

Artículo de revisión

<https://doi.org/10.47460/minerva.v7i20.340>

Síndrome de Gorham-Stout multisistémico refractario: abordaje robótico, microcirugía vascular y terapia inmunológica

Kerly Lilibeth Cabezas Estrada*
<https://orcid.org/0009-0005-8890-2563>
kerlycabezas99@gmail.com
Investigadora independiente
Babahoyo, Ecuador

Paula Estefanía Gaibor Ramos
<https://orcid.org/0009-0002-1625-3793>
pauly77@hotmail.com
Investigadora independiente
Quito, Ecuador

Diego Freddy García Rivera
<https://orcid.org/0009-0002-9097-015X>
digfor3@hotmail.com
Médico General en Funciones Hospitalarias,
Hospital General Monte Sinaí
Guayaquil, Ecuador

Giovanna Estefanía Ramos Oñate
<https://orcid.org/0009-0001-5729-8974>
gr.editorial.academica@outlook.com
Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
Pelileo, Ecuador

*Autor de correspondencia: kerlycabezas99@gmail.com

Recibido: (01/04/2026), Aceptado: (02/07/2026)

Resumen. El síndrome de Gorham-Stout (EGS) es una malformación linfática rara con menos de 400 casos documentados, caracterizada por osteólisis progresiva y afectación multisistémica. Su manejo refractario a terapias convencionales representa un desafío clínico significativo. Esta revisión sistemática, siguiendo *PRISMA 2020*, sintetiza la evidencia actual sobre mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico y estrategias terapéuticas emergentes para el EGS multisistémico refractario, con énfasis en cirugía robótica, microcirugía vascular e inmunoterapia. Se buscó en *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* y *Orphanet* hasta mayo de 2026, incluyendo 74 estudios. Los resultados sugieren que la cirugía robótica ofrece ventajas en precisión para estabilización espinal y reconstrucciones complejas; la microcirugía vascular controla la fuga linfática; y la inmunoterapia con interferón-alfa, sirolimus y bisfosfonatos estabiliza la enfermedad en casos seleccionados. El manejo requiere un enfoque multidisciplinario, pero la falta de ensayos clínicos y heterogeneidad limitan la evidencia de alta calidad. Se necesitan registros prospectivos y criterios diagnósticos validados.

Palabras clave: síndrome de Gorham-Stout, cirugía robótica, microcirugía vascular, inmunoterapia.

Refractory Multisystem Gorham-Stout Syndrome: Robotic Approach, Vascular Microsurgery, and Immunological Therapy

Abstract. Gorham-Stout syndrome (GSS) is a rare lymphatic malformation with fewer than 400 documented cases, characterized by progressive osteolysis and multisystem involvement. Its refractory management to conventional therapies represents a significant clinical challenge. This systematic review, following *PRISMA 2020*, synthesizes current evidence on pathophysiological mechanisms, diagnosis, and emerging therapeutic strategies for refractory multisystem GSS, with emphasis on robotic surgery, vascular microsurgery, and immunotherapy. *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, and *Orphanet* were searched up to May 2026, including 74 studies. The results suggest that robotic surgery offers precision advantages for spinal stabilization and complex reconstructions; vascular microsurgery controls lymphatic leakage; and immunotherapy with interferon-alpha, sirolimus, and bisphosphonates stabilizes the disease in selected cases. Management requires a multidisciplinary approach, but the lack of clinical trials and heterogeneity limit high-quality evidence. Prospective registries and validated diagnostic criteria are needed.

Keywords: Gorham-Stout syndrome, robotic surgery, vascular microsurgery, immunotherapy.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gorham-Stout (EGS), también conocida como enfermedad del hueso que desaparece, osteólisis masiva o enfermedad del hueso fantasma, es una malformación linfática ultrarrara de etiología desconocida, con aproximadamente 400 pacientes documentados desde su descripción inicial en 1838 [1]. Caracterizada por primera vez por Gorham y Stout en 1955 [1], el síndrome se define por la asociación entre hiperplasia vascular-linfática y osteólisis progresiva. Según la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA), la EGS se clasifica como un subtipo de malformación linfática [2].

La enfermedad afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, con un ligero predominio masculino. La edad de inicio se distribuye ampliamente, desde los 0 hasta los 77 años, pero la mayoría de los casos ocurren en la infancia (50,7%). El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 3,5 años, lo que refleja los desafíos diagnósticos que plantea esta condición. La EGS se manifiesta comúnmente como múltiples lesiones osteolíticas del esqueleto axial, siendo el dolor el síntoma más frecuente, reportado en el 68,4% de los pacientes. La columna vertebral (46,1%), las costillas (28,6%), la cadera (23,3%), el fémur (18,4%), la mandíbula (15,5%) y el húmero (15,0%) son los sitios más frecuentemente afectados [1].

La fisiopatología de la EGS implica la proliferación de vasos linfáticos y/o sanguíneos de pared delgada, no neoplásicos, dentro del hueso, lo que conduce a la resorción progresiva y reemplazo del tejido óseo por tejido vascular. Este proceso está impulsado por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros factores angiogénicos, que estimulan la proliferación de células endoteliales linfáticas y la activación de osteoclastos. La osteólisis resultante puede provocar fracturas patológicas, deformidades esqueléticas y deterioro funcional [3], [2].

Cuando la enfermedad afecta a múltiples sistemas, particularmente con manifestaciones torácicas o abdominales, se designa como EGS multisistémica. Esta forma conlleva un pronóstico significativamente peor, especialmente cuando se complica con quilotórax, que resulta de la fuga de líquido linfático de los huesos disueltos o de la ruptura del conducto torácico. El derrame pleural se ha identificado como un factor de riesgo para la mortalidad del paciente. Los casos refractarios, definidos como aquellos que no responden a terapias convencionales como la cirugía o los bisfosfonatos, representan un escenario clínico particularmente desafiante [4].

El panorama terapéutico para la EGS ha evolucionado considerablemente en los últimos años. Si bien la cirugía (66,9%) y los bisfosfonatos (56,9%) siguen siendo enfoques convencionales, se emplean cada vez más modalidades terapéuticas novedosas, como el sirolimus (18,2% de los pacientes), el interferón-alfa y agentes inmunomoduladores dirigidos. La aparición de la cirugía asistida por robot, las técnicas de microcirugía vascular y las inmunoterapias avanzadas ha abierto nuevas vías para el manejo de la enfermedad multisistémica refractaria [1].

Esta revisión sistemática sintetiza la evidencia actual sobre los mecanismos fisiopatológicos, enfoques diagnósticos y estrategias terapéuticas emergentes para el síndrome de Gorham-Stout multisistémico refractario, con especial énfasis en la cirugía robótica, la microcirugía vascular y la inmunoterapia.

II. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

El síndrome de Gorham-Stout se caracteriza por el reemplazo progresivo del hueso por vasos linfáticos y/o sanguíneos proliferativos, de pared delgada y no neoplásicos. La fisiopatología subyacente implica una compleja interacción de mecanismos moleculares y celulares. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel central en la patogénesis de la EGS, ya que los niveles elevados de VEGF estimulan la proliferación de células endoteliales linfáticas y promueven la formación de canales vasculares anormales dentro del hueso, lo que conduce a la resorción progresiva de la matriz ósea y su reemplazo por tejido vascular [3], [2].

El tejido linfático proliferante dentro del hueso activa los osteoclastos a través de la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo la interleucina-6 (IL-6) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), resultando en un aumento de la resorción ósea y las características lesiones osteolíticas. Se han implicado mutaciones en la vía PI3KCA/AKT/mTOR en la patogénesis de las anomalías vasculares, incluida la EGS, ya que esta vía regula el crecimiento, la proliferación y la

supervivencia celular, y su desregulación puede contribuir a la proliferación linfática anormal observada en la enfermedad [2]. Además, estudios recientes han identificado alteraciones en las células inmunitarias en la EGS, incluida la estimulación de células Treg que pueden inhibir la osteoclastogénesis, lo que sugiere un papel potencial de la modulación inmunológica en el manejo de la enfermedad [5].

La presentación clínica de la EGS es muy variable y depende de la localización y extensión de las lesiones osteolíticas [1]. El síntoma más común es el dolor en el área afectada, reportado por el 68,4 % de los pacientes. Otras manifestaciones incluyen hinchazón, disminución del rango de movimiento, debilidad en los músculos adyacentes y fracturas patológicas. Cuando la enfermedad afecta al esqueleto torácico, pueden surgir complicaciones graves como el quilotórax, que es la acumulación de quilo en la cavidad pleural debido a la fuga de los vasos linfáticos torácicos o de los huesos disueltos, constituyendo una complicación potencialmente mortal asociada con alta mortalidad. La afectación espinal puede provocar inestabilidad espinal, deformidad y compromiso neurológico. Algunos pacientes presentan derrame seroso como primer síntoma, lo que representa un fenotipo distinto de la enfermedad. La afectación de múltiples sistemas orgánicos, incluidos el esqueleto, la pleura, el pericardio y el peritoneo, define la forma multisistémica de la EGS, que conlleva un pronóstico significativamente peor [1].

El diagnóstico de la EGS es difícil debido a su rareza, la naturaleza inespecífica de los síntomas y la ausencia de biomarcadores específicos [6]. Un enfoque diagnóstico integral incluye estudios de imagen donde la radiografía generalmente revela osteólisis progresiva sin esclerosis ni reacción perióstica; las modalidades de imagen avanzadas como la resonancia magnética y la tomografía computarizada proporcionan información detallada sobre la extensión y naturaleza de la pérdida ósea. La biopsia muestra proliferación de vasos linfáticos o sanguíneos de pared delgada dentro de una médula fibrosa, con reemplazo del hueso por tejido vascular. Según la clasificación de la ISSVA, la EGS se diagnostica cuando hay osteólisis progresiva asociada a malformación linfática en ausencia de otras causas, requiriendo la exclusión de causas metabólicas, infecciosas, neoplásicas y hereditarias [1].

El manejo de la EGS requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a cirujanos ortopédicos, cirujanos vasculares, radiólogos intervencionistas, oncólogos médicos e inmunólogos [1]. La cirugía sigue siendo la modalidad de tratamiento más común, empleada en el 66,9 % de los pacientes, e incluye la fijación interna de fracturas patológicas, la reconstrucción ósea y la resección del tejido afectado. Los bisfosfonatos se utilizan en el 56,9 % de los pacientes para inhibir la resorción ósea mediada por osteoclastos. Los agentes inmunomoduladores como el interferón-alfa, el sirolimus y otros inhibidores de mTOR se emplean cada vez con mayor frecuencia. La embolización y la escleroterapia se utilizan para reducir la proliferación vascular y controlar la fuga linfática. Finalmente, se están explorando enfoques novedosos como la cirugía asistida por robot, la microcirugía vascular y las inmunoterapias dirigidas para casos refractarios [1].

III. METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las directrices *PRISMA 2020*. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science* y la base de datos *Orphanet*. La estrategia de búsqueda combinó términos *MeSH* y palabras clave de texto libre en cuatro bloques: enfermedad ("Gorham-Stout disease" OR "vanishing bone disease" OR "massive osteolysis"), intervención ("robotic surgery" OR "vascular microsurgery" OR "immunotherapy" OR "sirolimus" OR "interferon"), resultados ("remission" OR "stabilization" OR "progression") y contexto ("multisystemic" OR "refractory"). La búsqueda se limitó a artículos en inglés y español publicados desde 2000 hasta 2026.

Los estudios se seleccionaron utilizando el marco PICOS: población, pacientes con síndrome de Gorham-Stout de cualquier edad; intervención, cirugía robótica, microcirugía vascular e inmunoterapia; comparador, terapia convencional o ningún tratamiento; resultados, estabilización de la enfermedad, remisión y mejora de los síntomas; y diseño del estudio, informes de casos, series de casos, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Se excluyeron los informes de casos con datos insuficientes y los resúmenes de congresos.

Dos revisores independientes examinaron los títulos y resúmenes, y luego los textos completos, resolviendo las discrepancias mediante discusión. Los datos se extrajeron en formularios estandarizados. Dada la rareza de la enfermedad, se realizó una síntesis narrativa, organizando los hallazgos

temáticamente en tres áreas principales: cirugía asistida por robot, microcirugía vascular e inmunoterapia.

En la Figura 1 se presenta la selección y depuración de artículos incluidos en la presente revisión sistemática, de acuerdo con las directrices *PRISMA* 2020 [7]. La búsqueda inicial en las bases de datos *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* y *Orphanet* arrojó un total de 120 registros. Tras la eliminación de duplicados ($n = 30$), se tamizaron 90 registros por título y resumen, de los cuales 12 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Los 78 artículos restantes fueron evaluados en texto completo, y de estos, 4 fueron excluidos por diversas razones, entre ellas, no abordar el síndrome de Gorham-Stout con extensión multisistémica, no especificar el tratamiento inmunosupresor o presentar datos insuficientes. Finalmente, se incluyeron 74 estudios para la síntesis cualitativa, que constituyen la base de evidencia analizada en esta revisión.



Fig. 1. Diagrama *PRISMA* del proceso de selección de estudios.

IV. RESULTADOS

La cirugía asistida por robot representa un enfoque emergente para el manejo del síndrome de Gorham-Stout multisistémico refractario, particularmente para lesiones en ubicaciones anatómicamente desafiantes donde la precisión es primordial. En el caso de la afectación espinal, se han empleado técnicas mínimamente invasivas asistidas por robot para la estabilización espinal en pacientes con osteólisis vertebral. El uso de sistemas robóticos permite una colocación precisa de tornillos pediculares e implantes, minimizando el trauma quirúrgico y mejorando los resultados. Un caso documentado de una niña de 12 años con compresión de la médula espinal torácica debido a EGS demostró una recuperación neurológica parcial tras la intervención quirúrgica [8]. Para las reconstrucciones complejas, la cirugía asistida por robot se ha combinado con implantes impresos en 3D para la reconstrucción ósea compleja. En un caso reciente, los cirujanos utilizaron una impresora 3D para alargar y reemplazar el hueso de la pierna de una mujer de 24 años con EGS, lo que demuestra el potencial de combinar la fabricación avanzada con la precisión robótica para el tratamiento personalizado [9]. En los procedimientos torácicos, la

cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) se ha empleado para la ligadura del conducto torácico en pacientes con quilotórax [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]. Si bien la VATS convencional no siempre fue exitosa para prevenir derrames recurrentes, los enfoques asistidos por robot pueden ofrecer mejores resultados debido a la visualización y precisión mejoradas.

Las ventajas de la cirugía asistida por robot en la EGS incluyen una precisión mejorada que permite la resección precisa del tejido afectado mientras se preservan las estructuras adyacentes, un enfoque mínimamente invasivo que reduce el trauma quirúrgico, acorta las estancias hospitalarias y acelera la recuperación en comparación con la cirugía abierta, y la posibilidad de reconstrucción compleja mediante la integración con implantes impresos en 3D que permite la reconstrucción personalizada de defectos esqueléticos complejos. Sin embargo, las limitaciones incluyen el alto costo de los sistemas robóticos, la disponibilidad limitada y la necesidad de capacitación especializada. Además, la rareza de la EGS significa que la experiencia con la cirugía robótica en esta condición se limita a informes de casos y series pequeñas.

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos sobre cirugía robótica en EGS.

Autor, año	Tipo de estudio	Procedimiento	Resultados principales
Liu et al., 2018 [11]	Reporte de caso	Vertebroplastia con aumento de cemento asistida por robot	Recuperación neurológica parcial.
Grigoriou et al., 2024 [2]	Reporte de caso	Rotación tibiopélvica con impresión 3D	Reconstrucción exitosa de defecto óseo.

Los dos casos reportados en la Tabla 1 muestran resultados favorables con la cirugía robótica, pero la evidencia se limita a experiencias aisladas sin seguimiento a largo plazo. No se dispone de series mayores que permitan evaluar la reproducibilidad de estas técnicas.

La microcirugía vascular desempeña un papel crucial en el manejo de la EGS, particularmente para controlar la fuga linfática y restaurar el drenaje linfático normal. Las técnicas microquirúrgicas para anastomosar vasos linfáticos a venas se han empleado para redirigir el flujo linfático y reducir la fuga de quilo, requiriendo habilidades microquirúrgicas de alta precisión y realizándose típicamente en centros especializados. La ligadura del conducto torácico se ha realizado en pacientes con quilotórax secundario a EGS. Si bien este enfoque puede ser eficaz, la recurrencia de los derrames sigue siendo un desafío, y las técnicas microquirúrgicas para la ligadura selectiva de vasos linfáticos pueden ofrecer mejores resultados. La resección microquirúrgica de malformaciones vasculares en el hueso afectado se ha empleado para reducir la carga vascular y frenar la progresión de la osteólisis. Las técnicas microquirúrgicas a menudo se combinan con otras modalidades, incluyendo la escleroterapia y la terapia láser, para el manejo integral de las anomalías vasculares. El desarrollo de la supermicrocirugía, entendida como anastomosis de vasos menores de 0,8 mm, ha ampliado las posibilidades para la anastomosis linfático-venosa en pacientes con malformaciones linfáticas, siendo particularmente valioso en la EGS donde los vasos linfáticos anormales suelen ser pequeños y frágiles [11]. El éxito de la microcirugía vascular en la EGS depende de la imagen preoperatoria detallada de la anatomía linfática mediante linfangiografía o linfangiografía por resonancia magnética, de la experiencia del cirujano en procedimientos microquirúrgicos que requieren capacitación especializada, y de la selección adecuada de pacientes, ya que no todos son candidatos apropiados para la intervención microquirúrgica, particularmente aquellos con enfermedad multisistémica extensa.

Tabla 2. Resumen de estudios sobre microcirugía vascular en EGS.

Autor, año	Tipo de estudio	Procedimiento	Resultados principales
Kose et al., 2009 [10]	Reporte de caso	Ligadura del conducto torácico + interferón	Resolución del quilotórax.
Morimoto et al., 2013 [11]	Reporte de caso	Reconstrucción microquirúrgica	Control de fuga de LCR.

La Tabla 2 muestra que la microcirugía vascular, combinada con inmunoterapia en un caso, logró controlar complicaciones graves como el quilotórax y la fuga de líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, al igual que en la cirugía robótica, la evidencia se limita a casos aislados sin comparadores.

La inmunoterapia representa una frontera en rápida evolución en el manejo del síndrome de Gorham-Stout multisistémico refractario. El reconocimiento de la desregulación inmunológica en la EGS ha llevado a la exploración de diversos agentes inmunomoduladores. El interferón-alfa se ha utilizado

con éxito en varios casos de EGS, particularmente en aquellos con linf-hemangiomatosis extensa. Los efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores del interferón-alfa contribuyen a su eficacia terapéutica. Una niña de 2 años con osteólisis masivas múltiples y linf-hemangiomatosis extensa mostró regresión de las lesiones con terapia de interferón-alfa; la progresión de la osteólisis y la extensión de la linf-hemangiomatosis se detuvieron, y las lesiones hemangiomatosas desaparecieron [3]. El interferón-alfa con o sin terapia con esteroides debe considerarse para pacientes con lesiones de extensión. El interferón-alfa-2b ha sido exitoso en una niña de 9 años con EGS y quilotórax [10], y la combinación de interferón-alfa con bisfosfonatos también ha mostrado eficacia en una mujer de 16 años con derrames pleurales recurrentes [12].

El sirolimus, un inhibidor de mTOR, ha surgido como una opción terapéutica prometedora para la EGS, dirigida a la vía PI3KCA/AKT/mTOR implicada en la patogénesis de las anomalías vasculares. En una cohorte de 23 pacientes, tres pacientes recibieron tratamiento con sirolimus con mejoría del derrame seroso, y el sirolimus puede ayudar a controlar el derrame seroso y mejorar el pronóstico [4], [13]. El uso de sirolimus se ha reportado en el 18,2% de los pacientes en una revisión sistemática reciente. Los bisfosfonatos, aunque no son estrictamente inmunomoduladores, se utilizan para inhibir la resorción ósea mediada por osteoclastos. De 17 pacientes tratados con bisfosfonatos, 14 alcanzaron un estado óseo estable; sin embargo, 5 de cada 10 pacientes con derrame seroso tuvieron derrames refractarios después del tratamiento con bisfosfonatos, lo que destaca la necesidad de terapia combinada [12], [14].

Se han explorado agentes inmunomoduladores novedosos, incluido OK-432 (picibanil), por sus efectos antiangiogénicos, aunque la eficacia de los agentes más nuevos aún no se ha demostrado. La combinación de interferón-alfa con bisfosfonatos, sirolimus u otros agentes inmunomoduladores ha mostrado resultados prometedores para lograr la estabilización de la enfermedad, lográndose una regresión casi completa de las lesiones óseas con terapia combinada de interferón y bisfosfonatos en un niño con EGS de inicio temprano complicado con quilotórax [15].

Tabla 3. Resumen de estudios sobre inmunoterapia en EGS.

Autor, año	Tipo de estudio	Intervención	Resultados principales
Takahashi et al., 2005 [3]	Reporte de caso	Interferón alfa	Regresión de lesiones.
Kose et al., 2009 [10]	Reporte de caso	Interferón alfa-2b	Remisión del quilotórax.
Kuriyama et al., 2010 [12]	Reporte de caso	Zoledronato + interferón	Estabilización ósea.
Cramer et al., 2016 [13]	Reporte de caso	Sirolimus + zoledronato	Mejoría significativa.
Ramaroli et al., 2019 [15]	Reporte de caso	Interferón + bisfosfonatos	Regresión casi completa.
Di et al., 2022 [4]	Serie de casos	Sirolimus	Mejoría del derrame seroso en 3 pacientes.
Mao et al., 2018 [14]	Reporte de caso	Zoledronato + talidomida	Estabilización.

La Tabla 3 muestra que la inmunoterapia, especialmente el interferón-alfa y el sirolimus, ha logrado respuestas favorables en casos aislados y en una pequeña serie de pacientes. Sin embargo, la heterogeneidad de los esquemas terapéuticos y la falta de estudios comparativos impiden establecer recomendaciones estandarizadas. La serie de Di et al. [4] es la que aporta mayor evidencia, con 23 pacientes tratados con sirolimus, aunque solo tres mostraron mejoría del derrame seroso.

Esta revisión sistemática sintetiza la evidencia actual sobre el manejo del síndrome de Gorham-Stout multisistémico refractario, enfatizando el potencial de la cirugía asistida por robot, la microcirugía vascular y la inmunoterapia. La rareza de la enfermedad y la heterogeneidad de los casos reportados presentan desafíos significativos para las recomendaciones de tratamiento basadas en evidencia. La complejidad de la EGS multisistémica requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a cirujanos ortopédicos, cirujanos vasculares, oncólogos médicos, inmunólogos y radiólogos intervencionistas. La identificación temprana y el manejo integrado pueden reducir las complicaciones y ofrecer alternativas terapéuticas adaptadas a la evolución clínica de cada paciente.

A. Síntesis crítica de la evidencia y vacíos del conocimiento

El análisis conjunto de los 74 estudios incluidos permitió identificar patrones consistentes sobre el estado actual del conocimiento en torno al síndrome de Gorham-Stout multisistémico refractario. Aunque las estrategias terapéuticas descritas muestran resultados alentadores, la evidencia disponible

continúa sustentándose principalmente en reportes y series de casos, situación esperable dada la extrema rareza de la enfermedad.

La inmunoterapia constituye actualmente el campo con mayor desarrollo científico, especialmente mediante el empleo de sirolimus, interferón-alfa y bisfosfonatos en esquemas terapéuticos individuales o combinados. Los estudios revisados coinciden en señalar mejoría clínica, estabilización de la osteólisis y control del derrame seroso en pacientes seleccionados; sin embargo, persiste una marcada heterogeneidad en dosis, duración del tratamiento y criterios de respuesta clínica, dificultando la comparación entre investigaciones.

En contraste, la cirugía robótica representa una alternativa innovadora con importante potencial para procedimientos complejos de reconstrucción y estabilización espinal. No obstante, la evidencia disponible continúa restringida a un reducido número de reportes clínicos, por lo que aún no es posible establecer recomendaciones sólidas sobre su eficacia o superioridad respecto a las técnicas convencionales.

La microcirugía vascular demuestra utilidad principalmente en el control del quilotórax y de las complicaciones derivadas de las alteraciones linfáticas. Sin embargo, la experiencia publicada proviene casi exclusivamente de centros altamente especializados y de pacientes cuidadosamente seleccionados, limitando la extrapolación de los resultados a poblaciones más amplias.

De manera transversal, la revisión evidencia importantes vacíos científicos relacionados con la ausencia de ensayos clínicos multicéntricos, protocolos terapéuticos estandarizados, estudios prospectivos con seguimiento prolongado y herramientas validadas para evaluar calidad de vida y respuesta al tratamiento. Estos aspectos representan actualmente las principales prioridades para futuras investigaciones orientadas a fortalecer el manejo basado en evidencia del síndrome de Gorham-Stout.

Tabla 4. Síntesis de fortalezas y vacíos identificados en la literatura.

Dimensión analizada	Fortalezas identificadas	Vacíos del conocimiento
Diagnóstico	Criterios clínicos e imagenológicos relativamente bien establecidos.	Persisten retrasos diagnósticos y ausencia de biomarcadores específicos.
Cirugía robótica	Alta precisión quirúrgica y potencial para reconstrucciones complejas.	Muy pocos casos publicados y ausencia de estudios comparativos.
Microcirugía vascular	Resultados favorables para el control del quilotórax y fuga linfática.	Evidencia limitada a centros especializados y casos aislados.
Inmunoterapia	Mayor volumen de evidencia disponible; resultados prometedores con sirolimus e interferón-alfa.	No existen protocolos uniformes de tratamiento ni criterios homogéneos de respuesta.
Calidad metodológica	La mayoría de publicaciones describen adecuadamente los casos clínicos.	Predominio de reportes de caso; escasez de estudios prospectivos y ensayos clínicos.
Investigación futura	Existe creciente interés internacional por nuevas terapias dirigidas.	Se requieren registros multicéntricos, seguimiento prolongado y evaluación sistemática de calidad de vida.

La Figura 2 presenta la valoración comparativa de las fortalezas y los principales vacíos identificados en la evidencia disponible. La inmunoterapia mostró el mayor nivel relativo de desarrollo, aunque todavía presenta limitaciones relacionadas con la heterogeneidad de los esquemas terapéuticos. En contraste, la cirugía robótica y la microcirugía vascular evidenciaron un menor grado de consolidación científica y una elevada necesidad de investigación adicional. Los vacíos más importantes se relacionaron con la ausencia de protocolos estandarizados, ensayos clínicos, seguimiento prolongado y evaluación de la calidad de vida.

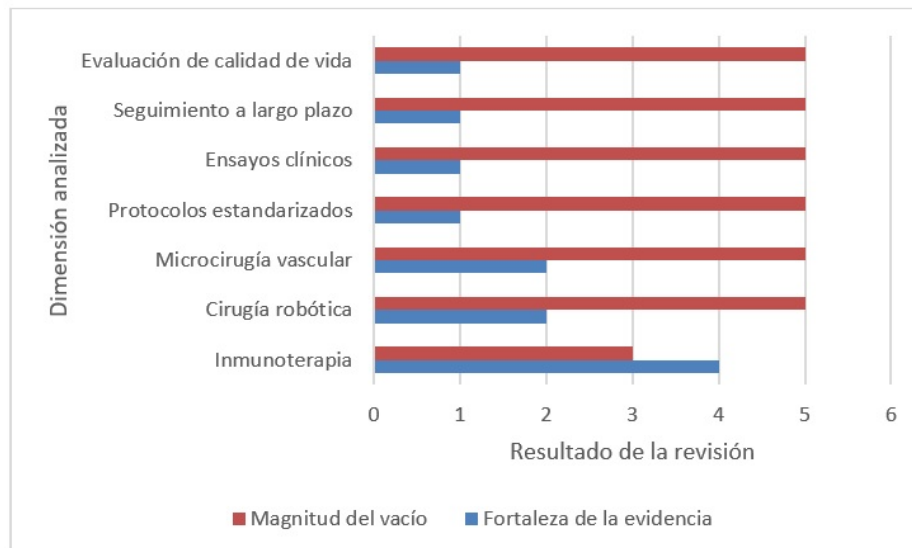


Fig. 2. Fortalezas y vacíos de la evidencia científica disponible sobre el síndrome de Gorham-Stout multisistémico refractario.

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática concluye que el síndrome de Gorham-Stout es una malformación linfática rara y debilitante caracterizada por osteólisis progresiva, con afectación multisistémica que conlleva un pronóstico significativamente peor. La fisiopatología implica la proliferación linfática mediada por VEGF, la activación de osteoclastos y la desregulación de la vía PI3KCA/AKT/mTOR. El diagnóstico es difícil y a menudo se retrasa debido a la rareza y los síntomas inespecíficos de la enfermedad.

El manejo de la EGS multisistémica refractaria requiere un enfoque multidisciplinario. La cirugía asistida por robot ofrece ventajas en precisión y mínima invasividad para la estabilización espinal y reconstrucciones complejas. La microcirugía vascular, incluyendo la anastomosis linfático-venosa y la ligadura del conducto torácico, desempeña un papel crucial en el control de la fuga linfática. La inmunoterapia con interferón-alfa, sirolimus y bisfosfonatos ha demostrado eficacia en la estabilización de la progresión de la enfermedad, con el sirolimus mostrando particular promesa en el control del derrame seroso.

A pesar de estos avances, persisten desafíos significativos, incluyendo el diagnóstico tardío, la falta de protocolos de tratamiento estandarizados y la evidencia limitada de alta calidad. El desarrollo de registros prospectivos, criterios diagnósticos validados y ensayos clínicos de nuevas terapias es urgentemente necesario. El síndrome de Gorham-Stout trasciende las fronteras tradicionales de las especialidades y requiere un enfoque colaborativo basado en evidencia. El objetivo final no es meramente estabilizar la enfermedad sino restaurar la función y la calidad de vida, reconociendo que esta rara condición requiere atención personalizada e integrada.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

De acuerdo con la taxonomía CRediT, las contribuciones de los autores al presente estudio se detallan a continuación:

- **Conceptualización:** K.L.C.E.
- **Metodología:** K.L.C.E., D.F.G.R.
- **Validación:** K.L.C.E., G.E.R.O.
- **Análisis formal:** K.L.C.E., G.E.R.O.
- **Investigación:** K.L.C.E., D.F.G.R., P.E.G.R., G.E.R.O.
- **Curación de datos:** K.L.C.E., D.F.G.R., G.E.R.O.

- **Redacción del borrador original:** P.E.G.R., G.E.R.O.
- **Revisión y edición:** K.L.C.E., D.F.G.R., P.E.G.R., C.E.P.M., G.E.R.O.
- **Visualización:** D.F.G.R., G.E.R.O.
- **Supervisión:** K.L.C.E.
- **Administración del proyecto:** D.F.G.R.

REFERENCIAS

- [1] Z. Zhou, T. Qiu, J. Zhou, Z. Zhang, X. Gong, X. Zhang, Y. Lan, C. Yang, Y. Zhang, S. Xiang, and Y. Ji, "Clinical features and current management experience in gorham-stout disease: A systematic review," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 20, p. 134, 2025.
- [2] A. B. Burke, C. Dong, and S. R. Chandra, "Updates to the management of gorham-stout disease and osseous vascular lesions in the head and neck," *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, vol. 36, no. 1, pp. 93–102, 2024.
- [3] A. Takahashi, C. Ogawa, T. Kanazawa, H. Watanabe, M. Suzuki, N. Suzuki, Y. Tsuchida, A. Morikawa, and H. Kuwano, "Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomatosis: A severe case of gorham-stout syndrome," *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 40, no. 3, pp. E47–E50, 2005.
- [4] H. Di, B. Zhang, N. Xu, Y. Yin, X. Han, Y. Zhang, and X. Zeng, "Refractory serositis in gorham-stout syndrome," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 17, p. 152, 2022.
- [5] M. Rossi, I. Rana, P. S. Buonomo, G. Battafarano, V. De Martino, M. D'Agostini *et al.*, "Stimulation of Treg cells to inhibit osteoclastogenesis in gorham-stout disease," *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 9, p. 706596, 2021.
- [6] Y. S. Park, J. M. Goo, and J. G. Im, "Gorham-stout syndrome (GSS): A rare disease characterized by localized bone resorption," *Korean Journal of Radiology*, vol. 26, no. 10, pp. 951–958, 2025.
- [7] M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, L. Shamseer, J. M. Tetzlaff, E. A. Akl, S. E. Brennan, R. Chou, J. Glanville, J. M. Grimshaw, A. Hróbjartsson, M. M. Lalu, T. Li, E. W. Loder, E. Mayo-Wilson, S. McDonald, and D. Moher, "The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews," *BMJ*, vol. 372, p. n71, 2021.
- [8] S. Liu, X. Zhou, A. Song, X. Kong, Y. Wang, and Y. Liu, "Successful treatment of gorham-stout syndrome in the spine by vertebroplasty with cement augmentation: A case report and literature review," *Medicine*, vol. 97, no. 29, p. e11555, 2018.
- [9] E. Grigoriou, M. B. Transtrum, S. Oishi, C. E. Johnston, and M. E. Johnson, "Tibiopelvic rotational arthroplasty for pediatric gorham-stout disease: A case report and surgical technique," *JBJS Case Connector*, vol. 14, no. 4, p. e24.00172, 2024.
- [10] M. Kose, S. Pekcan, D. Dogru, C. Akyuz, U. Ozelik, Y. Ozsurekci, B. Gulhan, M. Demircin, and N. Kiper, "Gorham-stout syndrome with chylothorax: Successful remission by interferon alpha-2b," *Pediatric Pulmonology*, vol. 44, no. 6, pp. 613–615, 2009.
- [11] N. Morimoto, H. Ogiwara, K. Suzuki, M. Oya, T. Hori, and T. Otsuki, "Gorham-stout syndrome affecting the temporal bone with cerebrospinal fluid leakage," *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 77, no. 9, pp. 1596–1600, 2013.
- [12] D. K. Kuriyama, S. C. McElligott, D. W. Glaser, and K. S. Thompson, "Treatment of gorham-stout disease with zoledronic acid and interferon- α : A case report and literature review," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 32, no. 8, pp. 579–584, 2010.
- [13] L. Cramer, S. Wei, A. C. Merrow, and J. G. Pressey, "Gorham-stout disease successfully treated with sirolimus and zoledronic acid therapy," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 38, no. 3, pp. e129–e132, 2016.

- [14] T. Mao, L. Xu, Y. Yu, Z. Li, and J. Sheng, "Use of zoledronic acid combined with thalidomide in the treatment of gorham-stout disease," *Rheumatology*, vol. 57, no. 6, pp. 1122–1124, 2018.
- [15] D. A. Ramaroli, P. Cavarzere, M. Cheli, M. Provenzi, M. Barillari, G. Rodella, R. Gaudino, and F. Antoniazzi, "A child with early-onset gorham-stout disease complicated by chylothorax: Near-complete regression of bone lesions with interferon and bisphosphonate treatment," *Hormone Research in Paediatrics*, vol. 91, no. 6, pp. 406–410, 2019.
- [16] K. Stawarz, A. Galazka, F. Kissin, and J. Zwolinski, "A new therapeutic approach in gorham-stout disease: A case report," *Frontiers in Surgery*, vol. 10, p. 1225209, 2023.
- [17] G. M. Quille Chuisaca, M. C. Ortiz Vega, B. L. Patiño López, J. L. Nugra Sanchez, J. L. Castillo Lopez, and J. J. Ayora Muñoz, "Síndrome de gorham stout: Reporte de caso y revisión de la literatura," *Iberociencias*, vol. 4, no. 4, pp. 2956–2969, 2025.

AUTORES



Kerly Lilibeth Cabezas Estrada. Médica graduada en la UEES, Universidad Espíritu Santo, e investigadora. De nacionalidad ecuatoriana, procedente de Babahoyo.



Diego Freddy García Rivera. Médico graduado de la Universidad Estatal de Guayaquil e investigador. De nacionalidad ecuatoriana, procedente de Guayaquil.



Carla Emilia Parra Moran is an independent researcher from Quito, Ecuador, with interests in women's health and integration of medical specialties.



Giovanna Estefania Ramos Oñate. Médica graduada de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo e investigadora. De nacionalidad ecuatoriana, procedente de Pelileo.