema de origen linfático, con malformaciones microcísticas de vasos linfáticos; hallazgos compatibles con la enfermedad. Se brindó manejo conservador debido a la corta edad del paciente, con su respectivo seguimiento multidisciplinario.

CONCLUSIONES: Es indispensable una evaluación clínica integral en el paciente. Dada la rareza de esta condición, se debe sospechar de EM en todo paciente que presente edema bilateral en extremidades inferiores desde el nacimiento, aún sin antecedentes familiares. El manejo multidisciplinario es imprescindible, así como el acompañamiento y vigilancia en la evolución fenotípica del paciente y su familia.

PALABRAS CLAVE: Linfedema primario; Enfermedad de Milroy; Linfedema congénito; *FLT4*.

Abstract

BACKGROUND: Primary lymphedema (PL) is a condition generated by an intrinsic failure in the lymphatic vessels that leads to the formation of edema of chronic character, of genetic origin, with a prevalence of 1 in 100,000 people, being more frequent in the female sex and affecting mainly the lower extremities. One of its forms, Milroy's disease (MD), which corresponds to less than 10% of all LP, is a rare, congenital entity, with autosomal dominant inheritance and variable penetrance, associated with mutations of the *FLT4* gene.

CLINICAL CASE: Male preterm newborn, born by cesarean section as a result of a high-risk pregnancy; parents with no family history of lymphedema. At birth he presented bilateral edema of the lower limbs, localized in the dorsum of both feet, with local changes; no other abnormalities were present. Due to the clinical presentation, PL due to MD was suspected. Multiple studies were performed, among them; soft tissue ultrasound found edema of lymphatic origin, with microcystic malformations of lymphatic vessels; findings compatible with the disease. Conservative management was provided due to the young age of the patient, with the respective multidisciplinary follow-up.

¹ Médico en servicio social. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras.

² Médico especialista en pediatría. Servicio de Pediatría, Hospital General del Sur (HGS), Choluteca, Honduras.

³ Médico especialista en angiología, cirugía vascular y endovascular. Policlínica San Rafael, Choluteca, Honduras.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3771-0335>

Recibido: 12 de diciembre 2023

Aceptado: 7 de mayo 2024

Correspondencia

Abner Baquedano Ordoñez
abnerbaquedano@yahoo.es

Este artículo debe citarse como: Baquedano-Ordoñez A, Cano-Rodríguez M, Barahona-Andrade A. Linfedema primario por enfermedad de Milroy: diagnóstico clínico a partir de un reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (4): 307-315.

CONCLUSIONS: A comprehensive clinical evaluation of the patient is essential. Given the rarity of this condition, MD should be suspected in any patient presenting bilateral lower extremity edema since birth, even without previous family history. Multidisciplinary management is essential, as well as monitoring and surveillance of the phenotypic evolution of the patient and family.

KEYWORDS: Primary lymphedema; Milroy's disease; Congenital lymphedema; *FLT4*.

INTRODUCCIÓN

Se define como linfedema a una forma localizada de inflamación tisular causada por una excesiva retención de fluido linfático en el compartimiento intersticial, caracterizándose por inflamación crónica y fibrosis;^{1,2} este se genera por anomalías en el desarrollo linfático (linfedema primario) o por el daño a vasos linfáticos (linfedema secundario o adquirido).³⁻⁶

El linfedema primario se ha dividido en tres tipos basados en la edad de inicio:^{4,5,7} linfedema congénito o enfermedad de Milroy, está presente desde el nacimiento y está asociado a herencia autosómica dominante con historia familiar; linfedema precoz o enfermedad de Meige, se presenta después del nacimiento pero antes de los 35 años de edad, con inicio generalmente en la adolescencia en relación con la menarca; linfedema tardío, ocurre después de los 35 años.⁸⁻¹¹ El linfedema primario es una entidad rara en la edad pediátrica,^{10,12} con una prevalencia estimada de 1 en 100.000 personas.^{10,13} De los casos con linfedema primario, 10% corresponden a linfedema congénito, 80% a linfedema precoz y 10% a linfedema tardío.^{7,11}

A continuación, presentamos un caso de linfedema primario por enfermedad de Milroy en un recién nacido masculino, sin antecedentes

familiares de linfedema, haciendo énfasis en los aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos de este inusual padecimiento.

CASO CLÍNICO

Recién nacido pretérmino, masculino, pequeño para la edad gestacional de 36.4 semanas (Peso al nacer de 2,010 gramos), producto de un embarazo de alto riesgo; madre de 16 años, procedente de área rural del sur de Honduras, de escasos recursos económicos, primigesta, condilomatosis genital, con controles prenatales durante su embarazo y serologías maternas normales, padre sano de 19 años; ambos sin antecedentes familiares de linfedema. Nacimiento por vía cesárea por trabajo de parto activo y condilomatosis genital materna, con APGAR 8 y 9 al primer y quinto minuto, respectivamente.

Al realizar el examen físico, llamó la atención el edema bilateral en miembros inferiores, localizado en ambos dorsos de los pies, más acentuado en el derecho, que se limitó hasta región malleolar; con cambios de coloración en la piel, pliegues profundos sobre los dedos de los pies y uñas displásicas (**Figura 1**); a la palpación se encontró edema firme, con fóvea, y sin cambios de temperatura, se terminó de examinar otros aparatos y sistemas sin encontrar anomalías ni evidencias de malformaciones.



Figura 1. Linfedema congénito en miembros inferiores. **A)** Región dorsal. **B)** Región medial.

Se sospechó de linfedema primario por enfermedad de Milroy debido a la presentación clínica del edema en el paciente; sin embargo, no se encontraron datos de linfedema a la evaluación física de ambos padres, abuela paterna ni al interrogatorio de historia familiar por ambas partes.

Se realizaron exámenes complementarios como hemograma completo, química sanguínea, proteínas totales, mediciones de albumina y proteinuria 24 horas, los cuales se encontraban dentro de sus parámetros normales; además, como estudios de imágenes se realizó ultrasonido abdominal en el cual no se encontraron malformaciones anatómicas, y radiografía de miembros inferiores que no mostró alteraciones significativas. **Figura 2**

Se interconsultó con el servicio de angiología y cirugía vascular, el cual realizó ultrasonido Doppler arterial y venoso de miembros inferiores, comprobando buen flujo sanguíneo; y ultrasonido de partes blandas encontrando edema de origen linfático, con malformaciones microquísticas de vasos linfáticos (**Figura 3**); hallazgos compatibles con la enfermedad.

Se brindó manejo conservador debido a la localización de dicho edema y por la corta edad del paciente, con consejería a los familiares sobre su seguimiento; manteniendo el cuidado de la piel de los pies, evitando traumas locales y observando si aparecieran posibles complicaciones. No se realizaron otros estudios ni procedimientos genéticos diagnósticos debido a no se cuentan con ello en nuestra región. Por último, se decidió egresar al paciente del centro hospitalario, con su respectivo seguimiento multidisciplinario de manera periódica. Posteriormente, un año después en cita de seguimiento, el paciente se encuentra en adecuado crecimiento y desarro-

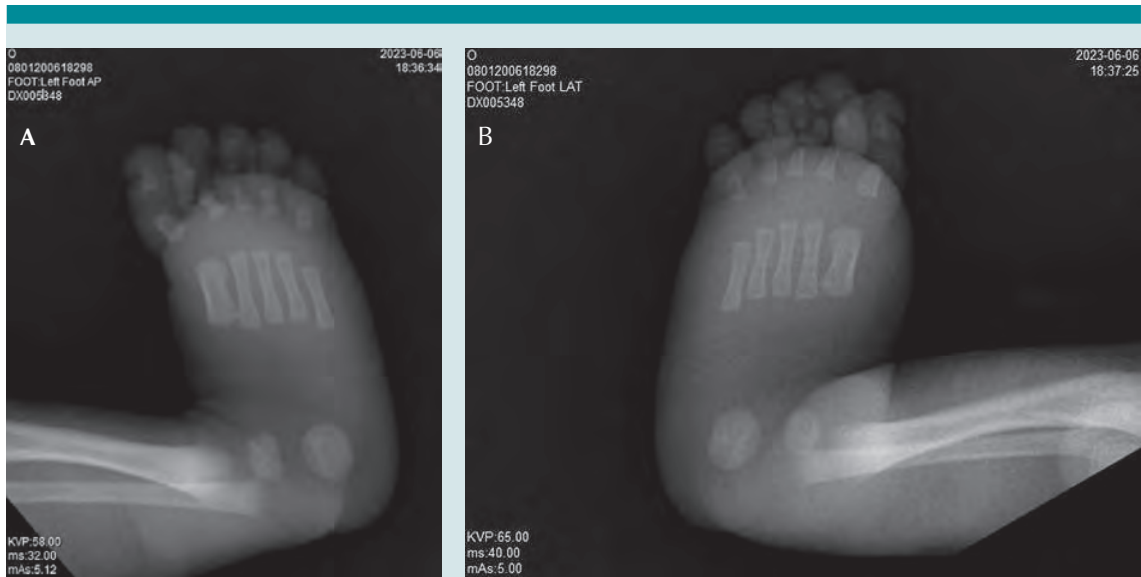


Figura 2. Radiografía antero-posterior de extremidades inferiores, las cuales descartan anomalías óseas. **A)** Pie izquierdo. **B)** Pie derecho.

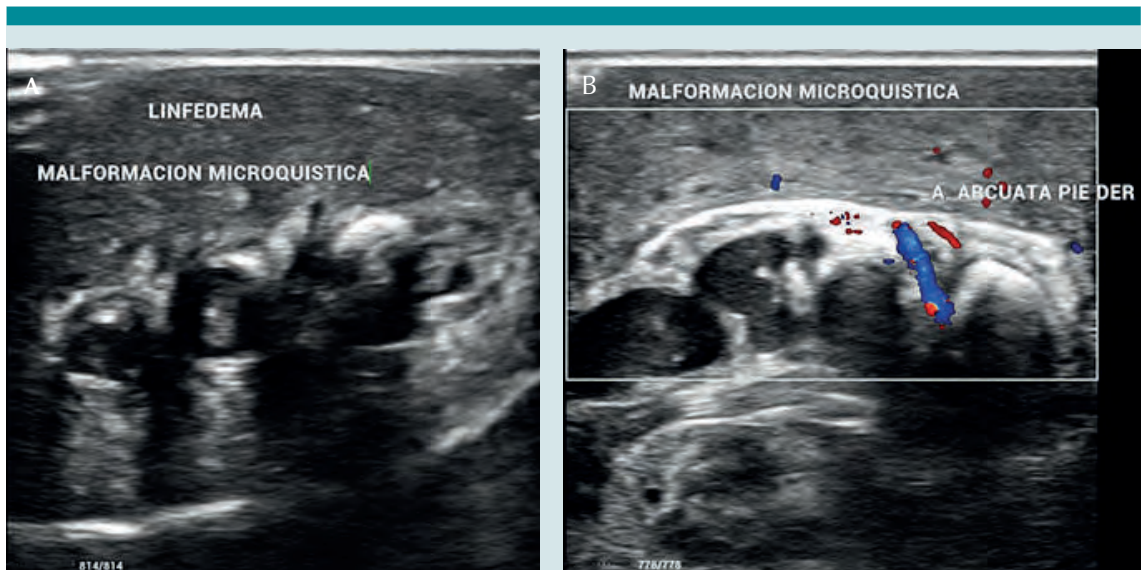


Figura 3. Ultrasonido de partes blandas de extremidades inferiores, mostrando malformaciones microquísticas de origen linfático (flechas). **A)** Pie izquierdo. **B)** Pie derecho.

llo, con disminución notoria del edema, siendo levemente perceptible en pie derecho. **Figura 4**

DISCUSIÓN

La enfermedad de Milroy (OMIM 153100), también conocida como linfedema hereditario tipo IA o enfermedad de Nonne-Milroy, es una entidad primaria infrecuente, congénita, con patrón de herencia autosómico dominante, caracterizado por edema firme en extremidades inferiores, y, en raras ocasiones, puede afectar los genitales y los brazos,¹³⁻¹⁶ se presenta desde el nacimiento y se acompaña de historia familiar.^{9,15,17}

En 1892 William Milroy describe una familia con linfedema de aparición congénita heredable, no doloroso, no progresivo y presente en los miembros inferiores.^{3,13,16} William Osler en *The*

principles and practice of medicine comentó que el término linfedema fue designado por primera vez con el nombre de Milroy,^{7,8} quien en 1928 sugirió que la obstrucción linfática pudiera corresponder con la causa subyacente.⁸

Desde la perspectiva epidemiológica, el linfedema primario es una enfermedad rara, con prevalencia de 1 en 100,000 personas e incidencia dos veces mayor en el sexo femenino.^{10,13,18,19} Lo que hace aún más raro este caso, ya que nuestro paciente es del sexo masculino. El linfedema congénito representa menos del 10 % de todos los primarios^{1,7,11} e históricamente todos los casos han sido clasificados como enfermedad de Milroy: sin embargo, se han reconocido múltiples mutaciones genéticas asociadas a esta enfermedad con similar comportamiento clínico al nacimiento. **Cuadro 1**^{1,20}

A nivel mundial se han encontrado pocos reportes de casos,¹ se han descrito aproximadamente 200 casos en la literatura, la incidencia actual se desconoce, ya que los reportes se han hecho como casos aislados.⁷ Hasta el momento, en Honduras no hay ningún caso reportado sobre esta patología.

En la enfermedad de Milroy se ha reportado defecto de un receptor específico de tirosinquinasa en los vasos linfáticos, la cual no puede ser fosforilada de manera correcta. El gen de esta enfermedad es un factor del receptor 3 de crecimiento endotelial vascular, *VEGFR3 (FLT4)*, que ha sido mapeado en la parte telomérica del cromosoma 5 (5q 34-q35) y que se expresa en el endotelio de los vasos linfáticos adultos normales.^{16,17,19} La enfermedad de Milroy, no obstante de ser autosómica dominante, tiene una penetrancia variable,^{6,7,9} en algunas familias, el trastorno es completamente penetrante, mientras que en otras, la penetrancia es incompleta (80-84%), lo que justifica que parientes de primera línea se muestren asintomáticos o que pasen desapercibidos.^{4,14} Explicando el porqué nuestro paciente no contaba



Figura 4. Paciente un año después, en manejo conservador, mostrando notoria mejoría de su edema.

Cuadro 1. Genes de interés en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Milroy²⁰

Gen(es)	Diagnóstico diferencial	MOI	Trastorno fenotípico de linfedema	Otras características clínicas
ADAMTS3	Síndrome de linfangiectasia-linfedema de Hennekam 3 (OMIM 618154)	AR	Edema generalizado congénito.	Características asociadas que incluyen dismorfismo facial y enteropatía perdedora de proteínas de gravedad variable.
BRAF KRAS LZTR1 MAP2K NRAS PTPN11 RAF1 RIT1 SOS1	Síndrome de Noonan	AD	Puede presentarse con edema congénito de las extremidades inferiores que puede resolverse o no. Las personas con Síndrome de Noonan pueden volver a presentar en la niñez o la edad adulta edema de las extremidades inferiores y los genitales. También puede haber una anomalía de la conducción linfática central que se presenta con reflujo quiloso, quilotórax y quilopericardio, que puede ser progresivo.	Facies características, talla baja, defecto cardíaco congénito y retraso en el desarrollo de grado variable. Otros hallazgos incluyen cuello ancho o palmeado, forma inusual del pecho con pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior, criptorquidia, diversos defectos de coagulación y anomalías oculares.
CCBE1	Síndrome de Hennekam 1 (OMIM 235510)	AR	Edema generalizado congénito o de inicio en la infancia; afectación sistémica: por ejemplo, linfangiectasia intestinal. (característica cardinal) y derrames pleurales o Pericárdicos.	Discapacidad intelectual
FAT4	Síndrome de linfangiectasia-linfedema de Hennekam 2 (OMIM 616006)	AR	Edema generalizado de inicio en la infancia o la edad adulta.	Rasgos faciales dismórficos, microcrotia, Discapacidad intelectual.
KIF1	Microcefalia-linfedema-corioretinopatía (OMIM 152950)	AD	Edema indistinguible del de la enfermedad de Milroy; idéntico patrón de linfogammagrafía. La linfangiectasia intestinal puede ser una complicación.	Microcefalia, coriorretinopatía y (en la mayoría de las personas) dificultades de aprendizaje.
PIEZO1	<i>PIEZO1</i> -Displasia linfática generalizada relacionada con afectación sistémica (OMIM 616843)	AR	Edema generalizado congénito o de inicio en la infancia.	Hidropesía fetal, comunicación interauricular; Derrames pleurales o pericárdicos.
SOX18	Síndrome de hipotricosis-linfedema-telangiectasia (OMIM 607823)	AR AD	Linfedema de miembros inferiores de inicio en la niñez.	Pérdida de cabello y telangiectasia (particularmente en las palmas); defecto renal.
VEGFC	<i>VEGFC</i> Linfedema (OMIM 615907)	AD	Clínicamente indistinguible de la enfermedad de Milroy; pero el patrón de linfogammagrafía es diferente.	Venas varicosas.

MOI: modo de herencia; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

con antecedentes familiares de linfedema. En esta enfermedad existe aplasia o hipoplasia de los vasos linfáticos,^{8,11,16} con falla en drenaje de la linfa lo que lleva al acúmulo de proteínas en el líquido intersticial, esto con el acúmulo de fibroblastos explica el edema y la fibrosis,^{5,7,10} principalmente de miembros inferiores.^{9,17}

En la revisión de series publicadas, la expresión clínica más frecuentemente documentada de la enfermedad de Milroy es el edema que se presenta al nacimiento, que involucra el dorso del pie e inicialmente no se extiende por arriba de la rodilla, habitualmente de forma bilateral; cuando es unilateral la extremidad inferior derecha es la preferentemente involucrada.^{15,17,20} Existen reportes en los que el edema se presenta además en miembros superiores y cara.¹⁰ Dicho edema es firme a la palpación, deja fóvea, la temperatura de la zona puede estar incrementada y se puede asociar a pliegues profundos sobre los dedos de los pies con sobreexposición de los mismos y uñas pequeñas displásicas.^{4,7} No se acompaña de manifestaciones sistémicas.^{10,17} Coincidiendo con las manifestaciones clínicas presentadas por el paciente, dicho edema solamente era localizado en extremidades inferiores, sin compromiso sistémico. Otras características a veces asociadas con la enfermedad de Milroy incluyen vascularización venosa prominente, hidrocele bilateral, celulitis recurrente, papilomatosis, verrugosis y xantomatosis.^{15,16,20} sin embargo, estas alteraciones no estaban presentes en el recién nacido.

La enfermedad de Milroy se diagnostica mediante hallazgos clínicos en combinación de una prueba de imagen mediante técnicas de Medicina Nuclear y se confirma mediante pruebas genéticas moleculares.^{4,14} La prueba diagnóstica de elección en los linfedemas primarios es la linfogammagrafía isotópica;^{17,18,20} el hallazgo característico es la falta de captación de coloide radiactivo en los ganglios linfáticos ilioinguinales causada por escasez de vasos linfáticos o función anormal de los vasos de

las extremidades inferiores.^{4,14} Ayudan en el diagnóstico: a) el ultrasonido de la extremidad puede excluir anomalías vasculares como fístula arteriovenosa; b) las radiografías simples pueden excluir anomalías óseas; c) la linfangiocintigrafía, usando inyección subcutánea de tecnecio demuestra la ausencia de vasos linfáticos, d) la microlinfografía fluorescente, usando un microscopio de fluorescencia, seguido de la inyección subdérmica de dextrán demuestra la falta de microlinfáticos; e) la resonancia magnética, útil para mostrar la anatomía de los troncos linfáticos proximales.^{7,16} Las pruebas genéticas moleculares para *FLT4 (VEGFR3)* es el único gen que se sabe que está asociado con la enfermedad de Milroy.¹⁴ Debido a las grandes limitantes respecto a pruebas genéticas y otros estudios avanzados, nuestro diagnóstico fue totalmente clínico, apoyado en ciertas pruebas de imágenes con los que se contaba.

Rara vez se asocia con complicaciones significativas,¹⁴ entre los tumores más frecuentes que se desarrollan en la enfermedad de Milroy se incluyen angiosarcomas (síndrome de Stewart-Trevès), sarcoma de Kaposi, linfomas, carcinoma basocelular, melanoma y carcinoma epidermoide.^{2,7,13} El tiempo en el que la neoplasia se desarrolla puede oscilar de años a décadas.¹³

El linfedema por enfermedad de Milroy debe diferenciarse del edema no linfático, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de microcefalia-linfedema-corioretinopatía, síndrome de linfedema-distiquiasis, síndrome de linfedema y ptosis y linfedema hereditario tipo II (linfedema de Meige).^{14,16} Se descartaron todas estas patologías por el tiempo de aparición, localización del edema, edad y medidas antropométricas proporcionales del paciente, ausencia en la asociación con otras malformaciones y hallazgos en los estudios realizados.

El método conservador ha sido un pilar fundamental y es la forma de iniciar el tratamiento

del linfedema.^{1,5,16,18} Manejo que se prefirió para la corta edad y localización del edema en el paciente. El abordaje terapéutico consiste en el tratamiento sintomático del edema mediante terapia descongestiva manual, vendajes compresivos o medias de compresión y realizar ejercicio físico de forma regular acompañado de un buen cuidado de la piel,¹⁸⁻²¹ con una amplia educación del paciente;¹⁶ aunque existen técnicas quirúrgicas para los casos más graves.^{3,18} No existe un tratamiento etiológico específico, por lo que el objetivo sería intentar disminuir el volumen del edema, reducir los síntomas y evitar las complicaciones.⁴ En cuanto al pronóstico, es generalmente bueno cuando no existen malformaciones asociadas.^{1,5,18} Como en el caso clínico descrito.

CONCLUSIÓN

Es indispensable una evaluación clínica integral en el paciente, dada la rareza de esta condición, se debe sospechar de enfermedad de Milroy en todo paciente que presente edema bilateral en extremidades inferiores desde el nacimiento, aun así que no existan antecedentes familiares previos; en nuestro caso no se realizaron estudios genéticos correspondientes, debido a que no se cuentan con ello, sin embargo, se sugiere la realización de estos con el fin de apoyar en el diagnóstico y encontrar otros posibles genes implicados en esta patología. Además, el manejo multidisciplinario es imprescindible, así como el acompañamiento y vigilancia en la evolución fenotípica del paciente y su familia.

REFERENCIAS

- García Román D, Ibarrollín Ulloa R, Tavio Reyes AL, León Bernal D, Pérez Concepción I. Linfedema congénito primario bilateral. Reporte de caso. *Gac Méd Espirit*. 2021;23(2):99-106.
- Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1009-1020.
- Bolletta A, Di Taranto G, Chen SH, Elia R, Amorosi V, Chan JC, et al. Surgical treatment of Milroy disease. *J Surg Oncol*. 2019;1-7.
- Jordà Sirera N, Castro Quiroga A, Urriza Ripa I, Díaz Munilla L. Diagnóstico neonatal de síndrome de Milroy. A propósito de un caso. *Bol S Vasco-Nav Pediatr*. 2021;53:130-133.
- Neves C, Brito N, Mota L. Congenital Lymphedema. *Rev Nec*. 2017;26(1):68-70.
- Urbaneja Rodríguez E, Garrote Molpeceres R, Pino Vázquez MA, González García H. Linfedema congénito secundario a enfermedad de Milroy. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(3):169-170.
- Domínguez Carrillo LG, Armenta Flores R, Domínguez Gasca LG. Linfedema congénito, enfermedad de Milroy. *Acta médica Grupo Angeles*. 2011;9(3):149-154.
- Cammarata-Scalisi F, Avancini RR, Orellana M, Pedroza LMJ, Salas D. Enfermedad de Milroy. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2013;11(2):94-98.
- Celis-Jiménez JJ, Barrios-Morales MD, Martínez-Zamora LV, Briceño-Berbesí SI, Betancourt-Salinas JD, Cammarata-Scalisi F. Derrame pleural en enfermedad de Milroy. *Avan Biomed*. 2013;2:43-47.
- Carreira Sande N, Rodríguez Blanco MA, Martín Morales JM, González Alonso N, Dosil Gallardo S, Cea Pereiro C. Linfedema primario precoz: una entidad a tener en cuenta. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(6):366-367.
- Crespo Cobo MP, López Blanco ME, Gil Hernández MS, De Miguel Benadiba C, Alonso Álvarez B. Linfedema primario. *Rehabilitación*. 2010;44:8-13.
- Mortimer PS, Gordon K, Brice G, Mansour S. Hereditary and familial lymphedemas. En: Lee BB, Rockson SG, Bergan J, editores. *Lymphedema*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 29-43.
- Cheirif-Wolosky O, Ramírez-Hobak L, Toussaint-Caire S, Lammoglia-Ordiales L. Enfermedad de Milroy o linfedema primario congénito asociado a carcinoma espinocelular invasor. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016;107(10):864-866.
- Gezginç K, Yazıcı F, Gök D. Prenatal diagnosis of Milroy's primary congenital lymphedema. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51(2):280-282.
- Gordon K, Schulte D, Brice G, Simpson MA, Roukens MG, Van Impel A, et al. Mutation in vascular endothelial growth factor-C, a ligand for vascular endothelial growth factor receptor-3, is associated with autosomal dominant Milroy-like primary lymphedema. *Circ Res*. 2013;112(6):956-960.
- Kitsiou-Tzeli S, Vrettou C, Leze E, Makrythanasis P, Kanavakis E, Willems P. Milroy's primary congenital lymphedema in a male infant and review of the literature. *In Vivo*. 2010;24(3):309-314.
- Sarica M, Gordon K, van Zanten M, Heenan SD, Mortimer PS, Irwin AG, et al. Lymphoscintigraphic Abnormalities Associated with Milroy Disease and Lymphedema-Distichiasis Syndrome. *Lymphat Res Biol*. 2019;17(6):610-619.
- Barral Mena E, Soriano-Ramos M, Pavo García MR, Llorente Otones L, de Inocencio Arocena J. Linfedema primario fuera del periodo neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(1):47-49.



19. Ouattara CZ, Kalmogho A, Yonaba C, Bouda CG, Yaméogo G, Kam L. Le lymphœdème congénital primaire: la maladie de Milroy: à propos du premier cas observé dans le Département de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou [Primary congenital lymphedema: Milroy disease: the first case observed in the Department of Pediatrics at the University Hospital Yalgado Ouedraogo, Ouagadougou]. *Pan Afr Med J.* 2017;27:21.
20. Van Zanten M, Mansour S, Ostergaard P, Mortimer P, Gordon K. Milroy disease. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
21. Bergmann A, Baiocchi JMT, Andrade MFCD. Conservative treatment of lymphedema: the state of the art. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200091.