

Limfedem u svakodnevnoj kliničkoj praksi

SANJA ŠPOLJAR, VLATKA ČAVKA i ANAMARIJA TVORIĆ

*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinike za kožne i spolne bolesti, Referentni centar za kronične rane
Ministarstva zdravlja RH, Zagreb, Hrvatska*

Limfedem je kronično, progresivno stanje u kojem dolazi do razvoja edema ekstremiteta i/ili genitalne regije zbog nakupljanja međustanične tekućine kao posljedica poremećene ravnoteže između transportnog kapaciteta limfe i količine kapilarne filtracije. Nakupljena međustanična tekućina bogata je bjelančevinama plazme što povećava međustanični onkotski tlak i dovodi do daljeg nakupljanja tekućine, a sadrži i vodu, krvne stanice i hijaluron. Kako limfedem napreduje dolazi do aktivacije makrofaga i razvoja kronične upale, te proliferacije kolagena i masnih stanica. Rezultat toga je fibroza tkiva i promjene na koži. Primarni limfedem uzrokovan je prirođenim abnormalnostima u razvoju limfnog sustava. Sekundarni limfedem je stečeno stanje. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici i detaljnoj anamnezi. Prije i tijekom provođenja terapije potrebno je mjeriti volumen zahvaćenog ekstremiteta. Kombinirana fizikalna terapija obuhvaća početnu fazu redukcije limfedema i fazu održavanja.

Uspjeh terapije ovisi o stadiju i etiologiji limfedema i zahtijeva dugotrajnu terapiju.

KLJUČNE RIJEČI: limfedem, primarni, sekundarni, kombinirana fizikalna terapija

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Sanja Špoljar, dr. med
Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sanja.spoljar3@gmail.com

UVOD

Limfedem je kronično, progresivno stanje u kojem dolazi do razvoja edema dijela tijela, tj. nakupljanjem međustanične tekućine zbog poremećene ravnoteže između transportnog kapaciteta limfe i količine kapilarne filtracije. Nakupljena međustanična tekućina bogata je bjelančevinama plazme što povećava međustanični onkotski tlak i dovodi do daljeg nakupljanja tekućine. Sadrži vodu, krvne stanice i hijaluron. Kako limfedem napreduje dolazi do aktivacije makrofaga i razvoja kronične upale, te povećanog odlaganja promijenjenog kolagena i masnih stanica. Rezultat toga je fibroza tkiva (1-4). Volumen zahvaćenog dijela tijela se povećava, tkivo postaje tvrdo, razvijaju se trofičke promjene kože, pojava limforeje i razvoja ulceracije. Sve to dovodi do pojave subjektivnog osjećaja boli, razvoja deformacije, smanjena pokretljivosti i kvalitete života. Limfedem je podložan razvoju ponavljajućih infekcija: celulitisa, erizipela i limfangitisa, što dodatno pogoršava limfedem. Terapija limfedema je konzervativna i operativna. Os-

novna terapija je provođenje kombinirane fizikalne uz primjenu kompresivne terapije. U provođenju terapije važna je suradnja bolesnika. Uspjeh terapije ovisi o stadiju i etiologiji limfedema (1-3, 5-6). Zbog toga je važno što ranije prepoznati limfedem i prevenirati njegov razvoj u osoba s rizičnim faktorima (5).

PATOFIZIOLOGIJA LIMFEDEMA

Limfni sustav je kompenziran kada je kapilarna filtracija u ravnoteži s apsorpcijom limfe, odnosno limfnim protokom. Edem se razvija kada je kapilarna filtracija veća od apsorpcije. Prema Sterlingovom zakonu kapilarna filtracija je povećana kada je hidrostatski kapilarni tlak veći od koloidno-osmotskog tlaka proteina plazme. Povećanje koloidno-osmotskog tlaka međustanične tekućine uz povećanu permeabilnost kapilara također dovodi po povećanog stvaranja limfe (1,7-9). Za poticanje apsorpcije limfe nije dovoljno samo povećanje gradijenta tlaka, već njegove cikličke promjene. Važno je

djelovanje i intrinzičke i ekstrizičke pumpe. Ekstrizičku pumpu potiču pomicanje dijelova tijela, kontrakcije mišića, prenošenje arterijskih pulsacija i primjena kompresije na dio tijela (9). Limfni sustav može transportirati oko 10 puta veću količinu limfe od fiziološke. To je funkcionalna rezerva limfnog sustava (1). U ljudskom organizmu tijekom dana formira se 2-3 L limfe. U slučaju oštećenog transporta limfe za nešto više od jednog dana dolazi do razvoja insuficijencije (9). Insuficijencija transporta limfe događa se u tri stanja:

Dinamička insuficijencija (povećani limfni protok) razvija se u neoštećenom limfnom sustavu u stanjima povećane kapilarne filtracije koja sekundarno uzrokuje smanjenje limfnog transporta. Nastaje u cirozi jetre, nefrotičkom sindromu i dubokoj venskoj trombozi.

Mehanička insuficijencija (niski protok limfe) razvija se kada je došlo do oštećenja limfnog sustava djelovanjem vanjske sile, druge bolesti ili je nastao zbog anatomskih anomalija uzrokovanih mutacijom gena, kromosoma ili u sklopu sindroma. Zbog nastale funkcijske insuficijencije smanjen je transport limfe uz urednu kapilarnu filtraciju.

Kombinirana dinamičko-mehanička insuficijencija (safety valve insufficiency) kombinacija je povećane kapilarne filtracije i funkcionalnog oštećenja limfnog sustava (1-3,9).

ANATOMIJA LIMFNOG SUSTAVA

Limfni sustav za razliku krvožilnog sustava nije zatvoren, nedostaje mu centralna pumpa i radi na niskom tlaku. Glavna mu je zadaća homeostaza tekućine i obrambena funkcija. Veliki dio proteina plazme prolazeći kroz limfni sustav vraća se u cirkulaciju. Apsorpcija međustanične tekućine započinje limfnim kapilarama koje se sastoje od jednog sloja endotelnih stanica između koji postoje pore kroz koje je omogućen ulazak velikih molekula. Endotelne stanice učvršćene su za okolno tkivo sidrenim vlaknima, Na taj način ostaju otvorene i u slučaju visokog tkivnog tlaka. Limfne kapilare formiraju razgranatu mrežu koja se spaja u sabirne limfne žile koje sadrže zaliske(1,7-9). Između dva zalistka nalazi se jedan limfni angion koji se kontrahira kada poraste intraluminalni tlak. Limfni čvorovi prekidaju transport limfe limfnim žilama, filtriraju limfu, te imaju imunološku funkciju. Sabirne limfne žile su prednodalne, a nakon prolaska kroz limfni čvor/ove postnodalne. Postnodalne sabirne limfne žile formiraju limfna stabla koja se dreniraju u limfne vodove: duktus toracikus (desni limfni vod) i duktus limfatikus dekster. Duktus toracikus je centralni limfatički vod koji drenira limfu iz obje noge, trbušne šupljine, lijevog dijela prsnog koša, srca, lijevog plućnog krila, lijeve ruke, lijeve strane glave

i vrata. Ulijeva se u lijevi venski kut na spoju lijeve vene subklavije i vene jugularis interne sinistre. Duktus limfatikus dekster drenira limfu desne strane prsnog koša, desne ruke, desne strane glave i vrata, te se ulijeva u desnu venu kut između vene subklavije i vene jugularis interne dekstre (1,9).

PODJELA LIMFEDEMA

Etipatogenetski limfedem se dijeli se u primarni i sekundarni limfedem (3). U primarnom limfedemu poremećaj funkcije limfnog sustava nastaje zbog prirodne mutacije gena, promijenjenog kromosoma ili naslijeđa uzrokovanog s više faktora. Identificirano je nekoliko gena: FOXC2, EphrinB2, VEGFR-3, VEGF-C, angiopoietin-2, Prox-1 i podoplanin. Bolesnici s poznatom mutacijom gena mogu limfedem razviti oko puberteta ili kasnije u životu. U budućnosti će se podjela primarnog limfedema zasnivati na genskoj analizi (2,9).

Razvoj limfovaskularnih ili limfonodularnih anomalija može se pojaviti sporadično oko puberteta (*lymphoedema praecox*) ili rjeđe nakon 35 godine života (*lymphoedema tardum*).

Primarni limfedem može se podijeliti prema dobi kada se pojavljuje, prema anatomskim ili patofiziološkim promjenama. Najčešće se koristi podjela prema dobi kada se promjene javljaju: kongenitalni limfedem (Milyorjeva bolest), *lymphoedema praecox* (Meigeova bolest) i *lymphoedema tardum* nakon 35-e godine života (2-3,5,7-11).

Primarni limfedem može se razviti uz prirodne arteriovenske i kapilarne malformacije, npr. Klipel-Weber-Trenaunayev sindrom i sindrom hipotireoza-limfedem-teleangiektazija.

Sekundarni limfedem je stečeni limfedem. Učestaliji je od primarnog. U razvijenim zemljama najčešće je uzrokovan kirurškim zahvatom (disekcija ili biopsija limfnih čvorova-čuvara – *sentinel* biopsija) u sklopu liječenja onkoloških bolesnika. Može se razviti kao posljedica provedene radio i/ili kemoterapije. Tijekom kirurškog zahvata može nastati oštećenje limfnih žila npr. striping vena. Trauma, ponavljajuća infekcija, pritisak ili infiltracija limfnih čvorova i limfnih žila primarnim tumorom odnosno metastatskim stanicama primarnog tumora i drugih bolesti uzrokuju smanjeni i/ili povećani protok limfe. U tropskim krajevima i nerazvijenim zemljama vodeći je uzrok limfedema filarijaza (2-3,5,7-9,11-12).

Prema povećanju volumena limfedem se može podijeliti u: minimalni (povećanje <20 %), umjereni (povećanje 20-40 %) i teški limfedem (povećanje >40%).

Prema lokalizaciji limfedem dijeli se na distalni i proksimalni tip, a prema brzini nastajanja na benigni i maligni tip (2-3,9).

KLINIČKA SLIKA

Stupnjevanje limfedema temelji se na kliničkoj procjeni (11). Prema *International Society of Lymphedema* (ISL) limfedem se dijeli na četiri stupnja:

0. stadij (latentni): stadij u kojem već postoji poremećaj u transportu limfe, ali bez vidljivog edema. Ovaj stadij može trajati mjesecima pa i više godina prije nego se razvije edem. Bolesnice nakon kirurškog liječenja karcinoma dojke navode subjektivni osjećaj težine prisutan puno prije pojave edema.

I. stadij: edem se može utisnuti, te se elevacijom spontano povlači tijekom noći.

II. rani stadij: samo elevacijom noge ne dolaze do spontanog povlačenja edema. Edeme se može utisnuti.

II. kasni stadij: razvija se fibroza tkiva te se edem ne može više utisnuti. Do smanjenja edema dolazi samo primjenom terapije.

III. stadij: edem je izražen, a zbog fibroze kože i potkožja pojavljuju se fibroza, hiperkeratoza, papilomatoza, koža je hiperpigmentirana, te se s daljnjim napredovanjem javlja limforeja i ulceracija. Dolazi do razvoja elefantijaze (2,3,5-7,9).

FAKTORI RIZIKA

Razvoj sekundarnog limfedema moguć je u bolesnika u kojih je zbog maligne bolesti učinjena biopsija limfnog čvora-čuvara (*sentinel biopsija*), disekcija limfnih čvorova, radioterapija. Rizik predstavljaju i bolesnici u kojih je došlo do razvoja seroma, stvaranja opsežnih ožiljaka, bolesnici s ponavljajućim celulitisom i traumama ekstremiteta, nakon preboljele duboke venske tromboze i s pojavom kroničnog edema u obitelji. Rizik za razvoj limfedema predstavljaju i bolesnici s pridruženim bolestima, npr. povišeni krvni tlak, bubrežne i srčane bolesti (5,9).

DIJAGNOZA LIMFEDEMA I DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

U većine bolesnika dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i detaljne osobne i obiteljske anamneze. U limfedemu je pozitivan Stemmerov znak: pincetom se stisne koža na gornjoj strani drugog nožnog prsta, pri čemu se pojavi ravnina ili mala rupica. Važno je isključiti postojanje maligne bolesti kao mogućeg uzroka, duboke venske tromboze i akutnog infekta, te utvrditi postojanje pridruženih bolesti. Potrebno je učiniti

kompletnu krvnu sliku (KKS), ureju, elektrolite, sedimentaciju eritrocita (SE) ili C-reaktivni protein (CRP), glukozu (GUK), hemoglobin, asparat amino transferazu (AST), alanin aminotransferazu (ALT), gama-glutamil transpeptidazu (GGT), ukupne proteine u serumu i albumine, tireotropin (TSH), tiroksin (T4), trijodtirozin (T3) (1-3,5,7-9).

U slučaju postojanja malog limfedema, a izraženi su subjektivni znaci (osjećaj težine, zategnutosti, utrnulosti, ukočenosti i bol), kada su koža i potkožno tkivo tvrda na opip, u sumnji na miješanu etiologiju (flebolimfedem), te zbog prognoze i planiranog kirurškog zahvata, potrebno je planirati dodatne dijagnostičke postupke (1-2,5,9).

Limfoscintigrafija omogućuje prikaz abnormalnosti limfe. Limfoangiografija prikazuje mrežu limfnih žila i limfnih čvorova, a nedostatak joj je da nije standardizirana (1,2).

Magnetska rezonancija (MRI) omogućava precizne anatomske informacije: kod edema je prisutan karakterističan izgled saća, smješten epifascijalno. Ovom tehnikom mogu se prikazati povećana limfna stabla i vodovi, te intraabdominalni tumori kao uzrok limfne opstrukcije. Primjenom kompjuterizirane tomografije (CT) i ultrazvuka (US) može se odrediti kvaliteta tkiva i mjerenje edema mekog tkiva. Ultrazvuk (US) korisna je metoda u otkrivanju odraslih crva u skrotumu kod filarijaze (2,13).

Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) ili orbitonička apsorpcijometrija koristi se kod određivanja kemijskog sastava edema, te se može procijeniti udio vode i masti (1).

Za procjenu i praćenje učinka terapije limfedema obavezno je pri prvom posjetu bolesnika, te kod svakog sljedećeg posjeta izmjeriti opseg ekstremiteta centimetrom (*circumferencial limb measurements*) na točno određenim točkama. Potrebno je mjeriti na istim mjestima i na zdravom ekstremitetu. Iz dobivenih vrijednosti može se izračunati volumen ekstremiteta. Zlatni standard za izračunavanje volumena ekstremiteta je "*water displacement metoda*". Svako povećanje volumena ekstremiteta za više od 10 %, ili razlika >2 cm (mjerenje opsega ekstremiteta centimetrom), odnosno razlika od 200 mL (metoda *water displacement*) smatra se edemom. Perimetar koristi infracrvene zrake za mjerenje vanjskih linija ekstremiteta, iz čega se može izračunati volumen, osim za stopalo i šaku. Bioimpedanca se koristi za određivanje izvanstanične tekućine u ranoj fazi limfedema (5,13-14). Tonometar mjeri otpor tkiva na pritisak te pomaže u određivanju stadija limfedema. S napredovanjem limfu bogatu proteinima zamjenjuje vezivno tkivo. Na opip koža je tvrda, na elevaciju ekstremiteta ne dolazi do smanjenja edema, a sama fibroza može dovesti do smanjenja opsega ekstremiteta (15,16).

TERAPIJA

Terapija limfedema dijeli se na konzervativne metode liječenja i kirurške metode u izoliranim slučajevima u kojima konzervativna terapija nije postigla učinak. Pristup terapiji treba biti individualan, ovisno o uzroku i stadiju limfedema, dobi bolesnika i pridruženim bolestima. Ciljevi terapije su smanjenje edema, zaustavljanje daljeg razvoja edema i sprječavanje pojave komplikacija.

Kombinirana fizikalna terapija (*Combined physical therapy* - CPT), poznata i kao "*Complex Decongestion Therapy*" - CDT) se najduže primjenjuje, postoje najveća iskustva, te se može primijeniti u odraslih i u djece. Sadržavaju dvije faze:

Prva faza obuhvaća njegu kože, laganu ručnu masažu, vježbe (pokreti dijela tijela i vježbe disanja), i primjenu kratkoelastičnih zavoja u više slojeva (tzv. set zavoja za limfedem). Kada se postigne smanjenje edema prelazi se na fazu održavanja.

Druga faza ima za cilj očuvanje i optimizaciju postignutog smanjenja edema, nastavlja se primjenom kompresivne čarape ili dugoeleastičnih zavoja. Odabir stupnja kompresije i vrste tkanja ovise o početnom limfedemu, dobi bolesnika i zahvaćenom ekstremitetu.

Za provođenje kombinirane fizikalne terapije (CPT) neophodno je da su zadovoljeni neki preduvjeti: postojanje liječnika, med. sestre i fizioterapeuta koji je obučan za liječenje bolesnika s limfedemom, priznavanje troškova liječenja od osiguravajuće kuće (HZZO) i dostupnost kvalitetnih ortopedskih pomagala. Kombinirana fizikalna terapija je doživotna terapija, te je za postizanje terapijskog uspjeha potrebna što ranije prepoznavanje limfedema, što ranije započinjanje terapije i kontinuirano poticanje bolesnika i njegove okoline na suradnju (2-13,17).

5,6 benzo-[alfa]-pirone (kumarin) hidrolizira tkivne proteine i potiče njihovu apsorpciju, ali još nije određene doza koja je učinkovita. Primjena benzopirona *per os* u visokim dozama povezana je s toksičnim oštećenjem jetre (2, 18).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Postaviti točnu dijagnozu limfedema važno je radi predviđanja prognoze i planiranja terapije koja se može značajno razlikovati u drugim stanjima povezanim s razvojem edeme ekstremiteta ili drugog dijela tijela. U nekim stanjima terapija može biti potencijalno opasna, npr. infantilni hemangiom ako se zamijeni limfedemom. U djece limfedem treba razlikovati od drugih tipova vaskularnih anomalija. U odraslih od sistemskih bolesti, npr. srčanih, bubrežnih, jetrenih i reumatskih bolesti. U djece i odraslih važno je razlikovati limfedem od lipedema (19). Pojava lipedema je simetrična, edem prestaje u visini skočnog i ručnog zgloba, vidljivi su he-

matomi, negativan je Stemmerov znak, izražen je osjet boli. Lipedem se javlja u obitelji, a na MRI se prikazuje supkutano masno tkivo (5).

ZAKLJUČAK

Limfedem je kronična progresivna bolest koja ako se rano ne prepozna i pravodobno ne započne liječenje može dovesti do razvoja radne nesposobnosti, socijalne izoliranosti, smanjenja kvalitete života i značajnih troškova liječenja. Važno je upoznati bolesnike s rizičnim faktorima i prvim znacima limfedema. Potrebno je poticati liječnike, medicinske sestre i fizioterapeute na prepoznavanje ranih znakova razvoja limfedema, te ukazati na važnost ranog započinjanja i provođenja terapije.

LITERATURA

1. Caban ME. Trends in the evaluation of lymphoedema. *Lymphology* 2002; 35: 28-38.
2. International Society of Lymphology Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphoedema. *Lymphology* 2003; 36: 84-91.
3. Planinšek Ručigaj T, Tlaker Žunter V, Miljković J. Naša iskustva s kompresijskom terapijom limfedema. *Acta Med Croatica* 2010; 64 :167-73.
4. Haspe GF, Nitti MD, Mehrara BJ. Pathophysiology of Lymphedema. U: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, ur. *Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment*. Switzerland: Springer, 2015, 9-18.
5. Lymphoedema Framework Secretariat. International consensus U: Best Practice for the Management of Lymphoedema. London: MEP Ltd, 2006, 1-14.
6. Vignes S. Complex Decongestive Therapy. U: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, ur. *Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment*. Switzerland: Springer, 2015, 227-35.
7. Maclellan RA. The Lymphatic System. U: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, ur. *Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment*. Switzerland: Springer, 2015, 3-7.
8. Zuther JE. Understanding lymphedema pathophysiology and treatment. *Natural Health News letter* [elektronički časopis na internetu] 1999; [5 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi. <http://www.naturalhealthweb.com/articles/Zuther.html>
9. Lee BB, Bergan J, Rockson SG., ur. *Lymphedema. A Concise Compendium of Theory and Practice*. London. Springer, 2011.
10. Greene AK. Primary Lymphedema. U: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, ur. *Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment*. Switzerland: Springer, 2015, 59-77.
11. Szuba A, Rockson SG. Lymphoedema: classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med* 1998; 3: 145-56.

12. Slavin SA. Secondary Lymphedema. U: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, ur. Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Switzerland: Springer, 2015, 79-95.
13. Gerber LH. A review of measure of lymphoedema. Cancer 1998; 83 (Supl. American 12): 2803-4.
14. Armen JM, Ridner SH. Measurement Techniques in Assessment of Lymphedema. Lymph 2006; 18: 1-4.
15. Pallotta O, McEwen M, Tilley S, Wonders T, Waters M, Piller N. A new way to assess superficial changes to lymphoedema. J Lymphoedema 2011; 6: 34-41.
16. Mirnajafi A, Moseley A, Piller N. A New Technique for Measuring Skin Changes of Patients with Chronic Postmastectomy Lymphedema. Lymphatic Res Biol 2004; 2: 82-5.
17. Cohen SR, Payne DK, Tunkel RS. Lymphedema: strategies for management. Cancer 2001; 92 (Supl. 4): 980-7.
18. Chang TS, Gan JL, Fu KD, Huang WY. The use of 5,6 benzo-[alpha]-pyrone (coumarin) and heating by microwaves in the treatment of chronic lymphoedema of the legs. Lymphology 1996; 29: 106-11.
19. Greene AK. Differential Diagnosis of Lymphedema. U: Greene AK, Slavin SA, Brorson H, ur. Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Switzerland: Springer, 2015, 185-205.

SUMMARY

LYMPHEDEMA IN CLINICAL PRACTICE

S. ŠPOLJAR, V. ČAVKA and A. TVORIĆ

Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia

Lymphedema is a chronic, progressive condition in which there is swelling of the limb/s and/or genitalia, resulting from lymphatic system insufficiency and deranged lymphatic transport. There is abnormal accumulation of interstitial fluid rich in protein, which increases the intercellular plasma oncotic pressure and leads to further accumulation of fluid. It also contains water, blood cells and hyaluronic acid. As lymphedema progresses, it leads to the activation of macrophages and development of chronic inflammation, inducing collagen and adipocyte proliferation. The result is tissue fibrosis and skin changes. Lymphedema can be categorized as either primary or secondary. Primary lymphedema is caused by inborn abnormalities of the lymphatic system. Secondary lymphedema refers to an acquired cause. Physical examination and medical history are still key factors for accurate diagnosis. Assessment of limb volume should be made before, during and after treatment. Combined physical therapy comprises of the lymphedema reduction phase and maintenance phase to stabilize lymphedema. Treatment success depends on the stage and cause of lymphedema. It requires long-term treatment.

KEY WORDS: lymphedema, primary, secondary, combined physical therapy