

Diferencijalna dijagnoza primarnog i sekundarnog limfedema

TANJA PLANINŠEK RUČIGAJ

Univerziteti klinički centar Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Ljubljana, Slovenija

Limfedem - progresivno, kronično oticanje dijela tijela, proizlazi iz nefunkcionirajućih ili oštećenih limfnih žila/limfnih čvorova različitih uzroka: u razvijenim zemljama sve češće zbog malignosti, ali u trećim zemljama svijeta zbog infekcije. To može biti povezano s kroničnom venskom insuficijencijom ili drugim sistemskim bolestima. U tom slučaju govorimo o sekundarnom limfedemu. Primarni limfedem se rijetko javlja, a može biti prisutan pri rođenju ili u kasnijem životu zbog kongenitalne abnormalnosti limfnog sustava. U posljednjih nekoliko godina nova klasifikacija razvijena je na podjeli primarnog limfedema od strane fenotipa i u istim slučajevima gdje poznamo gene, pomoću genetike.

KLJUČNE RIJEČI: limfedem, primarni, sekundarni

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Tanja Planinšek Ručigaj, dr. med.
Dermatovenerološka klinika
Univerziteti klinički centar Ljubljana
Zaloška 2
1000 Ljubljana, Slovenija

UVOD

Klasifikacija limfedema na primarne i sekundarne (temeljem etiologije) prisutna je od 1930.g. (1,2). Klasifikacija primarnog limfedema opisana je 1934.g. (3).

Primarni limfedem može biti prisutan pri rođenju (prirođeni), pubertetu (prekoks) ili se pojavljuje nakon 30. godine života (tarda). Sekundarni limfedem je limfedem uzrokovan insuficijencijom limfnog sustava. Sekundarni limfedem je deficit limfne drenaže kao posljedica opstrukcije limfnih žila ili limfnih čvorova. Opstrukcija limfnih puteva može biti benignog ili malignog tijeka, a nastaje nakon infekcije, traume, radioterapije, kirurških zahvata i dr. (4,5).

Međunarodno društvo za limfologiju (ISL), na sjednici Izvršnog odbora ISL 2003. u Cordobi klasificiralo je limfedeme u tri stupnja. (tablica 1) (2,6).

Tablica 1. Stadiji limfedema

Stadij	Klinička slika	Stemmerov znak
0	Latentna	negativan
I	Blaga	negativan
II	U početku: izražen; u nastavku: elastičan	pozitivan
III	Teška, izrazite kožne promjene	pozitivan

EPIDEMIOLOGIJA

Postoji mali broj studija koje su potvrdile učestalost primarnih i sekundarnih limfedema. Naša vlastita iskustva pokazuju da smo u razdoblju od 2002. do 2010.g. liječili 543 pacijenata s 776 limfedema od kojih su 278 edema (35,82 %) bili limfedemi nakon maligne bolesti, a 498 (64,17 %) limfedemi nemalignog tijeka. Limfedeme nakon raka ili terapije maligne bolesti imalo je 227 (41,8 %) bolesnika, druge nemaligne uzroke sekundarnog limfedema 177 (32,59 %) bolesnika, a 139 (25,59 %) bolesnika imalo je primarni limfedem (7,8). Većina naših bolesnika sa sekundarnim limfedemom bili su bolesnici nakon maligne bolesti (melanom, rak dojke i ginekološki rak) (7,9).

PATOFIZIOLOGIJA EDEMA

Limfedem je pojam za nakupljanje intersticijske tekućine bogate proteinima. Neravnoteža između limfnog protoka i kapaciteta limfne cirkulacije (veća kapilarna filtracija nego limfna drenaža) dovodi do malfunkcije limfne cirkulacije i nastanka edema (4,10).

Limfna insuficijencija može se podijeliti u tri kategorije:

1. dinamička insuficijencija (visoki limfni protok);
2. mehanička insuficijencija (sniženi limfni protok);
3. dinamičko-mehanička insuficijencija (2).

Patofiziološko razmatranje limfedema uzima u obzir okidače i koncentraciju proteina u tekućini koja dovodi do limfedema (tablica 2) i okidače zbog razlike u kapilarnoj filtraciji, količinu limfe i transportni kapacitet limfe (tablica 3) (10) tako da svaki edem koji nastaje zbog poremećene ravnoteže tih čimbenika može uzrokovati limfedem.

NOVA KLASIFIKACIJA PRIMARNOG LIMFEDEMA

Nova klasifikacija primarnog limfedema razvijena je kao dijagnostički algoritam, predložena od Conella 2010. i 2013. g., temeljena na kliničkoj slici i genetskoj analizi (sl. 1) (11,12).

Danas poznamo 20 različitih gena za limfedem.

SEKUNDARNI LIMFEDEM I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Limfedem se može javiti nakon kirurške terapije ili radioterapije, različitih malignoma, tumora limfnog sustava, različitih bakterijskih infekcija, nakon ozljeda,

opeklina, fraktura, te u kombinaciji s drugim venskim ili sistemskim bolestima (tablica 4) (13-19).

UZROCI PRETIBIJALNOG EDEMA

Edem potkoljenice može nastati zbog niskih ili visokih proteina (tablica 1), porasta kapilarne filtracije ili pritiska u sustavu vena, višeg onkotskog tlaka, nižeg tlaka u kapilarnom sustavu ili smanjene limfne drenaže (tablica 5). Pretibijalni edem možemo podijeliti prema etiologiji (tablica 6), lokalizaciji (tablica 7) i pojavi po danu (tablica 8) (20-22).

DIJAGNOSTIKA

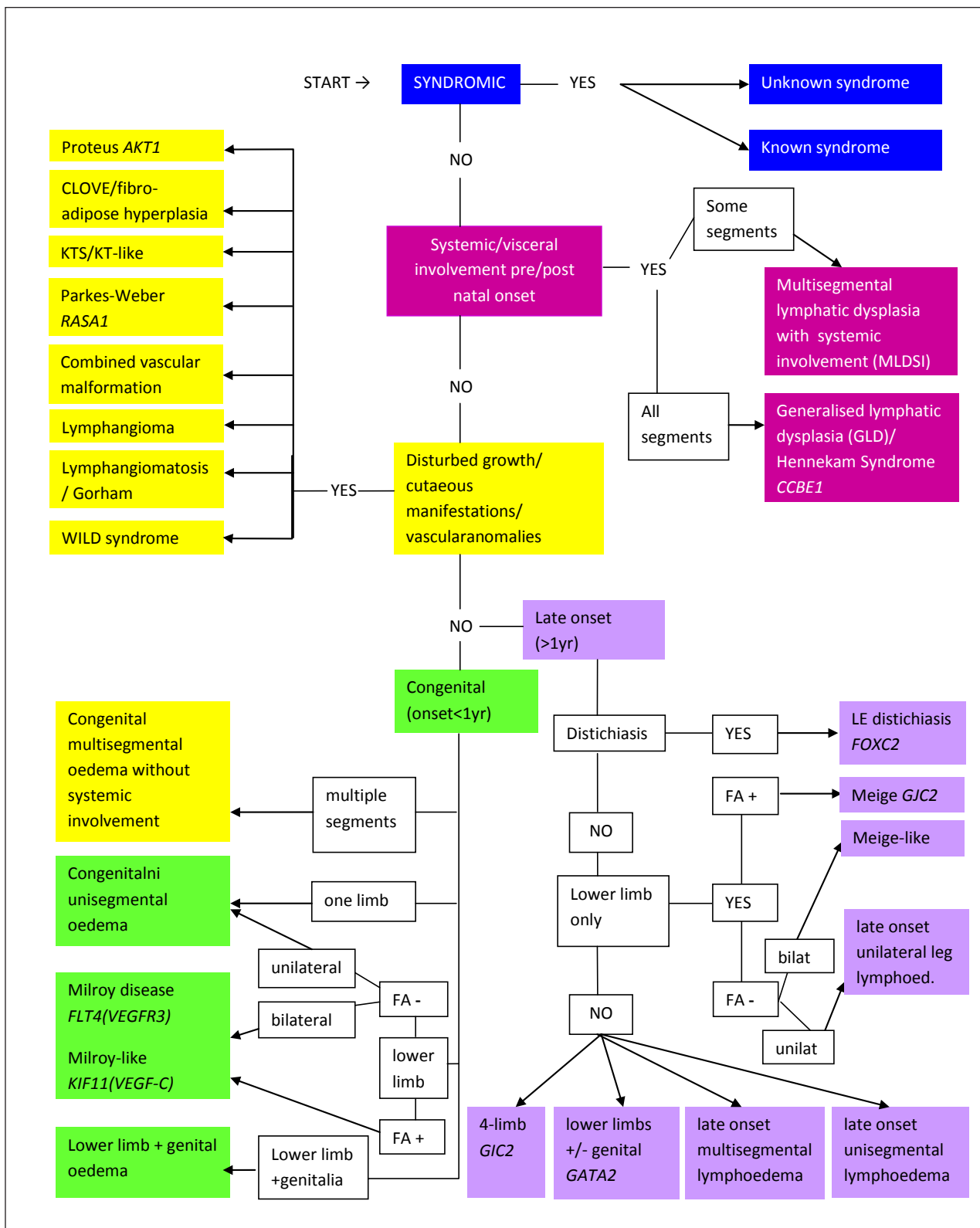
Dijagnoza limfedema se temelji na anamnezi i kliničkom pregledu. Od anamnestičkih podataka važni su: pojavljivanje edema u obitelji, trauma, podatci o kirurškim zahvatima, infekciji, antitumorskoj terapiji; kliničkoj slici i popratnim simptomima. Na temelju toga možemo razlikovati primarni ili sekundarni limfedem i druge edeme. Najvažniji dijagnostički postupnik za primarni limfedem je limfoscintigrafija (22). Duboku vensku trombozu potrebno je isključiti doplerskim ultrazvukom. Sumnja na malignitet koji uzrokuje op-

Tablica 2: Patofiziologija edema

Povećanje tekućine (edemi s malo proteina)		Manjkavo odvođenje (visoko proteinski edemi*)	
Povećanje hidrostatskog tlaka	DVT	Primarni limfedem	Kongenitalni
	CVI (završni stadij*)		Prekoks
	Srčani zastoj		Tarda
Sniženje koloidno-ozmotskog tlaka	Nefrotički sindrom	Sekundarni limfedem	Oštećeni limfni čvor, vodovi
	Hepatopatija		Ekstrinzičke/intrinzičke opstrukcije limfnog trakta
	Malapsorpcijski sindrom		
Promjene u kapilarnoj stijenci	Upale		
	Trauma*		
	Alergije		

Tablica 3. Okidači edema zbog razlike u kapilarnoj filtraciji, limfnom opterećenju i limfnom kapacitetu

	Kapilarna filtracija	Količina limfe	Limfatički transportni kapacitet
Primarni Imfedem	N	N	↓
Sekundarni limfedem (poslije terapije malignoma)	↑/N	N	↓
Zastoj desnog srca	↑	↑/↓	N
Venska hipertenzija	↑	↑	N
Akutna upala	↑	↑	N
Nepokretnost	↑	↑	↓
Hipoalbuminemija	↑	↑	N



Sl. 1. Klasifikacija primarnog edema. +ve, pozitivan; -ve, negativan; obostrano, obiteljsko nasljeđe (FH); jednostrano Connell i sur. (11).

Tablica 4. Klasifikacija i etiologija limfedema

Limfedem	Primarni	nasljedni	sporadični (90 %)			
			hereditarni (10 %)			
		sindromi	Turnerov sindrom			
			Klippel Weber Trenaunayov sindrom			
	Sekundarni	benigni	infekcija	Filarijaza		
				Erizipel		
			trauma	burns		
				injuries		
		flebolimfedem				
		lipolimfedem				
maligni		Tumori	primarni tumor	u limfnim žilama ili čvorovima		
				pritisak izvan limfnih žila ili čvorova		
	iatrogeni		kirurško liječenje tumora			
radioterapija						
		metastaze	u limfnim žilama ili čvorovima			

Tablica 5. Uzroci pretibijalnog edema

Fiziologija	Uzroci	Učinci
↑ kapilarna permeabilnost	Celulitis Artritis Hormonske promjene	Upalni edem Idiopatski edem
↑ venski (kapilarni) tlak	Srčana insuficijencija Kronična venska bolest Sindrom ovisnosti	Srčani edem Fleboedem Edem tijekom dugog sjedenja
↑ onkotski tkivni tlak	Poremećaj funkcije limfnog odvoda	Limfedem
↓ onkotski kapilarni tlak	Hipoalbuminemija Nefrotički sindrom Poremećaj funkcije jetre	Hipoproteinemički sindrom

Tablica 6. Klasifikacija i diferencijalna dijagnoza edema donjih ekstremiteta

Edem	Anamneza	Fizikalna pretraga	Gustoća edema	Smještaj edema	Bol	Pretrage
FLEBOEDEM FLEBOLIMFEDEM*	DVT	Varikozne vene SS – SS +/- *	slabi izraženi	perimaleolarni uni/bilateralni	++	Dvostruki UZ
LIMFEDEM	malignitet kirurški zahvat trauma erizipel	SS +	– početno: slabi/ne-elastični/ izraženi - progress: otporni/elastični/ izraženi	dorzum stopala proksimalno ukupno distalno uni/bilateralno	-/+	Limfoscintigrafija Dvostruki UZ (Rendgen p-c, UZ abdomena CT, MR)
LIPOEDEM	pretilost	SS -	slabi neizraženi	koljeno supramaleolarni bilateralni	+	Dvostruki UZ
SISTEMSKI EDEMI (kardio-, hepato-, nefropatija, tireoidna disfunkcija)	Ovisni o temeljnoj bolesti	SS -	slabi izraženi	distalni ukupni bilateralni	-/+	Pretrage krvi EKG Rendgen p-c UZ abdomena

SS: Stemmerov znak; +: postoji; - : ne postoji

Tablica 7: Lokalizacija edema

AKUTNI UNILATERALNI EDEM Duboka venska tromboza (DVT), erizipel, postoperacijski edem udova, posttraumatski akutni edem, ruptura poplitealne ciste, maligni sekundarni limfedem	AKUTNI BILATERALNI EDEM (rijetko) Bilateralne duboke venske tromboze (DVT), difuzni idiopatski ciklički edem
KRONIČNI UNILATERALNI EDEM unilateralna venska bolest, posttrombotički sindrom, sekundarni limfedem, malformacije žila	KRONIČNI BILATERALNI EDEM Bilateralna venska bolest, edemi nakon staze zbog nepokretnosti, idiopatski edem, primarni limfedem, lipoedem, sistemski edemi (srčani, endokrini, hipoalbuminemički, edemi nakon tableta, hipokalijemički, nefrotički, nakon disfunkcije jetre (poremećaj prehrane), malformacije žila

Tablica 8. Svakodnevna pojava edema

Ujutro edem ne postoji	Kronična venska bolest, zastojni edem, limfedem I. stadija, fiziološki edem
Ujutro edem postoji	Lipoedem, DVT, posttrombotički sindrom, sistemski edemi, limfedem II. ili III. stadija

strukciju limfnom protoku zahtijeva kompjutersku tomografiju i magnetsku rezonanciju (tablica 3) (23-26).

ZAKLJUČAK

Limfedem se najbolje liječi kada se rano i ispravno dijagnosticira. Za to koristimo anamnestičke podatke i kliničke pretrage (limfoscintigrafija, kompjuterska tomografija i magnetska rezonancija). Kvaliteta života bolesnika bit će bolja u slučaju rane dijagnostike i liječenja.

LITERATURA

- Kinmonth JB, Taylor GV, Tracy GD, Marsh JD.. Primary lymphoedema. Br J Surgery 1947; 45: 1-10.
- Rucigaj TP, Kosicek M, Kozak M, Grmek M. Obravnavanje bolnikov z limfedemom. Slikovne metode v odkrivanju in zdravljenju žilnih bolezni. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva, 2005,168-83.
- Allen EV. Lymphoedema of the extremities; Classification, aetiology and differential diagnosis; a study of 300 cases. Arch Intern Med 1934; 54: 606-24.
- Cavezzi A, Michelini S. Phlebolympoedema: from diagnosis to therapy. Bologna, Italia: Edizioni P.R. 1998, 27-33.
- Planinšek Ručigaj T. Lymphoedema. 5th F. Kogoj Memorial Symposium. 10.-11. junij 2005, Klinični center, Dermatovenerološka klinika, Ljubljana. Symposium proceedings. str. 82-86. [COBISS.SI-ID 19568857]
- ISL. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema. Consensus Document of the ISL. Lymphology 2003; 36: 84-91.
- Planinšek Ručigaj T, Kecelj N, Tlaker Žunter V. Lymphedema following cancer therapy in Slovenia: a frequently overlooked condition? Radiol Oncol (Ljubl.) 2010; 44: 244-8. [COBISS.SI-ID 254395904]
- Planinšek Ručigaj T, Tlaker Žunter V, Miljković J. Naša iskustva s kompresijskom terapijom limfedema. Acta Med Croatica 2010; 64: 167-73. [COBISS.SI-ID 3759423]
- Planinšek Ručigaj T, Tlaker Žunter V. Lymphedema after Breast and Gynecological Cancer - a Frequent, Chronic, Disabling Condition in Cancer Survivors. Acta Dermatovenol Croat 2015; 23: 101-7.
- Levick JR. Capillary filtration-absorbtion balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. Exp Physiol 1991; 76: 825-57.
- Connell F, Brice G, Jeffery S, Keeley V, Mortimer P, Mansour S. A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. Clin Genet 2010; 77: 438-52.
- Connell F, Gordon K, Brice G i sur. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings. Clin Genet 2013; 84: 4 (DOI: 10.1111/cpe 12173).
- Rockson SG. Lymphedema. Am J Med. 2001; 110: 288-95.
- Mortimer PS. Pathophysiology of lymphoedema. Lymphology 1998; 31: 3-6.
- Neese PY, Management of Lymphedema. Prim Care Pract 2000; 4: 390-9.
- Ciucci JL, Marcovecchio LD. Lymphangitis and erysipelas. Phlebolympology 2001; 33: 31-8.
- De Godoy JMP, De Godoy MF, Valente A, Camacho EL, Paiva EV. Lymphoscintigraphic Evaluation in Patients after Erysipelas. Lymphology 2000; 33: 177-80.
- Weissleder H. Das Extremitäten-Lymphödem. U.: Rabe E, ed. Grundlagen der Phlebologie. Köln, Vivivital Verlag GmbH, 2003, 351-78.

19. Rooke TW, Felty C. Lymphedema: pathophysiology, classification and clinical evaluation. U: Gloviczki P, ed. Handbook of Venous Disorders, Third edition. Guidelines of the American Venous Forum. London: Edward Arnold Ltd, 2009; 629-34.
20. Kistner RL, Eklöf B. Classification and etiology of chronic venous disease. U: Gloviczki P, ed. Handbook of Venous Disorders, Third edition. Guidelines of the American Venous Forum. London: Edward Arnold Ltd, 2009, 37-46.
21. Moffatt C, Partsch H, Clark M. Compression therapy in leg ulcer management. U: Morison MJ, Moffat CJ, Franks PJ. Leg ulcers: a problem-based learning approach. Mosby Elsevier, 2007, 169-97.
22. Schuchhardt C, Weissleder H, Zöltzer H. Physiologie des Lymphgefäßsystems (Grundlagen). U: Weissleder H, Schuchhardt C, ed. Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Essen: Viavital Verlag GmbH, 2006, 32-43.
23. Witte CL, Witte MH, Unger EC, Walter H. Advances in Imaging of Lymph Flow Disorders. Radiographics 2000; 20: 1697-719.
24. Cohen SR, Payne DH, Tunkel RS. Lymphedema: Strategies for Management. Cancer Suppl. 2001; 92: 980-7.
25. Planinšek Ručigaj T, Pečenković-Mihovilović S. Limfedem – dijagnoza i liječenje. Acta Med Croat 2009; 63(supl 4): 77-81.
26. Planinšek Ručigaj T, Tlaker Žunter V. Lymphoedema. U: Radioisotopes/Book 2. ISBN 978-953-308-113-7 (2011).

SUMMARY

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRIMARY AND SECONDARY LYMPHEDEMA

T. PLANINŠEK RUČIGAJ

University Clinical Centre Ljubljana, Department of Dermatovenereology, Ljubljana, Slovenia

Lymphedema is a progressive, chronic swelling of a part of the body that results from non-working or damaged lymphatic vessels/lymph nodes due to various causes, in developed countries mostly due to malignancy, and in developing countries due to infection. It can be associated with chronic venous insufficiency or other systemic diseases. In these cases, it is referred to as secondary lymphedema. Primary lymphedema is rare and can be present at birth or later in life, resulting from congenital abnormality of the lymphatic system. In the last few years, a new classification has been developed, dividing primary lymphedema according to phenotypes and in the same cases by genetics where the genes are known.

KEY WORDS: lymphedema, primary, secondary