

Enteropatía perdedora de proteínas por linfangiectasia intestinal: una enfermedad rara. Presentación de 2 casos

Horacio Sommaruga,¹ Salomé Catalina Santarcángelo,² Carlos Quintana,¹ Daniel Navacchia³

¹ Servicio de Gastroenterología,

² División de Clínica Pediátrica,

³ Departamento de Servicios Centrales, Anatomía Patológica, Hospital de Niños "Dr Pedro de Elizalde", Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:070-075

Resumen

La linfangiectasia intestinal primaria (LIP) es una enteropatía perdedora de proteínas de aparición poco frecuente en los niños. Se presenta con edemas por hipoproteinemia, y en algunos casos con ascitis, inmunodeficiencia secundaria y tetania hipocalcémica. El objetivo de la presente comunicación es presentar 2 casos clínicos de LIP congénita de aparición temprana. El diagnóstico fue certificado mediante endoscopia intestinal y biopsia. Para el tratamiento se utilizó una fórmula a base de triglicéridos de cadena media con buena aceptación y respuesta, a diferencia de lo observado con fórmulas semi-elementales de uso habitual.

Palabras claves. Linfangiectasia intestinal, enteropatía perdedora de proteínas, edema.

Protein-losing enteropathy due to intestinal lymphangiectasis: a rare disease. Report of two cases

Summary

Congenital intestinal lymphangiectasis (LIP) is a protein-losing enteropathy that appears sporadically in children. It begins with edema due to hypoproteinemia and hypoalbuminemia, and in some cases with ascites, immunodeficiency and hypocalcemic tetania. The purpose of this report is to present two patients with LIP which appeared during the first year of life. The diagnosis was certificated by upper gas-

trointestinal videoendoscopy and histological findings. Both patients were treated with a new formula containing mean chain triglycerides with an adequate response, not obtained before with a common semielemental formula.

Key words. Intestinal lymphangiectasis, protein-losing enteropathy, edema.

Abreviaturas

LIP: Linfangiectasia intestinal primaria.

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

TGCM: Triglicéridos de cadena media.

La linfangiectasia intestinal primaria (LIP), descrita por Waldmann en 1961, es una enfermedad poco frecuente que causa enteropatía perdedora de proteínas.^{1,2} Es una linfopatía intestinal congénita con dilatación de los vasos linfáticos a nivel de la mucosa, submucosa y serosa, con pérdida de linfa hacia la luz intestinal. La pérdida crónica de proteínas, grasas, linfocitos e inmunoglobulinas por las heces se traduce clínicamente en edemas por hipoproteinemia y, en algunos casos, por ascitis, derrames a nivel pleural y pericárdico, inmunodeficiencia secundaria, diarrea y tetania hipocalcémica. Afecta a ambos sexos por igual, siendo su edad promedio de manifestación anterior a los 11 años, aunque puede padecerla desde un recién nacido hasta un paciente de 30 años. Los casos congénitos se caracterizan por su aparición en edad temprana. Se han reportado casos en hermanos, lo que lleva a la presunción de determinantes genéticos no aclarados. El sitio de pérdida proteica tampoco ha sido bien establecido.^{3,5,6} La forma secundaria está asociada a enfermedades cardíacas, con aumento de la presión en el sistema venoso

Correspondencia: Salomé Santarcángelo
Coronel Díaz 1767 (CP 1425), Buenos Aires, Argentina
Tel: 4821-9494
E-mail: scsantarcangelo@gmail.com

que altera el drenaje de los linfáticos hacia el conducto torácico. La fuga de proteínas puede demostrarse mediante la determinación de la alfa-1 antitripsina fecal. El diagnóstico confirmatorio se realiza con endoscopia y biopsia, revelando la endoscopia imágenes mucosas en “copos de nieve” y la histología dilatación de vasos linfáticos, focal o multifocal, que es patognomónica. La dieta con triglicéridos de cadena media posibilita un desarrollo aceptable de estos pacientes, aunque la evolución a largo plazo puede ser variable y merece estudios de seguimiento.

Nuestro objetivo fue presentar 2 casos clínicos de enteropatía perdedora de proteínas debidas a linfangiectasia intestinal primaria, patología poco frecuente que debe diferenciarse de otros síndromes malabsortivos, y documentar la experiencia con el uso de una fórmula láctea semi-elemental a base de triglicéridos de cadena media.

Presentación de los casos

Caso 1

Se trata de un paciente de 13 meses, de sexo masculino, nacido de embarazo de 41 semanas por parto normal con un Apgar 9/10 y un peso de nacimiento de 3.800 gramos, con una talla de 48 cm y un perímetro cefálico de 36 cm, procedente de la Provincia de Buenos Aires. Se alimentó con lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes y luego leche de vaca entera, incorporando los semisólidos al sexto mes con buena tolerancia. La maduración neurológica fue acorde a la edad. Presentó diarrea con deshidratación moderada un mes antes del ingreso. Ingresó por diarrea con heces líquidas y linfedema en miembro superior izquierdo, miembro inferior y hemicara derechos. Los datos positivos al examen físico fueron: peso de 11.400 g; edema bipalpebral, en hemicara derecha, en miembro inferior derecho y en miembro superior izquierdo; y distensión abdominal, sin visceromegalias. Los exámenes complementarios mostraron: hemoglobina 11,7 g%, hematocrito 36,5%, leucocitos 11.800 por mm^3 (fórmula: 0-54-1-6-39), plaquetas 529.000 por mm^3 , eritrosedimentación 5 mm/h, glucemia 77 mg/dl, natremia 133 mEq/l, potasemia 2,93 a 3,72 mEq/l, cloremia 112 mEq/l, pH 7,26, pCO_2 39, exceso de base -7,9, uremia 12,6 mg/dl, creatininemia 0,47 mg/dl, calcemia 9 mg/dl, fosfatemia 6,3 mg/dl, magnesemia 2,2 mg/dl, aspartato aminotransferasa 64 UI/ml, alanino aminotransferasa 31 UI/ml, concentración de protrombina 40%, KPTT 90 seg, colesterolemia 70 mg/dl, proteínas totales 3,4 g/dl, albuminemia 1,5 g/dl, IgA 46,5 mg/dl, IgM 58,7 mg/dl e IgG 320 mg/dl. Los hemocultivos, urocultivo, coprocultivo y examen parasitológico y virológico de materia fecal fueron negativos. Los anticuerpos anti-transglutaminasa

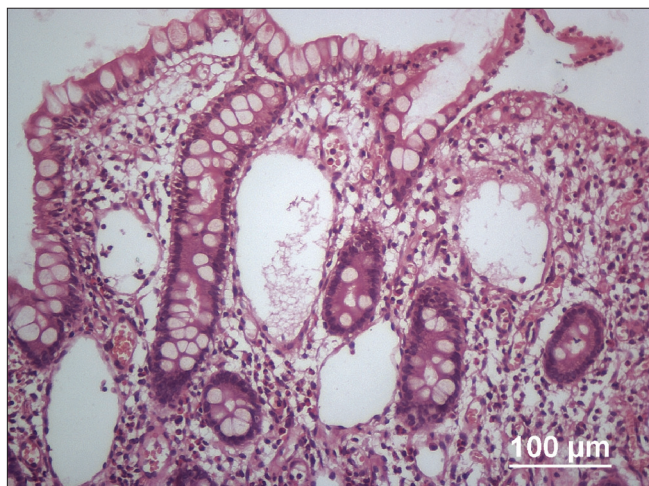
fueron negativos. El examen de orina resultó normal y la proteinuria de 24 hs negativa. La radiografía de tórax fue normal y en la ecografía pleural no se observaron derrames. En la ecografía abdominal se visualizó líquido libre de interasas y subhepático con vísceras normales. La videoendoscopia digestiva alta (VEDA) mostró un esófago y estómago sin lesiones, un bulbo duodenal con leve edema de mucosa y presencia de lesiones blanquecinas redondeadas de 2 mm de diámetro, de localización difusa, que aumentaban hacia la segunda porción del duodeno, y un duodeno con edema importante y exudado blanquecino que abarcaba toda la circunferencia (Figura 1). Se tomaron biopsias del antro gástrico y 4 muestras del duodeno. En el examen de anatomía patológica la mucosa duodenal tenía edema focal del corion, infiltrado linfoplasmocitario leve a moderado, escasos eosinófilos, dilatación segmentaria de pequeños vasos linfáticos, más marcada por sectores, y vellosidades con dilatación de los linfáticos centrales (Figura 2).

El tratamiento consistió en: 1) hidratación parenteral con corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos,

Figura 1. Endoscopia duodenal: bulbo duodenal con leve edema de la mucosa y presencia de lesiones blanquecinas redondeadas, de 2 mm de diámetro, “en copos de nieve o algodón”, de localización difusa que aumentan hacia la segunda porción del duodeno; duodeno con edema importante y exudado blanquecino que abarca toda la circunferencia. Ictericidad de las hemorroides.



Figura 2. Biopsia duodenal: mucosa duodenal con edema focal del corion, infiltrado linfoplasmocitario leve a moderado, escasos eosinófilos, dilatación segmentaria de pequeños vasos linfáticos, más marcada por sectores, y vellosidades duodenales ensanchadas con dilatación de los linfáticos centrales.



debidos a pérdidas por diarrea; 2) albúmina endovenosa a 0,5 g/Kg/dosis, con Furosemida a 0,5 mg/Kg/dosis; 3) 10 mg de vitamina K, 4) complejo vitamínico B endovenoso, 5) sulfato ferroso, ácido fólico y oligoelementos por vía oral, 6) vitaminas A, C y D por vía oral; 7) alimentación con una fórmula láctea a base de triglicéridos de cadena mediana (TGCM) (*Monogen*[®]); y 8) dieta hiperproteica, sin grasa, adicionada de TGCM.

El paciente presentó adecuada respuesta al tratamiento a partir de la incorporación de la fórmula con TGCM, hecho que no se produjo con las fórmulas semi-elementales de uso habitual. Los edemas retrogradaron, se normalizó la hipoproteinemia y la hypoalbuminemia, desapareciendo la sintomatología diarreica.

Caso 2

Se trata de una paciente de 3 meses de edad, nacida por cesárea por presentación podálica tras un embarazo de 40 semanas controlado, con serologías maternas negativas y un peso de nacimiento de 2.700 gramos, procedente de la Provincia de Buenos Aires. Como alimentación recibió pecho exclusivo tres meses y luego complemento con leche maternizada, con mal progreso ponderoestatural. Como antecedentes patológicos presentó vómitos desde el nacimiento y catarro de vías aéreas superiores dos semanas antes del ingreso. Ingresó por un síndrome edematoso de miembros superiores, inferiores y cara de tres semanas,

palidez, mal progreso ponderoestatural y exantema micropapular en miembros inferiores de aparición reciente. Los datos positivos al examen físico fueron: peso de 3.630 gramos, *score z* -2,6, malnutrición de segundo grado, talla de 53 cm (percentilo 3), perímetro cefálico de 37 cm (-2 DS) y temperatura axilar de 38 oC. Presentaba edemas en cara, miembros superiores e inferiores, de distribución asimétrica, exantema micropapular en miembros inferiores, examen cardiorrespiratorio normal y abdomen sin visceromegalias.

Los exámenes complementarios mostraron: hemoglobina 6,9 g%, hematocrito 22%, volumen corpuscular medio 86, concentración de hemoglobina corpuscular media 28,7, reticulocitos 2%, reacción de Coombs negativa, leucocitos 15.700 por mm³ (fórmula: 0-31-1-1-62-5), plaquetas 222.000 por mm³, eritrosedimentación 53 mm/h, glucemia 128 mg/dl, natremia 133 mEq/l, potasemia 2,93 a 3,72 mEq/l, cloremia 112 mEq/l, pH 7,49, pCO₂ 24, exceso de base -1,9, uremia 7,8 mg/dl, creatinemia 0,38 mg/dl, calcemia 8 mg/dl, fosfatemia 4,7 mg/dl, magnesemia 2,1 mg/dl, fosfatasa alcalina 1.029 UI/ml, aspartato aminotransferasa 78 UI/ml, alanino aminotransferasa 50 UI/ml, bilirrubina total 0,5 mg/dl, bilirrubina directa 0,2 mg/dl, colesterolemia 111 mg/dl, concentración de protrombina 26% (64% post-corrección), KPTT 48 seg, proteínas totales 3,7 g/dl, albuminemia 1,5 g/dl, IgA 18 mg/dl, IgM 142 mg/dl, IgG 540 mg/dl e IgE 14,7 mg/dl. Los hemocultivos y los anticuerpos anti-transglutaminasa fueron negativos. El líquido cefalorraquídeo fue normal. La alfa-1-antitripsina estaba elevada, el esteatocrito fue de 18% (valor normal: menor de 0,5%) y el Sudán en materia fecal mostró abundantes gotas de grasa. La orina fue normal y la proteinuria negativa. La radiografía de tórax resultó normal. La ecografía pilórica fue normal (canal 16 mm, muscular 2mm). La VEDA mostró un edema de la mucosa duodenal con lesiones blanquecinas puntiformes “en copos de nieve” (Figura 3). Se tomaron 6 biopsias y en la anatomía patológica se observó una irregularidad del patrón vellositario duodenal con linfáticos dilatados (Figuras 4 y 5).

El tratamiento instituido fue: 1) 3 transfusiones con glóbulos rojos sedimentados; 2) infusión de albúmina endovenosa al 20%; 3) 2 mg diarios de vitamina K; 4) alimentación con 50% del aporte por vía parenteral y 50% por vía enteral con una fórmula semielemental más TGCM y la incorporación posterior de una fórmula *Monogen*[®]; 5) domperidona y medidas antirreflujo; 6) complejo vitamínico B endovenoso; 7) antibióticos (meropenem y vancomicina); y 8) vitaminas A, D y C, ácido fólico y sulfato ferroso.

La paciente no evolucionó en forma satisfactoria. Presentó vómitos postprandiales y deposiciones disgregadas, persistiendo los edemas en miembros inferiores hasta rodillas, bipalpebrales y en mejillas. Al sexto día de evolu-

Figura 3. Endoscopia dudoenal: se puede observar el importante edema de los pliegues duodenales con una incipiente aparición de lesiones características, que corresponde a la salida del moco proteico que condiciona la enteropatía perdedora de proteínas.

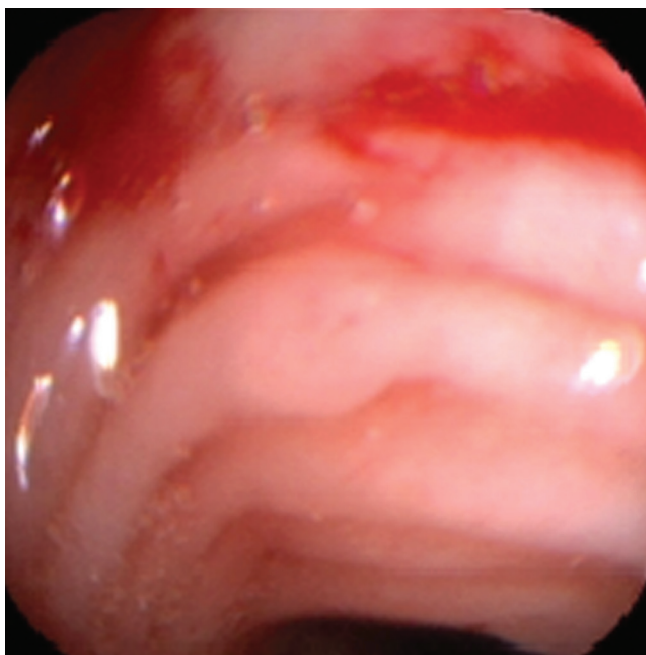


Figura 4. Dilatación de vasos linfáticos en la mucosa duodenal.

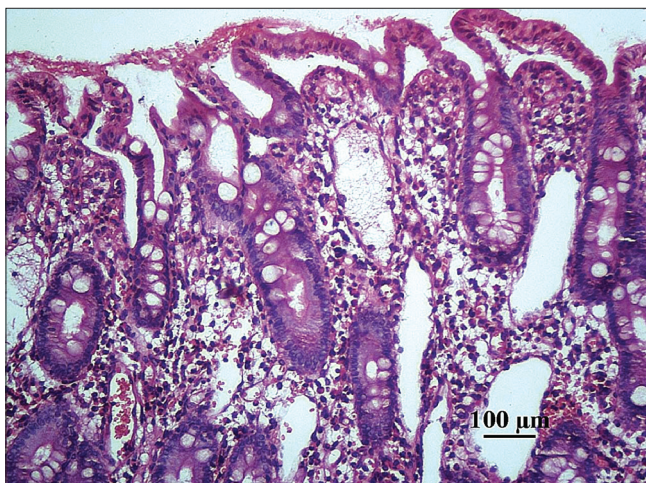
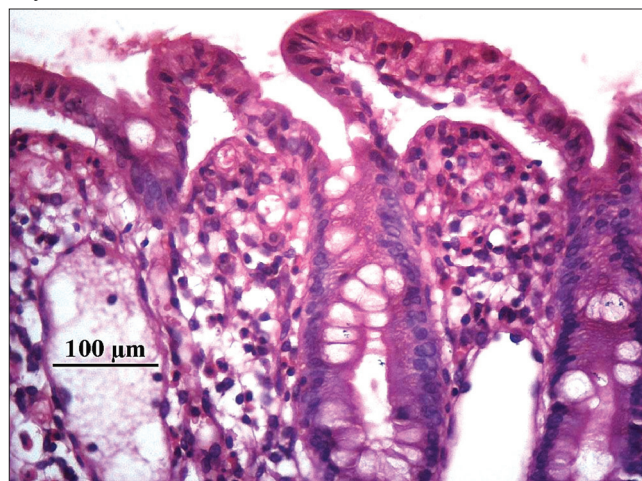


Figura 5. A mayor aumento se observa la dilatación de los vasos linfáticos en la mucosa duodenal.



ción presentó una convulsión febril generalizada. A partir de un foco de celulitis en un brazo presentó un exantema similar a un síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SEPE). En mal estado general y con diagnóstico clínico de sepsis fue derivada a terapia intensiva, falleciendo a los 7 días.

Discusión

La linfangiectasia intestinal, descrita por Waldmann en 1961, es una entidad caracterizada por dilatación de los conductos linfáticos a nivel del intestino delgado y clínicamente se comporta como una enteropatía perdedora de proteínas.

Puede ser primaria (LIP), posiblemente genética, o presentarse como un defecto producido por compromiso al drenaje de los linfáticos mesentéricos en el caso de neoplasias, traumatismos, fibrosis retroperitoneal, sarcoidosis, pericarditis constrictiva, miocardiopatías, enfermedad de Behçet, postradioterapia o asociación con enfermedades infecciosas como la tuberculosis y la enfermedad de Whipple.^{7,8}

La etiología es actualmente desconocida. Los genes VEGFR3, PROX1, FOXC2 y SOX 18 están implicados en el desarrollo del sistema linfático y habría –por causas aún desconocidas– cambios en la expresión de las moléculas regulatorias en la linfogénesis de la mucosa duodenal.^{9,10} La enfermedad celíaca, la enfermedad de von Recklinghausen y los síndromes de Turner, Noonan, Klippel-Trenaunay y Hennekam han sido descriptos como asociados a LIP.

De modo característico, como en los casos presentados, los síntomas en la LIP se presentan en etapas tempranas de la vida, mientras que en las formas secundarias la presentación es más tardía. El edema por hipoproteïnemia, manifestación más característica de esta enfermedad, de grado leve a severo e incluyendo cara y genitales externos, aparece en el 95% de los pacientes con LIP. Nuestros pacientes presentaron edemas de localización asimétrica así como la presencia de ascitis evidenciada por ecografía en uno de ellos. La ascitis puede aparecer en ausencia de edemas.¹¹ El retardo de crecimiento fue evidente en el caso de comienzo en etapa más precoz de la vida. Se ha observado ascitis o linfedema de miembros inferiores en ecografías prenatales.¹² La diarrea leve, de carácter intermitente, se presenta con frecuencia, siendo motivo de consulta inicial o manifestación constante en las sucesivas reagudizaciones del cuadro.

El primer caso presentado se trató de un paciente eutrófico, con buen desarrollo pondoestatural, hemodinámicamente compensado, por lo que el síndrome edematoso que presentó como motivo de consulta planteó como diagnósticos diferenciales la gastroenteritis de causa infecciosa, el síndrome malabsortivo de comienzo reciente debido a enfermedad celíaca, la pérdida intestinal de proteínas por linfangiectasia primaria o quiste linfático del mesenterio. Se debió descartar además la pérdida proteica a nivel renal y la síntesis defectuosa por falla hepática. No surgieron de la anamnesis datos que avalaran la presunción de un síndrome nefrótico, cuya edad de presentación no es la del caso, ni de una hepatopatía, enfermedad metabólica o trastorno inmunológico primario. La localización asimétrica es característica de linfedema, lo que permite presumir al síndrome ascítico-edematoso como secundario a pérdida de proteínas y grasas, a diferencia del edema carencial en los casos de desnutrición proteica predominante, no típicos en nuestro medio, y de los debidos a hiperaldosteronismo por causa hemodinámica.

En el segundo caso el comienzo del cuadro fue más precoz con notable deterioro pondoestatural, malnutrición de segundo grado secundaria e infección sistémica debida a un déficit inmunológico en el curso de su evolución. Los hallazgos de laboratorio significativos fueron hipoproteinemia, hipoalbuminemia y disminución de todas las fracciones de inmunoglobulinas. La linfopenia no fue hallazgo constante como en otros casos reportados. La fuga intestinal de proteínas pudo demostrarse con la determinación de alfa 1-antitripsina fecal. La hipoproteinemia de otra causa, ya sea debida a pérdida renal en el síndrome nefrótico, a falla hepática o a enfermedad

celíaca, fue descartada. Otros diagnósticos diferenciales dentro de las linfopatías secundarias a tener en consideración además de los mencionados anteriormente son las malformaciones anatómicas del intestino, el linfoma, la enfermedad de Crohn, las colagenopatías y la enteropatía por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La enfermedad de Menétrier y el lupus eritematoso sistémico pueden presentar una enteropatía perdedora de proteínas, pero sin linfangiectasia.

Varios métodos se han propuesto para el estudio y diagnóstico de la LIP, pero ninguno puede reemplazar a la biopsia endoscópica.¹³ La ecografía puede aportar algunos hallazgos indirectos, tales como dilatación de asas intestinales, engrosamiento de la pared intestinal o presencia de ascitis. En la tomografía computada con contraste oral e intravenoso se puede observar el típico engrosamiento difuso de la pared nodular como consecuencia de la dilatación linfática de la vellosidad. Este método diagnóstico adquiere relevancia cuando no es efectivo otro procedimiento o en los casos segmentarios o focales donde no llega el endoscopio.¹⁴ En la endoscopia se observan imágenes blanquecinas sobre vellosidades normales. El estudio histopatológico muestra una dilatación de las vellosidades con ectasia linfática en la punta.¹³ Cuando las lesiones son segmentarias o localizadas la endoscopia puede dar un resultado negativo. En esos casos, de ser factible, podría completarse el estudio con una endocápsula, según la edad del paciente.¹⁵

El tratamiento consiste en proveer una dieta con bajo contenido de grasas suplementada con TGCM, los cuales son absorbidos en forma directa por la circulación portal. Nosotros empleamos por primera vez una fórmula a base de TGCM con buen resultado, hecho no logrado con las fórmulas semi-elementales de uso habitual.¹⁶ Los casos severos pueden requerir una etapa previa de nutrición parenteral. Luego de algunas semanas se observó remisión clínica y humoral con niveles normales de albúmina e inmunoglobulinas en el primer caso.⁴ El tratamiento debe ser permanente ya que se ha visto recaída clínica con laboratorio característico al suspenderlo. Se han publicado trabajos que han propuesto otros tratamientos combinados con la dieta de TGCM. Su eficacia está poco probada y evaluada. Entre ellos podemos enumerar el octreótido, la infusión de albúmina y los corticoides. La cirugía está indicada en los raros casos de localización segmentaria.

Como complicación, la aparición de un linfoma se ha descrito luego de 3 a 25 años y hasta 40 años después, confinado al tubo digestivo (estómago, yeyuno o íleon) o extraintestinal (retroperitoneo, mediastino o hueso).¹⁷ A pesar de la hipogammaglobulinemia y la linfopenia,

las infecciones por bacterias comunes y oportunistas son poco frecuentes. Se ha reportado un caso de infección severa por estreptococo del grupo G y un caso de meningitis por criptococo. La médula ósea puede sufrir una transformación de las células hematopoyéticas y los adipocitos y ser reemplazados por mucopolisacáridos, hecho descrito en un paciente con importante deterioro nutricional. El edema de miembros inferiores, sobre todo asociado a linfedema, predispone a complicaciones infecciosas y requiere tratamientos crónicos que deterioran la calidad de vida (vendajes elásticos, masaje para drenaje linfático y cuidado de la piel).¹⁸ La asociación a linfoma y la presencia de derrames ensombrecen el pronóstico.

Concluimos que el primer paciente presentado, con diagnóstico de linfangiectasias congénitas, tuvo diarrea de evolución prolongada, ascitis y linfedema periférico (bipalpebral, en hemicara y en miembros superior izquierdo e inferior derecho), correspondiendo a las manifestaciones clínicas descritas con mayor frecuencia. El segundo caso se trató de un cuadro de comienzo más temprano, con importante deterioro del estado nutricional, clínica similar y evolución tórpida y desfavorable por una intercurencia infecciosa grave, hecho que no es lo habitual en pacientes de más edad, a pesar de tratarse de una inmunodeficiencia secundaria. La edad de comienzo (3 meses y 1 año) puede considerarse temprana, tal como suele suceder en la LIP. En el primer caso no se constató una mejoría de las deposiciones con la realimentación con las fórmulas lácteas semi-elementales de uso habitual, en tanto que la adecuada respuesta al tratamiento con una fórmula a base de TGCM, con normalización de la proteinemia y desaparición gradual de los edemas, se debió a que ésta disminuye la pérdida proteica al no estimular el flujo linfático intestinal. No se presentó tetania hipocalcémica en los casos presentados, manifestación que suele ser ocasional. La linfopenia solo se presentó en uno de los controles hematológicos del primer caso.

Referencias

1. Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS. The role of the gastrointestinal system in idiopathic hypoproteinemia. *Gastroenterology* 1961;41:197-207.
2. Waldmann TA. Protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1966;50:422-443.
3. Lobato Salinas Z, Segarra Cantón O, Torán Fuentes N, Sitjes Costas J. Linfangiectasia intestinal primaria. Diagnóstico poco frecuente de enteropatía pierde-proteínas. *An Pediatr* 2009;70:606-608.
4. Molina M, Romero A, Anton S, Sarría J, Prieto G, Polanco I. Linfangiectasia intestinal primaria: evolución a largo plazo. *An Esp Pediatr* 2001;54 (Supl 3): 33-35.
5. Gamboa AY, Mora Guevara A, Calvo Espinoza M. Enteropatía perdedora de proteínas: reporte de dos casos y revisión bibliográfica. *Acta Pediatr Costarric* 2001;15(3).
6. Pérez Assef A, Oliva Venereo D, Viñas Martínez AL. Linfangiectasia Intestinal. 2011;www.bvs.sld.cu/revistas/rhab/articulorev10/linfang.htm.
7. Rao SS, Dundas S, Holdsworth CD. Intestinal lymphangiectasia secondary to radiotherapy and chemotherapy. *Dig Dis Sci* 1987;32:939-942.
8. Hallevy C, Sperber AD, Almog Y. Group G streptococcal empyema complicating primary intestinal lymphangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:270.
9. Hennekam RC, Geerdink RA, Hamel BC, Hennekam FA, Kraus P, Rammeloo JA, Tillemans AA. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989;34:593-600.
10. Hokari R, Kitagawa N, Watanabe C, Komoto S, Kurihara C, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Hibi T, Miura S. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:88-95.
11. Martínez Cardet LF, Casas López M, Martínez Nieves Y, Cubero Menéndez O, García Pérez W. Ascitis en ausencia de edema: forma rara de inicio de la linfangiectasia intestinal congénita. *Rev Cubana Pediatr* 2005;77(2).
12. López Menéndez C, Fonticiella Soto M T, González De Las Heras E, Puente Rico H, García Hernández JB, Orense Collado M. Caso Radiológico. Linfangiectasia intestinal. *Bol Pediatr* 1994;35:41-42.
13. Donatone J. *Endoscopia Pediátrica, texto y atlas*, 2da ed. 2009.
14. Mazzie JP, Maslin PI, Moy L, Price AP, Katz DS. Congenital intestinal lymphangiectasia: CT demonstration in a young child. *Clin Imaging* 2003; 27:330-332.
15. Rivet C, Lapalus MG, Dumortier J, Le Gall C, Budin C, Bouvier R, Ponchon T, Lachaux A. Use of capsule endoscopy in children with primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:649-650.
16. Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition* 2000;16:303-304.
17. Waldmann TA, Strober W, Blaese RM. Immunodeficiency disease and malignancy. Various immunologic deficiencies of man and the role of immune processes in the control of malignant disease. *Ann Intern Med* 1972;77:605-628.
18. *Lymphoedema Framework: Best practice for the management of lymphoedema. International consensus.* London: MEP Ltd; 2006.