



Linfedema congénito, enfermedad de Milroy

Luis Gerardo Domínguez-Carrillo,* Rómulo Armenta-Flores,[‡]
Luis Gerardo Domínguez-Gasca[§]

Resumen

Introducción: El linfedema congénito denominado enfermedad de Milroy se caracteriza por anaplasia o hipoplasia de los vasos linfáticos, su origen es un defecto del receptor de crecimiento endotelial vascular localizado en el brazo largo del cromosoma cinco, que incrementa el contenido de proteínas y agua en el espacio intersticial, se manifiesta por aumento de volumen generalmente de miembros inferiores presente generalmente desde el nacimiento; el linfedema estimula la producción de fibroblastos y apertura de canales intertegumentarios causando celulitis. **Caso clínico:** Adolescente masculino de 16 años presenta aumento de volumen de miembro pélvico derecho desde el nacimiento, acudió a consulta por presentar celulitis en cara anterointerna de pierna derecha, hospitalizado y manejado con antibióticos. Posteriormente, se efectuó linfangiocintigrafía para corroborar ausencia de vasos linfáticos en miembro pélvico afectado, se canalizó a rehabilitación para programa específico. Finalmente se consiguió disminuir el edema. **Conclusiones:** La rehabilitación es parte fundamental del tratamiento en este tipo de pacientes, es preciso evitar recurrencias de celulitis para mejorar funcionalidad, así como calidad de vida. Ante la presencia de celulitis, el paciente debe ser hospitalizado para su control.

Palabras clave: Linfedema primario, enfermedad de Milroy.

Summary

Introduction: Congenital lymphedema is called Milroy disease, it is characterized by anaplasia or hypoplasia of lymphatic vessels, the gene for this disease is located in 5 chromosome and is a vascular endothelial growth factor receptor defect. Failure of adequate clearance of lymphatic fluid leads to accumulation of protein in the extracellular fluid, the fibroblasts are stimulated, and the swelling becomes organized and predisposes the skin to recurrent infections. **Clinical case:** A 16 years old adolescent male with congenital edema of right pelvic extremity, he presents cellulitis of antero-internal zone of leg, he was hospitalized and treated with antibiotics, lymphangiocintigraphy showed absence of lymphatic vessels in right leg. The patient was sent to rehabilitation for specific program achieving lymphedema reduction. **Conclusion:** Rehabilitation is an important part of the treatment of lymphedema, avoiding cellulitis recurrence, improving life quality and functionality. Cellulitis must be treated with hospitalized patient.

Key words: Primary lymphedema, Milroy disease.

* Medicina de Rehabilitación. Profesor de musculoesquelético de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato.

[‡] Cirugía Cardiovascular, Hospital Ángeles León.

[§] Alumno de 5to. año de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato.

Correspondencia:

Acad. Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo
Calzada Los Paraísos Núm. 701, Col. Los Paraísos.
37320. León, Gto.
Correo electrónico: lgdominguez@hotmail.com

Aceptado: 23-03-2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

INTRODUCCIÓN

El linfedema hereditario fue descrito por Max Nonne en 1891;¹ William Forsyth Milroy en 1892² describió el caso de un hombre de 31 años de edad que presentaba edema en ambos miembros inferiores desde el nacimiento y su madre había tenido el mismo cuadro, recopiló una historia familiar abarcando 250 años con 22 personas con dicha condición en 6 generaciones y determinó que ésta había iniciado en 1768.³ Henri Meige⁴ describió una condición similar en 1898; sin embargo, fue Virchow el primero en reportar esta entidad en 1863. El epónimo de enfermedad de Milroy aparece por primera vez en 1893 en el libro de



Figura 1. Paciente masculino de 16 años, con linfedema primario tipo I, corresponde a enfermedad de Milroy de miembro pélvico derecho, se observa la diferencia en volumen entre ambos miembros inferiores.



Figura 2. Vista posterior en plano frontal, se aprecia el aumento de volumen de miembro pélvico derecho a expensas de linfedema primario congénito.

Sir William Osler⁵ “Los Principios y Práctica de la Medicina”. Al presentarse un paciente masculino de 16 años de edad con linfedema congénito nos dimos a la tarea de presentar el caso y revisar la respectiva literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 16 años con antecedente de ser el primer producto de madre de 22 años; presentó aumento de volumen en todo el miembro pélvico derecho desde el nacimiento. A lo largo del tiempo continuó con aumento de volumen progresivo lento, lo cual ocasionaba problemas sólo en la compra de calzado. En los 4 últimos días antes de acudir a consulta con los especialistas presentó zona eritematosa en cara anterointerna de pierna derecha, con aumento de temperatura localizada y dolor moderado que ocasionó dificultad en la ambulación. No refirió ningún otro caso similar en la familia y el resto de antecedentes carecen de relevancia. Tras la exploración física se encontró al paciente con edad acorde a la real, con asimetría de



Figura 3. Se observa el aumento de pliegues en tobillo derecho y aumento de volumen originado por linfedema.

miembros inferiores a expensas de aumento de volumen de miembro pélvico derecho que abarca pie, tobillo, pierna y muslo (*Figuras 1, 2 y 3*); regiones glúteas simétricas; genitales y bolsa escrotal sin alteraciones. Durante la exploración, las mediciones circunferenciales reportaron: tobillo con + 3 cm; pierna con + 9.5 cm y muslo con + 4 cm al comparar con la extremidad contralateral; el aumento de volumen a expensas de líquido en tejidos blandos corroborado por signo de Godette + + +; zona eritematosa de 13 cm en cara anterointerna de pierna derecha, con aumento de temperatura e indurada, con cambios tróficos de “piel de naranja” en zona eritematosa; resto de miembro pélvico derecho con el Godette reportado pero sin eritema ni aumento de temperatura ni cambios tróficos cutáneos; pulsos pedios, poplíteos y femorales presentes; llenado capilar digital normal y uñas sin alteraciones; signo de Hoffmann negativo; presencia de signo de Kaposi-Stemmer (imposibilidad de pinzar la piel en la base del segundo dedo debido al aumento de su espesor). Se examinó con especial atención párpados y pestañas pero no se encontraron alteraciones; cuello, tórax y abdomen normales, al igual que el examen neurológico y el examen clínico muscular. Por las características del cuadro clínico se efectuó diagnóstico presuncional de linfedema primario en estadio I de miembro pélvico derecho que cursa con celulitis de tercio medio de pierna derecha. Se hospitaliza para tratamiento antibiótico, manejado con dicloxacilina 1 g IV cada 6 horas resolviendo el problema de celulitis al tercer día; se externa y 10 días después se realiza linfangiocintigrafía (*Figura 4*), con lo cual se corrobora el diagnóstico de linfedema primario de tipo congénito (enfermedad de Milroy); se canaliza a rehabilitación para indicaciones específicas de cuidado y manejo del linfedema. En el Servicio de Rehabilitación se valoró especialmente el aumento de volumen de miembro inferior derecho y además se realizó la medición de circunferencias antes señaladas, valoración con el principio de Arquímedes en particular de pie y pierna, se colocó una marca sobre tuberosidad anterior de la tibia, con lo cual se obtuvo una diferencia en volumen de 2,413.38 c.c. a favor de miembro afectado. Se realizó un programa de enseñanza de: a) ejercicios con elevación de extremidades inferiores, trabajando específicamente flexoextensión de dedos, flexoextensión de tobillo con 100 movimientos intensos; b) masaje suave de tipo linfático iniciando a nivel distal; c) vendaje compresivo con vendas elásticas iniciando distalmente con retiro de la venda igualmente iniciando a nivel distal; d) después se realizó la colocación de media elástica hasta tercio superior de muslo; e) se le adiestró en cuidados y aseo de la piel y en el reconocimiento de zonas eritematosas, así como en la prevención de micosis, f) se instruyó en elevación de la pies de la cama con taquetes

de 5 cm de altura y g) se prescribió aparato de compresión intermitente de tipo neumático y se le enseñó su colocación y manejo. Dos semanas después de iniciado el Programa de Rehabilitación se repitió la valoración con el mismo método y se encontró: reducción en volumen de miembro pélvico derecho de 1,448.02 c.c., lo que corresponde a reducción del 60% con respecto a la valoración inicial y permaneciendo una diferencia en volumen de 965.36 c.c. con la extremidad contralateral.

DISCUSIÓN

El linfedema primario (LP) se caracteriza por anaplasia⁶ o hipoplasia de los vasos linfáticos, dilatación y tortuosidad de las estructuras linfáticas proximales, lo cual ocasiona aumento de volumen del tejido blando secundario a obstrucción del drenaje linfático,⁷ originado por incremento en el contenido de proteínas extravasculares con la consecuente retención de agua en el espacio intersticial; lo que estimula la proliferación de fibroblastos, reorganización de líquidos y el desarrollo de sensación de madera e hinchazón de la extremidad. La fibrosis originada por los fibroblastos también obstruye los canales linfáticos, lo cual incrementa la concentración de proteínas en los tejidos; continuándose el ciclo, el linfedema abre canales intertegumentarios que permiten que las bacterias entren al espacio subcuticular, consecuentemente se disminuyen las

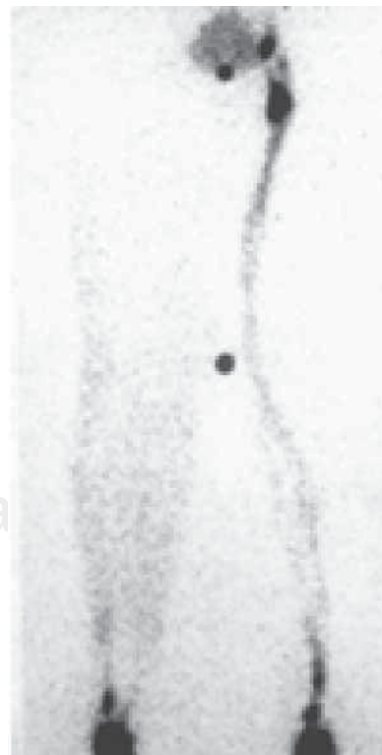


Figura 4. Linfangiocintigrafía con aplicación de tecnecio 99 a nivel intradérmico. Se aprecia ausencia de vasos linfáticos en miembro pélvico derecho, lo cual corrobora el diagnóstico de enfermedad de Milroy.

defensas del huésped mientras que aumenta el riesgo de celulitis en la extremidad, principalmente por estreptococos.

El LP se ha dividido en tres tipos, basados en la edad de inicio: linfedema congénito o enfermedad de Milroy (EM), está presente desde el nacimiento y está asociado a herencia autosómica dominante con historia familiar; linfedema precoz (enfermedad de Meige),⁸ se presenta después del nacimiento pero antes de los 35 años de edad, con inicio generalmente en la adolescencia en relación con la menarca;⁹ linfedema tardío, ocurre después de los 35 años. De los casos con linfedema primario, 10% corresponden a linfedema congénito, 80% a linfedema precoz y 10% a linfedema tardío.¹⁰ Con respecto al género el LP es más frecuente en el femenino con incidencia de 1/100,000 niñas por 1/400,000 niños;¹¹ de éstos, hasta 30% cursan con celulitis. En la EM 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 (3VEGFR) 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;^{12,13} los estudios en ratones transgénicos con sobreexpresión de *VEGFR3* demuestran la formación de nuevos linfáticos hiperplásicos, por lo que la investigación de este gen provee un potencial de estudio para futuras intervenciones en población de pacientes con este problema. La EM no obstante de ser autosómica dominante tiene una penetrancia variable; se han descrito aproximadamente 200 casos en la literatura, la incidencia actual se desconoce ya que los reportes se han hecho como casos aislados; no es tan frecuentemente observada como el linfedema precoz (enfermedad de Meige), la cual constituye el 80% de los casos de LP; en relación con la frecuencia de ésta última, de acuerdo con los estudios en E.U.A. se reportan prevalencias de 1.15/100,000 niños, en especial niñas prepúberes. Clínicamente en la EM¹⁴ el edema se presenta al nacimiento, es firme a la palpación, pero se puede observar Godette a la presión. La temperatura de la zona puede estar incrementada; generalmente el edema se presenta en miembros inferiores de manera bilateral, cuando es unilateral la extremidad inferior derecha es la preferentemente involucrada como en el caso que presentamos. Habitualmente el edema involucra el dorso del pie e inicialmente no se extiende por arriba de la rodilla; existen reportes en donde el edema se presenta además en miembros superiores y cara, los pacientes pueden presentar: celulitis recurrente; papilomatosis; verrugosis;¹⁵ xantomatosis¹⁶ y venas de gran calibre; sobreposición de los dedos de los pies y alteraciones ungueales. Puede llegar a observarse hidrocele en varones; usualmente existe historia de edema congénito en varios miembros de la

familia. Con respecto a la evolución, el LP habitualmente no progresa, y se estabiliza después de varios años de actividad; los episodios de celulitis y linfangitis requieren hospitalización para terapia antibiótica.¹⁷ Una complicación rara es la aparición de linfosarcoma o angiosarcoma en pacientes con linfedema persistente; algunos pacientes pueden desarrollar enteropatía perdedora de proteínas, la ascitis quillosa y el quilotórax ocurre muy raramente.

El linfedema precoz, conocido como enfermedad de Meige, es la forma más común de linfedema primario, habitualmente se presenta en el género femenino; 70% de los casos son unilaterales, se caracteriza por hipoplasia de los canales linfáticos, es frecuente que inicie con la menarca, lo cual sugiere que los estrógenos están involucrados en su patogénesis. El linfedema tardío se manifiesta en edades de 35 años o más, se piensa que es debida a defecto en las válvulas linfáticas lo que ocasiona insuficiencia en los canales linfáticos; no se ha definido si este problema es congénito o adquirido.

El LP se clasifica clínicamente en 4 estadios: estadio 0 o subclínico, puede existir por meses o años y es en general asintomático; estadio I o incipiente, la acumulación de fluidos disminuye al elevar la extremidad, su volumen aumenta menos de 20%, el edema es duroelástico, depresible a la palpación (como el caso motivo de este trabajo); estadio II o avanzado, la acumulación de líquido no disminuye con la elevación, el exceso de volumen alcanza 40%, el edema no es depresible; estadio III o fibrótico, con edema no depresible, engrosamiento de la piel, aumento de pliegues cutáneos, verrugosidades y volumen superior al 40%.

El LP puede verse asociado a distiquiasis,¹⁸ en esta combinación el linfedema se presenta entre 8 y 30 años, su condición indica una herencia autosómica dominante con penetrancia variable, se le ha asociado a mutación¹⁹ del factor de transcripción FOX2. Otras anomalías asociadas pueden incluir anomalías vertebrales, quiste aracnoideo, hemangiomas, paladar hendido, ptosis palpebral, talla baja, estrabismo, anomalías del conducto torácico y microoftalmia; puede también asociarse a síndrome de uñas amarillas que se puede manifestar por derrame pleural recurrente y bronquiectasias. Otros síndromes genéticos que se han relacionado con linfedema primario son: los síndromes de Turner, de Noonan, de Klinefelter y la neurofibromatosis tipo I, así como trisomías 13, 18 y 21. Se relacionan también con presencia de hemangiomas, xantomatosis y ausencia congénita de uñas. Existe un reporte de asociación de linfedema primario con síndrome de CHARGE (coloboma, anomalías cardíacas, atresia cloanal, retraso mental, anomalías genitourinarias y auditivas). La displasia linfática primaria es semejante a otros síndromes angiodisplásicos como el síndrome de Klippel-Trenaunay, el cual habitualmente se asocia con alteraciones venosas

mismas que se denominan síndrome de Klippel-Trenaunay-Servelle;²⁰ cuando se acompaña de anomalías arteriales se denomina síndrome de Klippel-Trenaunay Weber,²¹ ambos al parecer originados en mutaciones somáticas *in utero*; o el síndrome de Stewart Treves.

Con respecto a los estudios²² que 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 fluorescente²³, usando un microscopio de fluorescencia, seguido de la inyección subdérmica de dextrans demuestra la falta de microlinfáticos; e) la resonancia magnética, útil para mostrar la anatomía de los troncos linfáticos proximales. De los anteriores la linfangiocintigrafía ahora permite imágenes de alta resolución de los vasos linfáticos periféricos que permite visualizar el flujo linfático y resulta indispensable para diagnosticar o confirmar la alteración circulatoria linfática, lo que permite a su vez conocer la fisiopatogenia y la evolución del problema, ya que evalúa la anatomía troncal y el transporte del radio-trazador, al mismo tiempo auxilia en las varias opciones de tratamiento, el procedimiento es esencialmente no invasivo, puede repetirse y no causa efectos adversos en el endotelio vascular linfático. Con respecto a la técnica en este estudio es importante que la aplicación del radio-trazador sea intradérmica, pues al aplicarlo subcutáneo pueden existir errores de apreciación.

COMPLICACIONES

El edema se asocia a problemas estéticos, sensación de pesadez y prurito, reducción de la movilidad, ocasionalmente lumbalgia. Las infecciones constituyen la segunda causa de complicaciones en los pacientes con linfedema, en especial celulitis, linfangitis y cuadros de fiebre; vómitos y cefalea hasta 24 horas antes de que aparezcan los signos cutáneos de infección. Las infecciones reiteradas pueden, además, empeorar el linfedema y favorecer el desarrollo de nuevas infecciones lo cual impacta negativamente en la calidad de vida y desempeño laboral: la *tiña pedis*, onicogripos y onicomiosis son frecuentes; se han reportado artritis recurrente²⁴ y septicemia. El linfangiosarcoma es una neoplasia asociada al linfedema aunque de muy baja frecuencia, se conoce como síndrome de Stewart-Treves, es más frecuente en los brazos después de la cirugía por cáncer de mama pero también se ven en miembros inferiores. La tasa de sobrevida promedio es de 2 años y la sobrevida a los 5 años de tan sólo el 10%; otros tumores como carcinomas de piel, sarcoma de Kaposi,²⁵ linfoma y melanoma pueden asociarse, ya que existe deterioro de

los mecanismos de inmunovigilancia en el área afectada con dificultades para la detección temprana de antígenos tumorales, originados en alteraciones del perfil proteico como son: la disminución de globulina alfa-2 y aumento del cociente albúmina/globulina. Por otra parte, el aumento de la proliferación de queratinocitos puede contribuir a la transformación neoplásica.

El tratamiento de LP²⁶ se basa en: a) reducción del volumen; b) recuperación funcional; c) desaparición del dolor; d) mejoría de las condiciones de la piel; e) reducción de la fibrosis; f) prevención y tratamiento de procesos infecciosos g) reintegración a la vida social y laboral. En la reducción del volumen se utiliza drenaje linfático manual mediante masaje suave de inicio a nivel distal, posteriormente y de manera inmediata compresión externa, ya sea con vendas elásticas o medias de compresión con el fin de mantener un volumen manejable y crear una contrapresión para disminuir la ultrafiltración de los capilares, debe considerarse que el masaje está contraindicado en caso de edema hipoproteico, neoplasias, heridas, flebitis y celulitis. Respecto a la compresión externa, está contraindicada en casos de arteriopatía o neuropatía, linforrea o ulceraciones, si la oscilometría aparece negativa o disminuida y si la presión arterial sistólica maleolar es inferior a 80 mmHg; No se recomienda cuando el tejido epitelial sea muy irritable por el riesgo de flictenas. La presión promedio de compresión debe estar entre 40 y 80 mmHg y solamente debe aplicarse en los dos tercios distales de la extremidad; se pueden utilizar los aparatos de compresión neumática intermitente con gradiente de presión decreciente, cuando se utilicen, es necesario tener cuidado de que la presión no exceda los 30-40 mmHg; cuando el linfedema aún es blando los resultados son mejores que en los casos con fibrosis organizada, pero está contraindicada, si se presenta linfedema genital o existe arteriopatía. La medición con el principio de Arquímedes es muy fácil y la puede realizar el paciente a nivel domiciliario. En caso de celulitis o linfangitis, el paciente deberá ser hospitalizado y manejarse con antibióticos tempranamente. Cuando el paciente ha presentado más de un cuadro infeccioso cutáneo al año, está indicada la profilaxis²⁷ con una aplicación de penicilina benzatínica de 2,400.000 unidades cada 21 días. El aseo y las medidas higiénicas evitan la micosis, la cual se debe tratar en cuanto sea diagnosticada. El ejercicio es otro elemento importante para mantener y mejorar tanto la fuerza muscular como el condicionamiento físico. Los resultados obtenidos (en el caso que presentamos) en cuanto a reducción del volumen del miembro afectado en relación al contralateral, corroboran la utilidad del tratamiento establecido. Se está investigando el potencial terapéutico del factor de crecimiento endotelial vascular²⁸

VEGF-C en la activación del VEGF-3 como estimulante de la linfangiogenesis y mediador del crecimiento y viabilidad de las células del endotelio linfático. También están en estudio el factor 2 de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento de hepatocitos.²⁹ Los factores de crecimiento facilitarían el crecimiento y renovación de los linfáticos dañados, disfuncionales u obliterados. Desde el punto de vista quirúrgico, se ha realizado trasplante autólogo de tejido linfático en pacientes con linfedema unilateral;³⁰ el seguimiento a diez años demostró reducción del volumen del miembro afectado que fue corroborado por ultrasonido; sin embargo, sólo se ha efectuado en pacientes con linfedema secundario a mastectomía.

REFERENCIAS

- Nonne M. *Vier Fälle von elephantiasis congenita hereditaria*. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, Berlin*. 1891; 189-196.
- Milroy WF. An undescribed variety of hereditary edema. *New York Medical J* 1892; 56: 505-508.
- Chronic hereditary edema: Milroy's disease. *Chicago Journal of the Am Med Assoc* 1928; 91: 1172.
- Meige H. Dystrophie oedematose hereditaire. *Paris, La presse médicale* 1898; 6: 341-343.
- Le trophoedème chronique héréditaire*. *Paris, Nouvelle iconographie de la Salpêtrière* 1899; 12: 453-480.
- Bollinger A, Isenring G, Franzeck UK, Brunner U. Aplasia of superficial lymphatic capillaries in hereditary and connatal lymphedema (Milroy's disease). *Lymphology* 1983; 16: 27-30.
- Stanley G, Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 799-806.
- Wheeler ES, Chan V, Wassman R, Rimoin DL, Lesavoy MA. Familial lymphedema praecox: Meige's disease. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 362-364.
- Levinson KL, Feingold E, Ferrell RE, Glover TW, Traboulsi EI, Finegold DN. Age of onset in hereditary lymphedema. *J Pediatr* 2003; 142: 704-708.
- Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 464-472.
- Devillers C, Vanhootehem O, de la Brassinne M. Lymphedema and cutaneous diseases. *Rev Med Suisse* 2007; 3: 2802-2805.
- 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.
- Butler MG, Dagenais SL, Rockson SG, Glover TW. A novel VEGFR3 mutation causes Milroy disease. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 1212-1217.
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphoedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2003; 36: 84-91.
- Wu JJ, Wagner AM. Verruciform xanthoma in association with milroy disease and leaky capillary syndrome. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 44-47.
- Karg E, Bereczki C, Kovacs J. Primary lymphoedema associated with xanthomatosis, vaginal lymphorrhoea and intestinal lymphangiectasia. *Br J Dermatol* 2002; 146: 134-137.
- Tiwari A, Myint F, Hamilton G. Management of lower limb lymphoedema in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 311-315.
- Samlaska CP. Congenital lymphedema and distichiasis. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 139-141.
- Berry FB, Tamimi Y, Carle MV, Lehmann OJ, Walter MA. The establishment of a predictive mutational model of the forkhead domain through the analyses of FOXC2 missense mutations identified in patients with hereditary lymphedema with distichiasis. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2619-2627.
- Papendieck C. Malformaciones venosas en pediatría. *Rev Arg Cir Vasc* 2004; 2: 167-183.
- Fakir E, Roberts T, Stephen L, Beighton P. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: Orofacial manifestations and management considerations. *Oral Surg Oral Med* 2009; 107: 754-758.
- Witte CL. Advances in imaging of lymph flow disorders. *Radio Graphics* 2000; 20: 1697-1719.
- Bollinger A, Amann-Vesti BR. Fluorescence microlymphography: diagnostic potential in lymphedema and basis for the measurement of lymphatic pressure and flow velocity. *Lymphology* 2007; 40: 52-62.
- Albornoz MA, Myers AR. Recurrent septic arthritis and Milroy's disease. *J Rheumatol* 1988; 15: 1726-1728.
- Mendez R. Kapisiform hemangioendothelioma associated with Milroy disease. *J Ped Surg* 2003; 38: 9-12.
- Rockson SG. Diagnosis and Management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 799-806.
- Gordon KD, Mortimer PS. A guide to lymphedema. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2: 741-752.
- Cheung L, Han J, Beilhack A, Joshi S, Wilburn P. An experimental model for the study of lymphedema and its response to therapeutic lymphangiogenesis. *Bio Drugs* 2006; 20: 363-370.
- Belcaro G, Errichi B. Lymphatic tissue transplant in lymphedema a minimally invasive, outpatient, surgical method: a 10- year follow-up pilot study. *Angiology* 2008; 59: 77-83.
- Becker C, Assouad J. Postmastectomy lymphedema: Longterm results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg* 2006; 243: 313-315.