

LIMFEDEM-DISTIHIJAZNI SINDROM – PRIKAZ BOLESNIKA

LYMPHEDEMA-DISTICHIASIS SYNDROME – A CASE REPORT

**Domagoj Marković¹, Nikola Crnčević¹, Dijana Perković²,
Bernarda Lozić³, Dušanka Martinović Kaliterna²**

¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Split, Hrvatska

²Zavod za reumatologiju i imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Hrvatska

³Klinika za pedijatriju, KBC Split, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Domagoj Marković, dr. med.

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Split

Spinčićeva 1

21000 Split

Hrvatska

Mob.: +385 (0)91 187 1771

E-mail: markovic.domagoj@gmail.com

Primljeno/Received: 28. 4. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 8. 11. 2017.

SAŽETAK

Limfedem-distihijazni sindrom rijedak je nasljedni oblik limfedema koji se obično počinje klinički manifestirati u kasnom pubertetu. Obilježen je asimetričnim limfedemom donjih ekstremiteta i dvostrukim redom trepavica koje se najčešće nalaze u lateralnom dijelu vjeđe. U radu prikazujemo četrdesetčetverogodišnjaka koji se prezentirao limfedemom nogu i hilotoraksom. S obzirom na opisanu kliničku prezentaciju, anamnestičkim podatkom operacije ventrikularnoga septalnog defekta i dvostrukim redom trepavica zadovoljeni su kriteriji limfedem-distihijaznog sindroma. Liječenje limfedema simptomatsko je, a uključuje elastične čarape i masažu čime se usporava njegova progresija.

KLJUČNE RIJEČI: Limfedem – dijagnoza, genetika; Trepavice – anomalije; Donji ekstremiteti – patologija; Fox transkripcijski čimbenici – genetika; Ventrikularni defekt septuma; Sindrom

ABSTRACT

Lymphedema-distichiasis is a rare form of hereditary lymphedema which usually begins to manifest clinically in the late teens. It is marked with asymmetrical lymphedema of the lower limbs and a double row of eyelashes that is usually located at the lateral part of the eyelid. We are describing a 44-year-old patient that presented with lymphedema of the legs and chylothorax. With such a presentation, a history of ventricular septal defect surgery, and double row of eyelashes he fulfills the criteria for lymphedema-distichiasis syndrome. Treatment of lymphedema is symptomatic and includes elastic socks and massage, which slow down its progression.

KEYWORDS: Lymphedema – diagnosis, genetics; Eyelashes – abnormalities; Lower extremity – pathology; Fork-head transcription factors – genetics; Heart septal defects, ventricular; Syndrome

Uvod

Nasljedni oblik limfedema rijedak je poremećaj čija je incidencija 1:6000 (1). Opisano je više oblika ovog poremećaja, a najpoznatiji su kongenitalni nasljedni

limfedem, nasljedni oblik limfedema tipa I, limfedem prekoks i tarda. Jedan od nasljednih oblika limfedema rijetko je opisan limfedem-distihijazni sindrom, koji se najčešće klinički počinje manifestirati u kasnom pubertetu. Obilježen je asimetričnim limfedemom donjih

udova i dvostrukim redom trepavica koje se najčešće nalaze u lateralnom dijelu vjeđe. U literaturi je opisano da se sindrom može klinički manifestirati u nekoliko uzastopnih generacija iste obitelji (2, 3, 4). Povezanost limfedema donjih udova s prisutnošću dvostrukog reda trepavica prvi je put opisana 1899. godine (5). Genetičkim istraživanjem u ovih bolesnika otkrivena je mutacija gena FOXC2 (6). Mutacija u genu FOXC2 jedna je od onih za koje je dokazano da uzrokuju nasljedni limfedem-distihijazni poremećaj, ali mogu uzrokovati abnormalnosti i drugih organa jer imaju ključnu ulogu u razvoju mezenhimalnih stanica (7). Neki bolesnici (oko 6,8%) s ovim sindromom imaju prirođene srčane grješke od kojih je najčešća Fallotova tetralogija, a ventrikularni septalni defekt pojavljuje se u oko 1,4% bolesnika (6). Iako je uzrok primarnog limfedema obično hipoplazija ili aplazija limfnog sustava, u bolesnika s limfedem-distihijazom nalazi se povećan broj disfunkcionalnih limfnih žila i limfnih čvorova (8).

Cilj je ovog rada prikazati bolesnika s rijetkim oblikom nasljednog limfedema.

Prikaz bolesnika

Prikazujemo 44-godišnjeg bolesnika s neupadljivom obiteljskom anamnezom, koji je u više navrata liječen zbog limfedema nogu i hilotoraksa. Bolesnik je iz druge uredne trudnoće i drugog porođaja. U petoj godini života operiran mu je ventrikularni septalni defekt (VSD). Operacija je protekla bez komplikacija s urednim poslijeoperativnim oporavkom. Godine 1980. operiran je zbog lijevostrane hidrocele, a godinu dana poslije zbog desnostrane ingvinalne hernije. Od 1996. god. obrađuje se zbog limfedema lijeve noge. Tada mu je učinjena fleboscintigrafija koja nije pokazala patološke promjene u području dubokih vena lijeve noge, odnosno lijeve strane zdjelice. Limfoscintigrafijom se dobio nešto slabiji prikaz limfnih čvorova zdjelice, ali bez znakova redukcije limforetikularne strukture. Pasaža radiokoloida bila je obostrano usporena, posebice u lijevoj potkoljenici gdje je zabilježen limfni zastoj te preporučena kontrolna scintigrafija za tri mjeseca. Na toj limfoscintigrafiji koja je učinjena nakon godinu dana opisane su iste promjene kao i na prethodnoj. Od 1996. do 2016. godine bolesnik je redovito odlazio na limfnu drenažu i masaže. U tom je periodu u više navrata liječen na Infektologiji zbog erizipela lijeve potkoljenice. Početkom prosinca 2016. godine ponovo je liječen zbog erizipela lijeve potkoljenice. Nakon toga je hospitaliziran u drugoj ustanovi zbog dispneje te nepodnošenja napora prilikom uspinjanja uza stube. Pri prijemu bio je afebrilan, a kliničkim pregledom utvrđen je limfedem obiju nogu, izraženije lijeve noge s palpabilnim arterijskim pulzacijama. U nalazima se bilježe blaga leukocitoza (10,99 x

10E9/L) s granulocitozom (9,54 x 10E9/L) uz uredne vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP). Utvrđene su snižene vrijednosti imunoglobulina G [(IgG) 3,59 g/L]. Radiogram prsišta (Rtg) pokazao je pleuralni izljev desno bazalno, što je potvrđeno ultrazvukom pleure. Napravljena je pleuralna punkcija desno te je dobiveno 15 mL mliječnobijele, guste, zamućene tekućine u smislu hilotoraksa. Analizom punktata dobivene su ove vrijednosti: alfa-amilaza 52 U/L, laktat dehidrogenaza (LDH) 47 U/L, glukoza 5,65 mmol/L, proteini 24 g/L, alkalni pH. Također, na kompjutoriziranoj tomografiji (CT) toraksa prikazana je veća količina izljeva u desnom prsištu, koja ispunjava oko dvije trećine desnog prsišta te umjereni izljev u lijevom prsištu do oko 3 cm uz potisnuće medijastinuma na lijevu stranu. CT trbuha pokazao je povećani lijevi bubreg uz prošireni kanalni sustav lijevo, ali bez jasno vidljiva razloga za dilataciju. U području male zdjelice viđena je manja količina slobodne tekućine, a u supkutanome masnom tkivu u abdomenu i zdjelici difuzni edem. Iste promjene bile su vidljive u području lijeve ingvinalne i femoralne regije. Obojenim doplerom vena donjih ekstremiteta isključena je duboka venska tromboza. Zbog sniženih vrijednosti IgG-a bolesnik je hospitaliziran na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkoga bolničkog centra Split. U kliničkoj slici dominira limfedem obiju nogu uz izraženiji otok lijeve noge radi čega je potrebna prilagodba veličine cipela (slike 1. i 2.). Početnom biokemijskom analizom krvi dobivena je snižena razina albumina (30 g/L) i alkalne fosfataze (46 U/L) uz uredne ostale vrijednosti. Rendgenogram potkoljenica, koljena i stopala ne opisuje koštane promjene. Ponovljena je punkcija pleuralnog izljeva, a analiza punktata odgovara hilotoraksu – mliječan izgled, specifična težina 1020 kg/L, albumini 14 g/L te LDH u serumu 130 U/L, a LDH u izljevu 41 U/L (granične vrijednosti za transudat jesu < 2/3 vrijednosti LDH iz seruma). Uz to su nađeni brojni fagociti, nešto eritrocita, limfocita i neutrofila, dok je kultura uzorka bila sterilna. Analizom serumskih hormona utvrđeni su povišeni folikularni stimulirajući hormon (FSH) 23,66 IU/L, globulin koji veže spolne hormone (SHBG) 92,72 nmol/L, slobodni testosteron 1,04%, kortizol 647,6 nmol/L, a snižene razine enzima koji konvertira angiotenzin (ACE) 2 U/L i IgG-a 3,64 g/L, albumina 27 g/L te ukupnih proteina 48 g/L. Imunološki parametri bili su uredni. Snižene vrijednosti navedenih laboratorijskih rezultata mogu se obrazložiti sekundarnim promjenama nastalima zbog gubitka albumina i ukupnih proteina u treći prostor. Zbog karakterističnog habitusa konzultiran je medicinski genetičar. Citogenetička analiza periferne krvi pokazala je uredan muški kariotip 46,XY. Daljnjim fizikalnim pregledom ustanovljeno je da bolesnik ima dvostruki red trepavica koji se najbolje vidi na lateralnom dijelu desne vjeđe (slika 3). Na



SLIKA 1. Limfedem nogu
FIGURE 1 *Lymphedema of legs*



SLIKA 2. Limfedem stopala
FIGURE 2 *Lymphedema of feet*

temelju kliničke slike koja uključuje limfedem nogu, lice bez dismorfije i postojanje dvostrukog reda trepavica na lateralnom dijelu desne vjeđe te anamnestičkog podatka o operaciji ventrikularnoga septalnog defekta postavljena je sumnja na limfedem-distihijazni sindrom. U dogovoru s medicinskim genetičarem nismo se odlučili za genetičku analizu kojom bi se definitivno potvrdio navedeni sindrom. Naime, prema mišljenju



SLIKA 3. Dupli red trepavica
FIGURE 3 *Double row of eyelashes*

genetičara, genetička analiza ne bi utjecala na terapijski postupak.

Zaključak

Limfedem-distihijazni sindrom jedan je od genskih nasljednih oblika limfedema gdje se klinička manifestacija bolesti prezentira u različitoj dobi, a obično s početkom razvoja u pubertetu. Kod muškaraca se klinička slika najčešće prezentira prije nego kod žena, a kod svih zahvaćenih trebala bi se prezentirati do četrdesete godine kao što je bilo i u slučaju našeg pacijenta. Nažalost, ne postoji specifično liječenje poremećaja. U literaturi je opisana konzervativna metoda za liječenje distihijaze vjeđe s lubrikacijom ili epilacijom, a konačno su rješenje krioterapija, rezanje vjeđe ili elektroliza (9). Limfedem ne može biti izliječen, ali se njegova progresija može usporiti i zaustaviti odgovarajućim elastičnim čarapama i masažama. Kirurško je liječenje indicirano ako postoje ptoza ili simptomatska spinalna cista (10).

Bolesnik je prikazan kako bi se podsjetilo da se genske nasljedne bolesti mogu manifestirati i u odrasloj životnoj dobi te da ih tijekom kliničke obrade ne treba isključiti samo zbog dobi bolesnika.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. NORD (National Organization for Rare Disorders). Hereditary Lymphedema. Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-lymphedema/>. Pristupljeno: 1. 4. 2017.
2. Yildirim-Toruner C, Subramanian K, El Manjra L i sur. A novel frameshift mutation of FOXC2 gene in a family with hereditary

- lymphedema-distichiasis syndrome associated with renal disease and diabetes mellitus. *Am J Med Genet.* 2004;131(3): 281–6.
3. Kumar S, Carver C, McCall S i sur.; Lymphoedema Consortium. A family with lymphoedema-distichiasis where identical twins have a discordant phenotype. (Letter) *Clin Genet.* 2007;71:285–7.
 4. Mellor RH, Brice G, Stanton AWB i sur. Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. *Circulation.* 2007;115:1912–20.
 5. Kuhnt H. Ueber distichiasis (congenital) vera. *Ztschr Augenhkd.* 1899;2:46.
 6. Brice G, Mansour S, Bell R i sur. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet.* 2002;39:478–83.
 7. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP i sur. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1382–8.
 8. Dale RF. Primary lymphoedema when found with distichiasis is of the type defined as bilateral hyperplasia by lymphography. *J Med Genet.* 1987;24:170–1.
 9. Marques NS, Miranda A, Barros S i sur. Lymphedema-distichiasis syndrome. *BMJ Case Rep.* 2016 Sij 11;2016. pii: bcr2015213651. DOI:10.1136/bcr-2015-213651.
 10. Mansour S, Brice GW, Jeffery S i sur. Lymphedema-distichiasis syndrome. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (ur.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018; 2005 Ožu 29. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1457/>. Pristupljeno: 1. 4. 2017.



www.reumatologija.org
www.reumatizam.hlz.hr