

Lymfangiomatóza – vzácné generalizované onemocnění lymfatického systému

Zdeněk Král¹, Marta Krejčí¹, Ivana Červinková², Luděk Pour¹, Martin Štork, Martin Krejčí¹, Viera Sandecká¹, Zdeněk Adam¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno

Lymfangiomatóza je vzácné onemocnění, se kterým se můžeme setkat při diferenciální diagnostice osteolytických změn skeletu nejasné etiologie. Je způsobené proliferací tkáně lymfatických cest s tvorbou lymfangiomů. Klinická manifestace je různorodá, časté bývá postižení plic a kostí, ale i dalších tkání. Následující text je věnován recentní klasifikaci neoplazií z lymfatických cest, jejich klinickým projevům a léčebným možnostem.

Klíčová slova: lymfangiomatóza.

Lymphangiomatosis – very rare disease of the lymphatic vessels

Lymphangiomatosis is rare disease, we can find this entity in differential diagnosis of osteolytic lesions of bones of unknown origin. Typical sign for lymphangiomatosis is proliferation of lymphatic tissue with production of lymphangiomas in various organs and systems. Clinical manifestation of disease is variable, involvement of lungs and bone is typical. In our article we present recent classification of lymphatic tissue neoplasias, their clinical symptoms and treatment possibilities.

Key words: lymphangiomatosis.

Úvod

Lokalizované bujení lymfatických cest, takzvaný lymfangiom, není úplně vzácné onemocnění. Při pohledu do databáze české a slovenské literatury s názvem „medvik.cz“ se po zadání termínu „lymfangiom“ v říjnu 2020 objevilo 90 záznamů. Bujení lymfatických cest přesahující jeden orgán se nazývá lymfangiomatóza, tedy podobný termín jako hemangiomatóza, jenže v tomto případě jde o proliferaci buněk lymfatických cév. Při zadání termínu „lymfangiomatóza“ do databáze české a slovenské literatury jsme našli pouze 4 publikace, které se tomuto tématu věnují (1–4). A proto považujeme za vhodné tuto vzácnou jednotku následujícím textem připomenout, přiblížit současnou klasifikaci neoplazií z lymfatických cest, klinické projevy a také léčebné možnosti. Problém generalizované hemangiomatózy jsme ve Vnitřním lékařství již popsali, s generalizovanou lymfangiomatózou jsme se na našem pracovišti setkali 1x za 30 let, a proto považujeme za vhodné na tuto jednotku upozornit, protože kvalitu života těchto nemocných zásadně zlepší časná diagnostika a léčba. Tuto jednotku nutno zvažovat vždy při diferenciální diagnóze nejasné osteolýzy.

Klasifikace neoplazií z lymfatických cest a klinické projevy

Dříve se pro lokalizované bujení lymfatických cest používal termín lymfangiom a pro bujení lymfatických cév, přesahující jeden orgán, pak termín lymfangiomatóza. Jenže klasifikace všeho se vyvíjí od jednoduchých směrem ke stále složitějším, a tak je tomu i s cévními anomáliemi. Odborníky na cévní anomálie sdružuje celosvětová organizace zvaná *International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)* a tato organizace postupně upravuje klasifikace cévních malformací (5–7). Podrobnosti lze najít na jejich internetové adrese <https://issva.org>. Tabulka 1 uvádí ISSVA klasifikaci lymfatických vaskulárních abnormalit z roku 2018.

Pro „*chanel typ lymphatic malformation*“ jsme nenašli akceptovaný český ekvivalent, tak v dalším textu ponecháme anglickou formu názvu. Podobně jako cévní malformace, tak se i lymfatické malformace manifestují převážně již v dětském věku, u dospělých pacientů se s nimi lékaři setkávají méně často. Mohou mít ale značně devastující důsledky pro svého nositele, jak popisují četní autoři (7–9).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e4): e9–e12

Článek přijat redakcí: 2. 12. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 28. 5. 2021

Tab. 1. ISSVA klasifikace lymfatických vaskulárních abnormalit z roku 2018

Lymfatické malformace
Běžné cystické lymfatické malformace:
■ makrocystické
■ mikrocystické
■ smíšené cystické
Generalizovaná lymfatická anomálie (generalizovaná lymfangiomatóza)
Lymfangiomatóza – nemoc Gorham Stout
Kaposiformní lymfangiomatóza
„Chanel type lymphatic malformation“ či „chanel type“ lymfangiomatóza
Získaná progresivní lymfatická anomálie (progredující lymfangiomatóza)
Primární lymfedém
Ostatní

V etiologii těchto malformací má důležité místo vaskulární endoteliální růstový faktor (*VEGF*), dále genetické abnormality *MAPK* signální cesty a *mTOR* signální cesty. Jejich zvýšená aktivita má etiopatogenetickou roli u těchto procesů, a proto je i cílem léčebných intervencí (10–14). Společnou charakteristikou těchto nemocí je alterace lymfatické tkáně, vznik osteolytických ložisek, poškození hrudního mízovodu (*ductus thoracicus*) a vznik výpotků (chylózní výpotek v pleurální či perikardiální dutině, případně v peritoneální dutině). Bujení lymfatických cév může být podkladem patologických mas v mediastinu, případně i v retroperitoneu. Ke kožním projevům pak patří vznik lymfedému. Pacienti s komplexní lymfatickou anomálií mohou mít hypoalbuminemii, hypoproteinemii, hypogamaglobulinemii a také lymfocytopenii. Někdy tyto abnormality provází také trombocytopenie, nízká koncentrace fibrinogenu a zvýšená hodnota D-dimerů, tedy známky chronické lokalizované intravaskulární koagulopatie. Příčina koagulopatie zde není příliš jasná. Charakteristiku těchto klinických jednotek, dříve zahrnovaných pod termín „lymfngiomatóza“, které se ale navzájem překrývají, ilustruje tabulka 2.

V případě nemoci Gorhama – Stauta (*syndrom GS*) je třeba vyloučit jiné příčiny osteolýzy. U pacientů se syndromem GS je typická vysoká hodnota kostní formy alkalické fosfatázy a sérová hladina CTX1. Aplikace bisfosfonátů vede k poklesu těchto markerů (15, 16).

Počet postižených kostí bývá vyšší u lymfangiomatóz zařazených pod termín generalizovaná lymfatická anomálie a kaposiformní lymfangiomatóza, než v případě syndromu GS. Osteolýza v případě nemoci GS je obvykle lokalizovaná v lebce, žebrech, klíčku, či v krční páteři. Osteolytická ložiska

v případě GS syndromu mají progresivní charakter, zatímco osteolytická ložiska při generalizované lymfatické anomálii či kaposiformní lymfangiomatóze tak jasnou tendenci k rozšiřování a zvětšování nemají. Pacienti s generalizovanou lymfatickou anomálií a kaposiformní lymfangiomatózou mají častěji postiženu bederní páteř než pacienti s nemocí GS (17).

Pro generalizovanou lymfatickou anomálii jsou typickými příznaky pleurální a perikardiální výpotky a mediastinální masy. Výpotek přitom může být jak hemoragický, tak i chylózní. Progresivní zhoršování celkového stavu, přítomné retroperitoneální masy a hemoragické výpotky spojené s trombocytopenií provázejí často kaposiformní lymfangiomatózou (7–9). Trombocytopenie a koagulační poruchy se vyskytují dominantně u kaposiformní angiomatózy, která má nejvíce agresivní průběh z popsanych poruch (7–9).

Na našem pracovišti jsme se s generalizovanou lymfangiomatózou setkali pouze jednou. Šlo o mladého 27letého muže, který byl hospitalizován pro intenzivní bolesti v oblasti páneve a páteře. Tyto bolesti mu znemožňovaly chůzi. Krevní obraz měl v normě i základní koagulační vyšetření bylo v normě, bez známek hyperkoagulace. V dokumentaci z jiného pracoviště, kterou měl u sebe, byla histologicky ověřená diagnóza „lymfngiomatózy“. Tento pacient měl i přes adekvátní vysvětlení opakovaně negativní postoj k nabízeným diagnostickým a léčebným postupům, další diagnostiku a terapii odmítl a podepsal negativní re-verz. Devastující následky jeho dlouholeté choroby ilustrují obrázky 1–7.

Léčba

Všechny dále zmíněné terapeutické alternativy jsou jen částečně účinné. Nejdůležitější léčbou je léčba podpůrná. V případě osteolýzy se považují za indikované bisfosfonáty. Byly testovány samostatně anebo v kombinaci s interferonem alfa a tato léčba měla prokazatelné zmírnění obtíží (18). Dále u pacientů s lymfangiomatózou byl použit, podobně jako u hemangiomatózy, bevacizumab, dále také propranolol a případně steroidy. Tyto léky mají prokázaný potenciál mírnit progresi nemoci, a tím i její symptomy, ale jejich efekt je limitovaný (19–21). V posledních letech se objevila role *PIK3/AKT/mTOR* signální cesty. A proto se začal těmto pacientům podávat *mTOR* inhibitor sirolimus, synonymem rapamycin, který inhibuje lymfangiogenezu a také metabolické procesy v lymfatických endoteliálních cévách (22–24). Sirolimus byl dokonce

Tab. 2. Charakteristika klinických jednotek spadající do kategorie lymfangiomatózy, tedy generalizované lymfatické anomálie

Současný název	Generalizovaná lymfatická anomálie / kaposiformní lymfangiomatóza	Syndrom Gorham–Stout	Chanel type lymphatic malformations
Jiné používané termíny	Lymfangiomatóza. Plicní lymfangiomatóza. Difúzní plicní lymfangiomatóza.	Syndrom Gorham–Stout Gorhamova choroba. Syndrom mizející kosti (<i>vanishing bone disease</i>). Masivní osteolýza.	Plicní lymfangiektazie.
Definice	Difúzní či multicentrické lymfatické anomálie a proliferující ložiska jako projevy agresivní formy proliferace buněk cév lymfatického systému.	Progresivní destrukce a resorpce kosti vlivem lymfangiomatózy. V okolí zbývající kosti jsou zřetelné bující lymfatické cévy.	Dilatované lymfatické kanály často s obstrukcí, což má vliv na lymfatickou drenáž, způsobuje dysmotilitu a poruchu průchodnosti lymfatických cév.
Klinické příznaky	Postižení více orgánů, mediastina, plic, kostí, sleziny a měkkých tkání. Pleurální a perikardiální výpotky, ascites, patologické mediastinální masy, cystická ložiska ve slezině, krvácení do trávicího traktu, četná osteolytická ložiska, lymfedém, kožní postižení a lymforea.	Osteolýza, která může postižovat kteroukoliv kost, lebku, maxillofaciální skelet, žebra, pánev, páteř, končetiny. Osteolytická ložiska se progresivně zvětšují. Tím vznikají patologické fraktury. Dále může být přítomný lymfedém, asymetrická dálka kostí, deformace páteře. Může být také přítomný pleurální a peritoneální výpotek.	Chylothorax, plicní lymfangiektazie nebo „ <i>protein-losing enteropathy</i> “. Příznaky závisí na místě anomálie. Tato nemoc má strukturální poruchu ve tvorbě lymfatických cest.

Obr. 1. Kontrastní CT scan (axiální rovina) – patologická masa v hrudníku prevertebrálně a paraaortálně



Obr. 2. Kontrastní CT scan (axiální rovina) – patologická masa v oblasti retroperitonea s propagací podél psoatů



Obr. 4. CT scan (axiální rovina), kostní okno – osteolytické změny acetabula a os pubis vpravo



Obr. 3. CT scan (sagitální rovina), kostní okno – osteolytické změny skeletu LS páteře

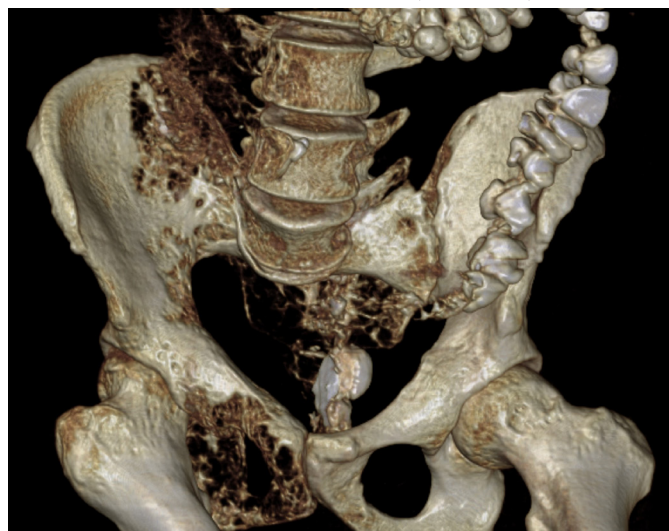


Obr. 5. CT scan (axiální rovina), kostní okno – osteolytické změny vystupňované vpravo v oblasti SI skloubení



testován s výborným výsledkem v prospektivní klinické studii. Na léčbu pozitivně odpovědělo 7 ze 7 pacientů s generalizovanou lymfatickou anomálií, 3 z 3 pacientů s nemocí GS a 5 ze 7 pacientů s kaposiformní lymfangiomatózou (25). Sirolimus je dle pravidel Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) hrazen u pacientů po transplantaci ledvin jako profylaxe rejekce, pokud prokazatelně netolerují léčbu inhibitory kalcineu-

rinu (včetně případů kalcineurinovými inhibitory vyvolané nefrotoxicity) nebo u pacientů s refrakterní rejekcí po orgánové transplantaci. Ale také pacientům s lymfangiomiomatózou (LAM) s plicním postižením. A tak je otázka, zda v případech lymfangiomatózy, což jistě je příbuzné onemocnění s lymfangiomiomatózou, je, či není nutno žádat re- vizní lékaře o schválení. Dávka cílové hladiny sirolimu není zcela jasně

Obr. 6. CT pánve (3D rekonstrukce) – osteolytické změny pánve vpravo

definována. Z jedné klinické studie vyplynula doporučená průměrná hladina 5–15 ng/ml (26). Pokud mediakamentózní léčba selhává, testuje se radioterapie a chirurgie. V případě chylothoraxu drenáže, případně ligace hrudního mízovodu (*ductus thoracicus*), nebo dokonce jeho embolizace (27).

Radioterapie je další alternativa. Má potenciál stabilizovat tuto nemoc a byla přínosná u 80 % pacientů. Použita byla dávka 40–45 Gy (28–29). Ale i menší dávky 16–20 Gy mohou pomoci při zvládnutí chylothoraxu či chyloperikardia (9). Podrobně zkušenosti s lokální léčbou rozvádějí němečtí autoři (30).

LITERATURA

1. Navrátilová Z, Štěrba J. Lymfangiomatóza skrota, břišní stěny a dolních končetin LYM-PHO. Praha: AMCA. 2012; s. 26.
2. Lukeš J, Dort V, Kohoutek V. Kostní systémová lymfangiomatóza. Československá pediatrie. 1973; 28: 417–419.
3. Krásný J, Baráková D, Chodounský Z et al. Lymfangiom orbitopalpebrální oblasti. Česká a slovenská oftalmologie. 2014; 70: 152–159.
4. Rygl M, Šnajdauf J, Pýcha K et al. Abdominální lymfangiomy v dětském věku. Rozhledy v chirurgii. 2000; 79: 609–612.
5. International Society for the Study of Vascular Anomalies: ISSVA classification for vascular anomalies (approved at the May 2018 General Assembly in Amsterdam, the Netherlands). <http://issva.org/classification> (last accessed June 2018).
6. Trenor CC, Chaudry G. Complex lymphatic anomalies. Semin Pediatr Surg 2014; 23: 186–190.
7. Blei F. Lymphangiomatosis: clinical overview. Lymphat Res Biol. 2011; 9: 185–190.
8. Adams DM, Ricci KW. Vascular Anomalies: Diagnosis of Complicated Anomalies and New Medical Treatment Options. Hematol Oncol Clin North Am 2019; 33(3): 455–470.
9. Ozeki M, Fukao T. Generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease: overview and recent insights. Adv Wound Care (New Rochelle) 2019; 8: 230–245.
10. Greene AK, Goss JA. Vascular anomalies: from a clinicohistologic to a genetic framework. Plast Reconstr Surg 2018; 141: 709e–717e.
11. Brouillard P, Boon L, Viskula M. Genetics of lymphatic anomalies. J Clin Invest 2014; 124: 898–904.
12. Osborn AJ, Dickie P, Neilson DE et al. Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations. Hum Mol Genet 2015; 24: 926–938.
13. Boscolo E, Coma S, Luks VL et al. AKT hyper-phosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation. Angiogenesis 2015; 18: 151–162.
14. Manevitz-Mendelson E, Lechner GS, Barel O et al. Somatic NRAS mutation in patient with generalized lymphatic anomaly. Angiogenesis 2018; 21: 287–298.
15. Yerganyan VV, Body JJ, De Saint Aubain N, Gebhart M. Gorham-Stout disease of the proximal fibula treated with radiotherapy and zoledronic acid. J Bone Oncol 2015; 16: 42–46.
16. Hammer F, Kenn W, Wesselmann U et al. Gorham-Stout disease – stabilization during bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res. 2005; 20: 350–353.

Obr. 7. CT scan (axiální rovina) – patologická masa v pánvi, zejména vpravo s osteolytickými změnami skeletu

Závěr

Lymfangiomatóza může nabývat různých klinických projevů a může mít mutilující a devastující účinky na lidský organismus. Pro postižené nemocné bude stále nejdůležitější systematická podpůrná léčba. Vývoj v oblasti medikamentózní léčby, inhibující vaskulární bujení, bisfosfonáty a v tomto případě sirolimus neboli rapamycin mohou alespoň částečně zpomalit proces proliferace lymfatických cév. Zásadní pro úspěch léčby je časná diagnostika a časně zahájení léčby.

17. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. Jpn J Radiol 2017; 35: 606–612.
18. Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW et al. Treatment of Gorham–Stout disease with zoledronic acid and interferon-alpha: a case report and literature review. J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32: 579–584.
19. Ozeki M, Funato M, Kanda K et al. Clinical improvement of diffuse lymphangiomatosis with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol 2007; 24: 513–524.
20. Grunewald TG, Damke L, Maschan M et al. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham–Stout) with bevacizumab in a child. Ann Oncol 2010; 21: 1733–1734.
21. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. N Engl J Med 2011; 364: 1380–1382.
22. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. Pediatr Blood Cancer 2011; 57: 1018–1024.
23. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. Eur J Pediatr 2015; 174: 1579–1584.
24. Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. Laryngoscope 2011; 121: 1851–1854.
25. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. Pediatrics 2016; 137: 1–10.
26. Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E et al. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in vascular anomalies: a systematic review. Acta Derm Venereol 2016; 96: 448–452.
27. Itkin M. Interventional treatment of pulmonary lymphatic anomalies. Tech Vasc Interv Radiol 2016; 19: 299–304.
28. Heyd R, Micke O, Surholt C et al. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). Radiation therapy for Gorham–Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 179–185.
29. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, Rosenthal D, Suit HD. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 491–497.
30. Müller-Wille R, Wildgruber M, Sadick M et al. Vascular Anomalies (Part II): Interventional therapy of peripheral vascular malformations. Rofo 2018; 190: 927–937.