

616-005.98:616.153.96:616.42

HYPOPROTEINEMICKÉ OTOKY PŘI CELKOVÉ DYSPLAZII LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

MUDr. Petr PAŘÍZEK, MUDr. Jan BUREŠ, CSc., ¹MUDr. Antonín KRAJINA, plk. prof. MUDr. Jaroslav KAČEROVSKÝ, CSc.,
plk. prof. MUDr. Vladimír PIDRMAN, DrSc.
II. interní klinika fakultní nemocnice, Hradec Králové
(přednosta: plk. prof. MUDr. Vladimír Pidrman, DrSc.)
¹Radiodiagnostická klinika fakultní nemocnice, Hradec Králové
(přednosta: doc. MUDr. Leoš Heger, CSc.)

Generalizované otoky jsou z velké části sekundárním projevem řady jiných základních onemocnění, např. glomerulopatií, perikarditid, městnavé srdeční nedostatečnosti, jaterních chorob apod. Z léčebného hlediska má při jejich výskytu rozhodující význam včasné a správné rozpoznání vyvolávající příčiny.

U části chorob provázených generalizovanými otoky se mezi patogenetickými mechanismy jejich vzniku uplatňuje ve významné míře i řada okolností, které lze charakterizovat jako "komplexní zátěžové situace". Tyto situace jsou relativně časté i při výkonu vojenské služby. Proto je nezdědka před úkol diferenciální diagnózy otoků postaven i lékař zabezpečující zdraví vojáků. Stanovení konečné diagnózy není vždy snadné, nejednou vyžaduje i použití celé řady moderních diagnostických postupů.

Jednou z možných příčin generalizovaných otoků - i když vzácných - je hypoproteinémie na podkladě postižení lymfatického systému, které je spojeno s únikem plazmatických bílkovin do trávicí trubice. Do této skupiny neobvyklých příčin edémů se řadí i popisovaný případ mladého nemocného muže.

Patofyziologické poznámky

Zabezpečení fyziologických funkcí lymfatického systému je podmíněno cirkulací lymfy od místa jejího vzniku přes tok lymfatickými cévami a uzlinami až po vústění do žilního oběhu (7).

Onemocnění, při kterých dochází k poruše cirkulace lymfy, jsou z etiopatogenetického hlediska rozdělována do dvou skupin - na kongenitální (dědičná a nedědičná) a sekundární. Postižení lymfatického systému můžeme rozlišit na periferní, centrální a sdružená (3, 4).

Abnormální lymfografické nálezy mohou zobrazovat aplazii, hypoplazii, velmi vzácnými nálezy jsou hyperplazie s lymfangiektáziemi až varikozitami, které většinou vznikají na podkladě vrozené slabosti stěny lymfatických cév a insuficience jejich chlopní (4, 6).

Popis případu

V listopadu 1989 byl přijat k hospitalizaci na II. interní kliniku fakultní nemocnice v Hradci Králové 16letý

nemocný s náhle vzniklými otoky dolních končetin a víček. Rodinná a osobní anamnéza byla bez pozoruhodností. Týden před přijetím se nemocný zúčastnil několikadenního branného kursu s pobytem v přírodě spojeného se zvýšenou fyzickou zátěží. Fyzikální nález byl kromě generalizovaných otoků a jemného systolického šelestu v prekordiu normální, nebyly známky malnutrice.

Nejdůležitější laboratorní hodnoty zjištěné při přijetí uvádíme v tabulce 1. Z abnormálních nálezů dominuje

Tabulka 1

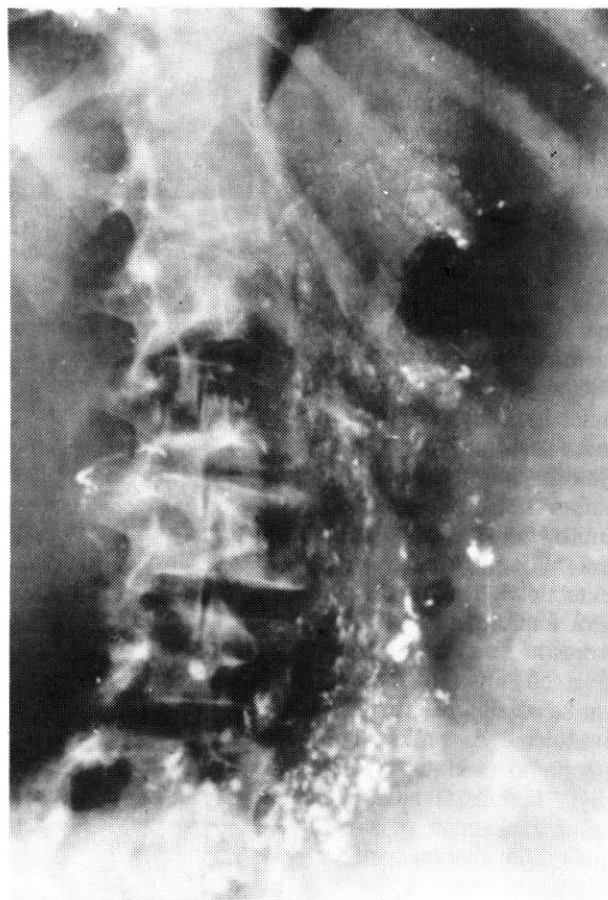
Laboratorní nálezy u nemocného při přijetí a na konci hospitalizace

Ukazatel (jednotka)	[referenční rozmezí]	listopad 1989	prosinec 1989
hmotnost (kg)		67	63
výška (cm)		176	176
FW (mm/h)		6	16
hemoglobin (g/l)		163	149
trombocyty ($\times 10^9$)		243	296
leukocyty ($\times 10^9$)		5,6	5,3
neutrofily (relat. j.)		78	69
eozinofily (relat. j.)		5	4
monocyty (relat. j.)		7	8
lymfocyty (relat. j.)		10	19
celková bílkovina (g/l)	[<67-81 g/l]	37	66
albumin (g/l)	[<35-52 g/l]	26	47
fibrinogen (g/l)	[2-4 g/l]	1,2	1,4
vápník celk. (mmol/l)	[2,2-2,6 mmol/l]	1,85	2,13
cholesterol celk. (mmol/l)	[< 5,5 mmol/l]	5,3	4,9
triacylglyceroly (mmol/l)	[< 1,5 mmol/l]	0,92	1,68
moč + sed.		negat.	negat.
kvantitativní proteinurie		negat.	negat.
Ig G (g/l)	[6,0-16,0 g/l]	4,7	6,2
Ig M (g/l)	[0,8-2,2 g/l]	1,69	1,44
Ig A (g/l)	[0,8-3,5 g/l]	1,0	1,2
CIK - PEG ($\times 10^3$)	[<50]	12	23
C-3 komplementu (g/l)	[0,55-1,2 g/l]	0,96	0,72
C-4 komplementu (g/l)	[0,20-0,5 g/l]	nevyš.	0,24

nízká hladina celkové bílkoviny, albuminu, fibrinogenu, imunoglobulinu G, celkového kalcia a dále progredující lymfopenie. Výsledky renálních funkcí byly normální, kvantitativní proteinurie byla opakovaně negativní. Proti jaternímu poškození svědčily normální hodnoty jaterních testů, normální scintigrafický, ultrazvukový a bioptický nález (č. 547509, dr. Dvořáčková, PAÚ HK). Poruchu pankreatické sekrece jsme vyloučili normálními hodnotami aktivity amyláz v séru a v moči, vyšetřením stolice na zbytky, Spofa-gnost Pankenzan testem a glukózo-tolerančním testem. Nezjistili jsme poruchu resorpce (normální výsledek D-xylozového testu, vitamínu B12 v séru, beta-karotenu v séru). Imunoskin test svědčil pro anergii organismu.

Při RTG hrudníku, RTG žaludku a duodena, běžné pasáži tenkým střevem a irigografickým vyšetřením byly zjištěny normální nálezy. UZ vyšetření břicha a retroperitonea neprokázalo patologické změny na zobrazených orgá-

nech, nebyla patrná lymfadenopatie, nebyl ascites. Při echokardiografii byl shledán hemodynamicky nevýznamný prolaps mitrální chlopně. Abnormální nález izotopové pánevní lymfografie (obraz zmnožení parailických uzlin vlevo) nás přiměl k provedení kontrastní lymfografie s následným CT vyšetřením břicha a hrudníku (pátý a osmý den po kontrastní lymfografii). Kontrastní látka byla nalezena ve velkém množství ve zcela atypických lokalizacích: v mezenteriu, ve stěně střevní, v oblasti porta hepatis, v hilu sleziny, v axilárních uzlinách, ve vnitřním mamárním řetězci. Mimořádné bylo difúzní prostoupení pankreatu lymfangiektatickou sítí (obrázek 1 - 3). CT vyšetření potvrdilo normální poměry



Obr. 1 Snímek břicha v šikmé projekci při kontrastní lymfografii zobrazuje mnohočetné rozsáhlé lymfangiektázie s převahou v retroperitoneu

na jednotlivých zobrazených orgánech a vyloučilo lymfadenopatii. Nemocný udával třetí den po kontrastní lymfografii větší množství stolice zelené barvy. Přítomnost kontrastního oleje ve střevním lumen se nám při obou CT vyšetřeních jednoznačně prokázat nepodařilo. Vyšetření ztrát izotopem značeného albuminu stolicí a ztrát alfa-1-antitrypsinu ve stolici jsme z technických důvodů nemohli provést. Makroskopické nálezy při gastroduodenoskopii a kolonoskopii stejně jako zhodnocení bioptických vzorků byly normální. V říjnu 1990 jsme provedli biopsii tenkého střeva, ve třech odebraných vzorcích sliznice jejuny byl zjištěn naprosto normální nález (č. 567292, dr. Langr, PAÚ HK). Genetické vyšetření neprokázalo chromozomální odchylku. Během hospi-

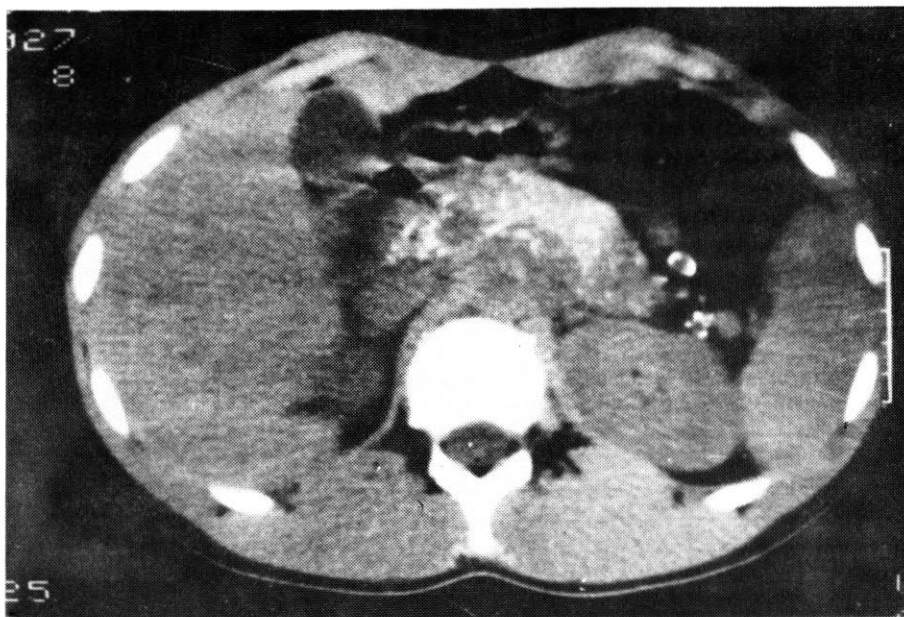
talizace, která trvala 36 dní, byl nemocný afebrilní. Byla mu podána dieta s vyšším obsahem bílkovin a redukováným množstvím tuků, albumin byl nahrazen infúzemi. Ve třetím týdnu hospitalizace postupně začaly ustupovat otoky. Laboratorní hodnoty na konci pobytu uvádíme v tabulce 1 - kromě přetrvávající leukopenie se ostatní hodnoty normalizovaly. Nemocný byl propuštěn do domácího ošetřování s doporučením pokračovat v dietních opatřeních. Při kontrolní hospitalizaci v říjnu 1990 se nemocný těšil dobrému zdravotnímu stavu, otoky se neopakovaly, klinické a laboratorní nálezy byly na prostu normální.

Rozprava

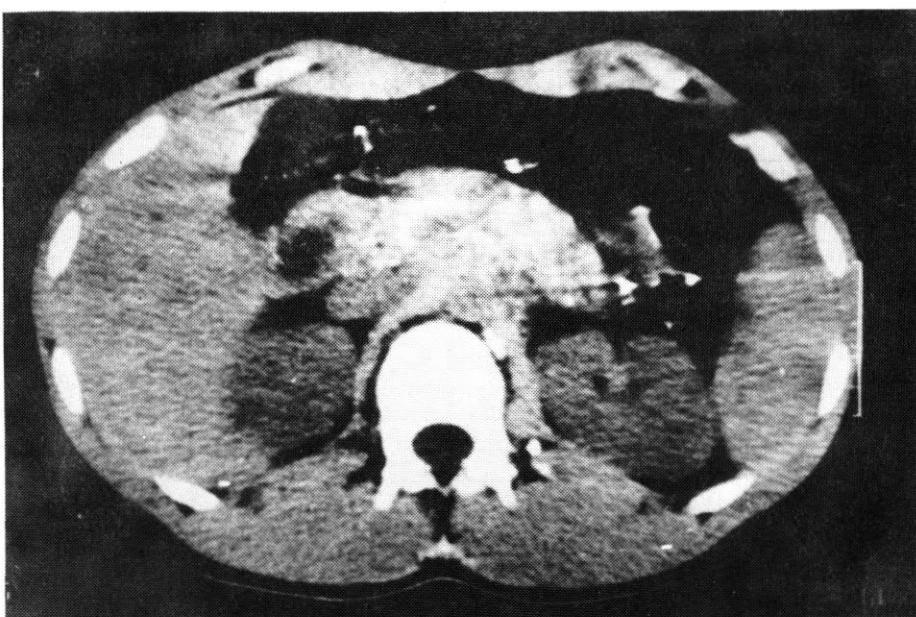
Náš nemocný byl přijat pro generalizované otoky hypoproteinemického původu. Byla zjištěna hypogamaglobulinémie, hypokalcémie a lymfopenie. Příčinu stavu jsme objasnili pomocí kontrastní lymfografie s CT vyšetřením. Těmito zobrazovacími metodami byly prokázány lymfangiektatické změny v dutině břišní i mimo ni a přítomnost kontrastní olejové látky na některých místech mezenteria a ve stěně střevní. Tento náález považujeme za průkaz lymfoenterálního zkratu, přestože nebyla kontrastní látka jednoznačně zachycena ve střevním lumen. Diagnostika lymfoenterálních zkratů se opírá vedle průkazu zvýšených ztrát značného albuminu stolicí a nověji i ztrát alfa-1-antitrypsinu stolicí především o histologický obraz edému sliznice a dilatovaných lymfatických cév v submukóze.

Földi uvádí, že kde tato vyšetření nelze použít nebo kde jsou negativní opakované střevní biopsie, potvrzuje diagnózu lymfografická detekce lymfangiopatických změn v mezenteriu (6).

Poruchy cirkulace lymfy se mohou klinicky projevovat rozličnými nálezy, ale většinou dříve nebo později dochází při těchto stavech k úniku lymfy. S nálezy hyperplastických lymfatických cév, tzv. lymfangiektázií, se setkáváme v oblasti gastrointestinálního traktu nebo mohou být postiženy pouze jednotlivé orgány (10), existují však případy s difúzním postižením lymfatického systému. Vedle ztrát lymfy stolicí jsou popisovány i další



Obr. 2 CT - vyšetření - axiální řez v úrovni pankreatu - zobrazena rozsáhlá lymfangiektatická síť v pankreatu



Obr. 3 CT - vyšetření - axiální řez při dolním okraji pankreatu - zachycena lymfangiektatická síť pankreatu a depozita kontrastní látky v mezenteriu a ve stěně střevní

nálezy - chylotorax (2, 6, 8, 9), chylózní ascites (6, 7), lymfokutánní a lymfovenózní píštěle (3, 6, 11).

Při úniku lymfy dochází ke ztrátám bílkovin, hlavně albuminu a imunoglobulinu G, vždy je zachycena progredující lymfopenie (6), proto se tyto stavy řadí mezi sekundární imunodeficitní onemocnění s velkým rizikem infekčních komplikací (14, 15). U našeho nemocného během hospitalizace i v průběhu dalšího sledování k rozvoji infekčních komplikací nedošlo.

Etiopatogeneze lymfatických abnormalit zůstává i přes velké úsilí v posledních letech stále ne zcela vyjasněna. V těch případech, kdy se onemocnění poprvé projeví

v dětství či rané dospělosti, se usuzuje na vrozené abnormality. U těchto nemocných je v literatuře udáván průměrný věk výskytu prvních symptomů onemocnění okolo 10 let, nejpozději se první symptomy objevily v 28 letech (12). Pokud se první příznaky objevují později nebo se prokáží abnormální nálezy na různých orgánech, jedná se většinou o sekundárně vzniklé lymfangiopatie (6). Mezi nejčastější příčiny obstrukce lymfatických cév patří tumory, záněty, traumata (3, 6, 12). V literatuře jsme našli ojedinělé případy, kdy lymfangiopatie byla zjištěna u systémového lupus erythematosus (5), sklerodermie (13), u syndromu žlutých nehtů (7). Protože jsme u našeho nemocného nezjistili žádné jiné onemocnění a vzhledem ke zcela mimořádnému rozsahu lymfatických změn, domníváme se, že by se mohlo jednat o vrozené postižení. Je známo, že tvorbu a cirkulaci lymfy může ovlivňovat řada faktorů, např. teplota, léky, hypoxie (3). Földi (6) popisuje, že hormonální změny v adolescenci mohou mít vliv na cirkulaci lymfy, kde u predisponovaných jedinců může za určitých okolností docházet ke zvýšenému objemu lymfy, čímž se zvyšuje tlak v lymfatických cévách, který může způsobit až ruptury lymfangiektázií. Toto považujeme za nejpravděpodobnější mechanismus projevu onemocnění i v našem případě.

Mimořádný nález lymfangiektatické sítě pankreatu, který jsme prokázali u našeho nemocného, jsme v dostupné literatuře nenalezli. Dilatace intrapancreatických lymfatických cév jsou nacházeny u akutních i chronických lézí pankreatu, včetně mukoviscidózy (6). My jsme však i přes velký rozsah změn poruchu sekreční funkce pankreatu nezjistili.

Léčebná taktika při dysplaziích lymfatického systému závisí na rozsahu postižení. U nálezů, kde není možné chirurgické řešení, je v léčbě na prvním místě volba dieta s omezením tuků. Při podávání MCT olejů (kde jsou mastné kyseliny s dlouhým řetězcem nahrazeny kyselinami se středním řetězcem) dochází k výraznému poklesu objemu lymfy (triglyceridy o středním řetězci se vsťebávají přímo do portálního oběhu) s následným snížením tlaku v lymfatických cévách. Výsledky této léčby jsou podle literatury rozporné, v některých případech je však popisován velmi dobrý účinek (2, 9, 12, 13, 14, 15). U našeho nemocného došlo k normalizaci klinického i laboratorního obrazu během hospitalizace ještě před zahájením podávání diety s MCT oleji, tj. v době, kdy nemocnému byla podávána pouze běžná dieta s omezeným množstvím tuků a intravenózně albumin. Domníváme se, že na uzávěru lymfoenterálního zkratu - a tím na dosud trvalé úpravě - se mohly podílet zánětlivé až fibrózní změny lymfatického systému, které jsou popisovány po kontrastní olejové lymfografii (1, 3). Nezbytným předpokladem tohoto mechanismu je předcházející úprava objemových a tlakových poměrů v lymfatickém systému.

Případ našeho nemocného ukazuje jednu ze vzácných příčin hypoproteinemických otoků - dysplazii lymfatického systému s lymfoenterálním zkratem. Mechanismus projevu a zpětné úpravy stavu k normálnímu laboratornímu a klinickému obrazu zůstává neobjasněn. Pokládáme proto za vhodné nemocného dlouhodobě sledovat i v budoucnosti.

Souhrn

Je popsán případ 16letého nemocného s náhle vzniklými generalizovanými hypoproteinemickými otoky, hypogamaglobulinémií, hypokalcémií a progredující lymfopenií. Kontrastní lymfografií a CT vyšetřením byl prokázán lymfoenterální zkrat, difúzní lymfangiopatie, včetně bizardní lymfangiektatické sítě pankreatu. Po třech týdnech hospitalizace otoky vymizely a abnormální laboratorní nálezy se upravily. Provedená vyšetření nezjistila jinou příčinu hypoproteinémie a sekundární lymfangiopatie, proto autoři usuzují na vrozené postižení. Je diskutováno o možném efektu kontrastní látky použité při kontrastní lymfografii na regresi lymfoenterálního zkratu. Po dvanácti měsících je nemocný při kontrolní hospitalizaci v dobrém zdravotním stavu, bez otoků, s normálními klinickými a laboratorními nálezy.

Literatura

1. BARTOŠ, V. et al.: Progress in lymphology. Praha, Avicenum 1981. 424 s.
2. BARRETT, D. S. - LARGE, S. R. - REES, G. M.: Pleurectomy for chylothorax associated with intestinal lymphangiectasia. Thorax, 42, 1987, č. 7, s. 557-558.
3. BRUNA, J.: Klinická lymfografie. Praha, Avicenum 1977. 254 s.
4. CORDEIRO, A. K. et al.: Lymphatic malformations. In: Bartoš, V. - Davidson, J. W.: Advances in lymphology. Praha, Avicenum 1982. s. 616-619.
5. EDWORTHY, S. M. et al.: Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus associated with intestinal lymphangiectasia. Am. J. Gastroenterol., 85, 1990, č. 10, s. 1398-1402.
6. FÖLDI, M. - CASLEY-SMITH, J. R.: Lymphangiology. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1983. 832 s.
7. FÖLDI, M.: Diseases of lymphatics and lymph circulation. Budapest, Akadémiai Kiadó 1969. 188 s.
8. HARRER, J. aj.: Chylothorax - problematika léčby. Rozhl. Chir. 67, 1988, č. 1, s. 27-32.
9. LESTER, L. A. et al.: Intestinal lymphangiectasia and bilateral pleural effusions: effect of dietary therapy and surgical intervention on immunologic and pulmonary parameters. J. Allergy Clin. Immunol., 78, 1986, č. 5, s. 891-897.
10. MATTOO, T. K. et al.: Cystic lymphangiectasia of the kidneys in an infant with nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 4, 1990, s. 228-232.
11. NISHIKIMI, N. et al.: Chylous reflux with primary lymphoedema praecox. VASA, 16, 1987, č. 4, s. 386-388.
12. SLEISENGER, M. H. - FORDTRAN, J. S.: Gastrointestinal disease. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1973, s. 1042-1046.
13. TILBURG, A. J. P. - BLANKENSTEIN, M. - VERSCHOOR, L.: Intestinal lymphangiectasia in systemic sclerosis. Am. J. Gastroenterol., 83, 1988, č. 12, s. 1418-1419.
14. WEATHERALL, D. J. - LEDINGHAM, J. G. G. - WARRELL, D. A.: Oxford textbook of medicine. Second ed. Vol. I, Oxford Medical Publications, 1987.
15. YAMAMOTO, H. et al.: Immunodeficiency associated with selective loss of helper / inducer T cells and hypogammaglobulinaemia in a child with intestinal lymphangiectasia. Clin. ex. Immunol., 75, 1989, č. 2, s. 196-200.

Klíčová slova: Hypoproteinemické otoky; Dysplazie lymfatického systému; Lymfangiopatie; Lymfoenterální zkrat; Lymfangiektázie.