



Kongenitalne intestinalne limfangiektazije

Congenital intestinal lymphangiectasia

Dušan Dj. Popović*, Milan Špuran*, Tamara Alempijević*, Miodrag Krstić*,
Srdjan Djuranović*, Nada Kovačević*, Svetozar Damjanović†, Marjan Micev‡

Klinički centar Srbije, *Klinika za gastroenterologiju, †Institut za endokrinologiju, dijabetes
i bolesti metabolizma, ‡Klinika za abdominalnu hirurgiju, Služba za patohistologiju, Beograd,
Srbija

Apstrakt

Uvod. Kongenitalne crevne limfangiektazije su oboljenje iz grupe enteropatija sa gubitkom proteina. Karakterišu se proširenjem limfnih sudova u zidu i mezenterijumu tankog creva. Klinički se manifestuju malapsorpcijom, malnutricijom, steatorejom, edemima i izlivima. Terapija uključuje dijetu i primenu lekova. **Prikaz bolesnika.** Muškarac, star 19 godina, primljen je zbog oticanja trbuha, proliva, malaksalosti i zamaranja. Fizikalni pregled ukazao je na zastoj u rastu i razvoju, ascites i limfedem leve podlaktice i šake. Laboratorijske analize pokazale su hiposideremijsku anemiju, limfopeniju, malapsorpciju, pozitivan zapaljenski sindrom i urinarnu infekciju. Dijagnostičkim procedurama dokazano je prisustvo limfangiektazija u celom tankom crevu. Bolesnik je lečen dijetom, somatotropinom i suportivnom terapijom. Primenjena terapija dovela je do značajnog kliničkog i laboratorijskog poboljšanja. **Zaključak.** Kongenitalne limfangiektazije su retko oboljenje koje se, uglavnom, dijagnostikuju u dečijem uzrastu. One mogu biti uzrok brojnih komplikacija koje se sprečavaju ranom dijagnostikom i primenom adekvatnog lečenja.

Ključne reči:

crevo, tanko, bolesti; limfangiektazija, intestinalna; anomalije; dijagnoza, diferencijalna; lečenje lekovima.

Abstract

Background. Congenital intestinal lymphangiectasia is a disease which leads to protein losing enteropathy. Tortuous, dilated lymphatic vessels in the intestinal wall and mesenterium are typical features of the disease. Clinical manifestations include malabsorption, diarrhea, steatorrhea, edema and effusions. Specific diet and medication are required for disease control. **Case report.** A 19-year old male patient was hospitalized due to diarrhea, abdominal swelling, weariness and fatigue. Physical examination revealed growth impairment, ascites, and lymphedema of the right hand and forearm. Laboratory assessment indicated iron deficiency anaemia, lymphopenia, malabsorption, inflammatory syndrome, and urinary infection. Enteroscopy and video capsule endoscopy demonstrated dilated lymphatic vessels in the small intestine. The diagnosis was confirmed by intestinal biopsy. The patient was put on high-protein diet containing medium-chain fatty acids, somatotropin and supportive therapy. **Conclusion.** Congenital intestinal lymphangiectasia is a rare disease, usually diagnosed in childhood. Early recognition of the disease and adequate treatment can prevent development of various complications.

Key words:

ileal diseases; lymphangiectasis, intestinal; congenital abnormalities; diagnosis, differential; drug therapy.

Uvod

Intestinalne limfangiektazije (IL) su retko oboljenje koje su prvi opisali Waldmann i sar. ¹ 1961. godine. Karakterišu se dilatacijom limfnih sudova u zidu i mezenterijumu tankog creva i sledstvenim gubitkom proteina, lipida i limfocita ². U odnosu na etiologiju mogu biti primarne i sekundarne. Primarne su kongenitalne, dok se sekundarne javljaju kao posledica opstrukcije limfotoka, usled nekog drugog oboljenja (konstriktivni perikarditis, retroperitonealni tumori, hronični pankreatitis, tuberkuloza i sl) ^{3,4}. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike enteropatije sa gubitkom proteina

i karakterističnog endoskopskog i patohistološkog nalaza. U terapiji se primenjuju dijeta siromašna mastima, uz unos triglicerida srednje teškog lanca, (*medium chain triglycerides* – MCT) oktreetid, antiplazminska i suportivna terapija.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 19 godina, primljen je na bolničko lečenje zbog oticanja trbuha, otoka leve šake i podlaktice, stolice koja je na masnu hranu postajala tečna i svetlija, malaksalosti i lakog zamaranja. Imao je tegobe već 16 godina, ali su se intenzivirale mesec dana pre prijema. Inače, bolesnik se od

treće godine života lečio od kongenitalnih limfangiektazija i otoka leve podlaktice i šake. Lečen je dijeteom koju je neredovno primenjivao, diureticima, evakuacionim punkcijama i povremeno kortikosteroidima. U više navrata bio je hospitalizovan zbog pogoršanja osnovne bolesti. U ličnoj anamnezi naveo je operaciju ingvinalne hernije u 8. godini. Negirao je bolesti od značaja za hereditet. Na fizikalnom pregledu konstatovan je niski rast, pothranjenost (visina 155 cm, telesna masa 47,2 kg), i zapremina testisa 8–10 mL, bledilo kože, redukovana aksilarna i pubična kosmatost. Fizikalni nalaz na plućima ukazao je na perkutornu tmulost i oslabljen disajni šum pri bazama, bilateralno. Abdomen je bio sa jasnim znacima slobodne tečnosti u trbušnoj duplji, a jetra i slezina nedostupne palpaciji. Ustanovljen je limfedem leve šake i podlaktice. Laboratorijski je ustanovljen pozitivan zapaljenski sindrom, hipohromna mikrocitna anemija, limfopenija, trombocitoza, hipoproteinemija, hipoalbuminemija i povišena aktivnost alkalne fosfataze u serumu. Elektroforezom proteina seruma detektovana je snižena albuminska i povišene $\alpha 1$ i $\alpha 2$ globulinske frakcije. Urinokulturom izolovane su *Klebsiella* i *Enterobacter* spp. Stolica je bila pozitivna na svarena mišićna vlakna, masti i skrob. Nalaz krvi na mikrofilarije bio je negativan. Ultrasonografski verifikovana je velika količina slobodne tečnosti u trbuhu, uz normalan nalaz na parenhimatoznim organima. Paracentezom dobijen je hillozan ascites sa proteinima 17 g/L, albuminima 9 g/L, (serum-ascites albuminski gradijent 11), holesterolom $< 1,16$ mmol/L i trigliceridima 2,85 mmol/L. Enteroskopijom u duodenumu i na eksplorisanom delu jejunuma, uočene su beličaste limfangiektazije koje su biopitirane. Endoskopska video kapsula ukazala je na prisustvo limfangiektazija u čitavom tankom crevu (slika 1), a na nekoliko mesta uočene su nekrvareće angio-

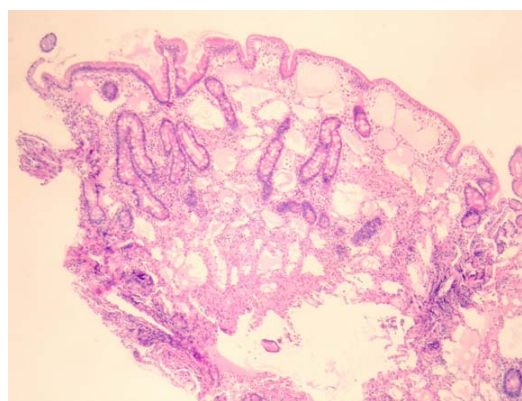


Sl. 1 – Endoskopska video kapsula prikazuje difuzne limfangiektazije tankog creva

displazije (slika 2). Patohistološki je potvrđena dijagnoza limfangiektazija. Detektovana je izražena i iregularna dilatacija limfatika, kao i skraćenje i distorzija vilusa i redukcija kripti (slika 3). Kolonoskopski, u cekumu, ascendensu i transverzumu videne su manje limfangiektazije, kao i loptasta prominencija, promera oko 2 cm, glatke, intaktne površine,



Sl. 2 – Endoskopska video kapsula prikazuje nekrvareću angiodisplaziju tankog creva i difuzne limfangiektazije

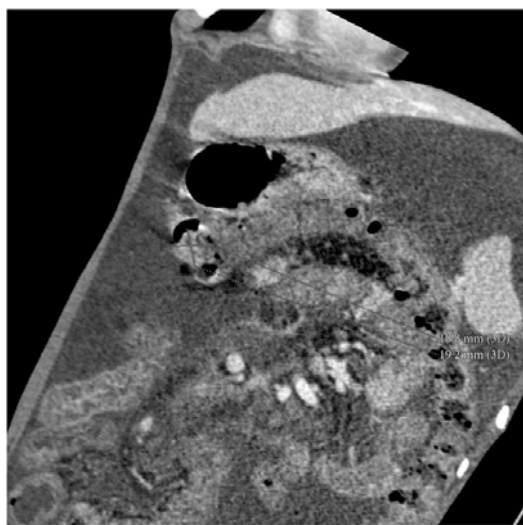


Sl. 3 – Patohistološki nalaz ukazuje na izraženu i iregularnu dilataciju limfatika, skraćenje i distorziju vilusa i redukciju kripti

mekše konzistencije u transverzalnemu kolonu, koja nije biopitirana (slika 4). Multislajnsni skener abdomena ukazao je na tumorsku formaciju u desnom delu transverzuma, promera $18,8 \times 19,2$ mm, koja je širokom bazom bila vezana za zid, hipervaskularizovana, zadržavala je kontrast u odgođenim skenovima, a odgovarala je limfangiomu (slika 5). Vijuge tankog creva bile su značajno zadebljalog zida (10 mm), sa prisutnim jezercima kontrasta u odloženoj fazi koji su odgovarali depoima limfe. Zbog zastoja u rastu i hipogonadizma urađene su hormonske analize koje su bile u referentnom opsegu, izuzev sniženog IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) – 79 ng/mL i IGF-BP3 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*) – 2 540 ng/mL. Testosteron bio je na donjoj granici referentnog intervala. Uporedni snimak obe šake ukazao je na nezatvorene epifizne pukotine uz levi karpus koji je bio neformiran. Koštana zrelost bila je ispod životnog doba. Nalaz ciljane radiografije turskog sedla bio je uredan. Bolesnik je lečen dijeteom siromašnom mastima, sa unosom MCT i proteina (1,5 g/kg). Ordinirani su diuretici, antibiotici (ciprofloksacin), urađene su evakuacione abdominalne punkcije. Izvršena je supstitucija hormonom rasta (somatotropin) u dozi od 0,8 mg/dan sc. Supstituisani su liposolubilni vitamini, gvožđe i albumini. Na kontrolnom pregledu, nakon šest me-



Sl. 4 – Kolonoskopski prikazana loptasta submukozna lezija (limfangiom) u transverzalnemu kolonu



Sl. 5 – Multislajnsni skener abdomena ukazuje na limfangiom u transverzumu, promera 18,8 × 19,2 mm, koji je širokom bazom vezan za zid, hipervaskularizovan i zadržava kontrast i u odgođenim skenovima

seci bolesnik se subjektivno bolje osećao, porastao je ukupno 6 cm, korigovane su mu anemija, hipoproteinemija i hipoalbuminemija, redukovane ascites, ali je limfedem leve ruke i dalje perzistirao.

Diskusija

Kongenitalne IL su retko, urođeno oboljenje kod koga je prisutna dilatacija limfnih sudova tankog creva. Dilatacija limfatika može biti lokalizovana na lamini propriju ili zahvatiti submukozu, subserozu i mezenterijum tankog creva. Kod generalizovanih oblika zahvaćeni su svi slojevi⁵. U odnosu na distribuciju mogu biti: segmentalne, multifokalne i difuzne. Kod našeg bolesnika uočen je kongenitalni, difuzni tip limfangiektazija. Prevalencija kongenitalnih IL je nepoznata. Podjednako zahvata muškarce i žene. Najčešće se dijagnostikuje kod dece, pre treće godine života, ali su opisani slučajevi i kod mladih odraslih osoba⁶. Etiologija kongenitalnih IL je nepoznata. Pretpostavlja se da je uzrok mutacija gena involviranih u limfangiogenezu: PROX1 (*prospero-related homeobox-transcriptional factor*) i VEGFR3 (*vascular endothelial growth factor receptor 3*)⁷. Zbog gubitka albumina i smanjenja onkotskog pritiska, u kliničkoj slici dominiraju umereni ili izraženi edemi, koji su najčešće lokalizovani na donjim ekstremitetima, kao i hiloni izlivi (ascites, pleuralne efuzije i dr). Sa IL su udruženi i limfedemi koji mogu zahvatiti donje i gornje ekstremitete². Kod našeg bolesnika bio je prisutan refrakteran limfedem leve podlaktice i šake od rane mladosti. Većina bolesnika ima srednje teške prolive, steatoreju i druge znakove malapsorptivnog sindroma. Kod obolele dece javlja se zastoj u rastu. Laboratorijski su prisutni hipoproteinemija, hipoalbuminemija, hipogamaglobulinemija i limfopenija. Pored povišene koncentracije masti u stolici, povišen je i klirens alfa-1 antitripsina u 24-časovnoj stolici⁸. Enteroskopija sa patohistološkom analizom uzoraka tankog creva predstavlja 'zlatni standard' za dijagnostiku crevnih limfangiektazija. Makroskopski se detektuju beličasta zamućenja sluznice sa elevacijom submukoze i prosijavanjem dilatiranih limfnih kanalića^{9, 10}. Histološki se vidi dilatacija limfnih prostora mukoze i submukoze. Sluznica tankog creva može se vizualizovati i video kapsulom¹⁰⁻¹³. Kod našeg bolesnika dijagnoza je potvrđena enteroskopijom i biopsijom tankog creva, a difuzni karakter promena potvrđen je video kapsulom. Kolonoskopija ima značaja u otkrivanju pratećih promena (limfangiomi kolona) ili uzroka sekundarnih limfangiektazija (Kronova bolest, Wippleova bolest, tuberkuloza creva, sklerodermija creva i dr)⁴. Limfangiografija, ultrasonografija i kompjuterizovana tomografija (KT) imaju veliki značaj u otkrivanju uzroka sekundarnih limfangiektazija, kao i u otkrivanju komplikacija.

U terapiji je najznačajnije pridržavanje odgovarajućeg dijetetskog režima koji se sastoji u restrikciji unosa masti, umesto kojih je dozvoljeno unošenje MCT¹⁴⁻¹⁶. Za razliku od dugolančanih triglicerida, MCT se direktno apsorbuju u portni sistem, te zaobilaze limfatični sistem i time sprečavaju rupturu limfnih kapilara. U više studija opisano je smanjenje intestinalnog gubitka albumina, pod uticajem oktretida, kao splanhičnog vazokonstriktora¹⁷⁻¹⁹. Kod našeg bolesnika primena oktretida nije dolazila u obzir, u ovoj fazi lečenja, zbog zastoja u rastu. Planirano je da se nakon zatvaranja epifiznih pukotina na supstituciju somatotropinom, izvrši supstitucija testosteronom, a tek potom terapija oktretidom. Inače, naš bolesnik je dobro podneo terapiju somatotropinom, nije bilo nikakvih neželjenih efekata. Anti-plazminska terapija, primenom traneksamične kiseline, smanjuje fibrinolizu i permeabilnost limfatika za proteine kod intestinalnih i torakalnih limfangiektazija²⁰. Kod sekundarnih IL primenjuje se operativno ili medikamentno lečenje osnovnog uzroka. Supstitucija rastvorima albumina, liposolubilnim vitaminima i preparatima kalcijuma jeste važna, naročito u težim slučajevima¹⁸.

Iako je kod prikazanog bolesnika bolest dijagnostikovana u detinjstvu, ovo predstavlja klinički značajan prikaz. Iako zakasnela, adekvatna terapija dovela je kako do poboljšanja opšteg stanja, tako i, makar delimičnog, rešavanja ozbiljnih komplikacija (zastoj u rastu i razvoju). Takođe, od značaja je i rezultat eksploracije celog digestivnog tubusa, kojim je verifikovana difuzna distribucija promena koja se u toj meri retko sreće.

Iako je kod prikazanog bolesnika bolest dijagnostikovana u detinjstvu, ovo predstavlja klinički značajan prikaz. Iako zakasnela, adekvatna terapija dovela je kako do poboljšanja opšteg stanja, tako i, makar delimičnog, rešavanja ozbiljnih komplikacija (zastoj u rastu i razvoju). Takođe, od značaja je i rezultat eksploracije celog digestivnog tubusa, kojim je verifikovana difuzna distribucija promena koja se u toj meri retko sreće.

Zaključak

Kongenitalne limfangiektazije su retko oboljenje koje se, uglavnom, dijagnostikuju u dečijem uzrastu. One mogu

biti uzrok brojnih komplikacija koje se sprečavaju ranom dijagnostikom i primenom adekvatnog lečenja.

L I T E R A T U R A

1. *Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS.* The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". *Gastroenterology* 1961; 41: 197–207.
2. *Vardy PA, Leberthal E, Schwachman H.* Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. *Pediatrics* 1975; 55(6): 842–51.
3. *Nelson DL, Blaese RM, Strober W, Bruce R, Waldmann TA.* Constrictive pericarditis, intestinal lymphangiectasia, and reversible immunologic deficiency. *J Pediatr* 1975; 86(4): 548–54.
4. *Rubin DC.* Small intestine: anatomy and structural anomalies. In: *Yamada T*, editor. *Textbook of gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 1999. p. 1578–9.
5. *Fox U, Lucani G.* Disorders of the intestinal mesenteric lymphatic system. *Lymphology* 1993; 26(2): 61–6.
6. *Tift WL, Lloyd JK.* Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child* 1975; 50(4): 269–76.
7. *Hokari R, Kitagawa N, Watanabe C, Komoto S, Kurihara C, Okada Y*, et al. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(7 Pt 2): e88–95.
8. *Heffes Nahmod LA, Litwin N, Guastavino E.* Fecal alpha 1-antitrypsin clearance in protein-losing enteropathies in pediatrics. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1987; 17(2): 97–103. (Spanish)
9. *Lee YT, Sung JJ.* Protein-losing enteropathy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(5): 801–2.
10. *Fang YH, Zhang BL, Wu JG, Chen CX.* A primary intestinal lymphangiectasia patient diagnosed by capsule endoscopy and confirmed at surgery: a case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13(15): 2263–5.
11. *Vignes S, Bellanger J.* Videocapsule endoscopy as a useful tool to diagnose primary intestinal lymphangiectasia. *Rev Med Interne* 2007; 28(3): 173–5. (French)
12. *Rivet C, Lapalus MG, Dumortier J, Le Gall C, Budin C, Bouvier R*, et al. Use of capsule endoscopy in children with primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(4): 649–50.
13. *Chamouard P, Nehme-Schuster H, Simler JM, Finck G, Baumann R, Pasquali JL.* Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. *Dig Liver Dis* 2006; 38(9): 699–703.
14. *Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F.* Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition* 2000; 16(4): 303–4.
15. *Martín CC, García AF, Restrepo JM, Pérez AS.* Successful dietetic therapy in primary intestinal lymphangiectasia and recurrent chylous ascites: a case report. *Nutr Hosp* 2007; 22(6): 723–5. (Spanish)
16. *Koo NH, Lee HJ, Jung JW, Hwan Kim S, Lee KM, Hwang JS.* Primary intestinal lymphangiectasia: a response to medium-chain triglyceride formula. *Acta Paediatr* 2005; 94(7): 982–3.
17. *Kuroiwa G, Takayama T, Sato Y, Takahashi Y, Fujita T, Nobuoka A*, et al. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide. *J Gastroenterol* 2001; 36(2): 129–32.
18. *Ballinger AB, Farthing MJ.* Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(8): 699–702.
19. *Klingenberg RD, Homann N, Ludwig D.* Type I intestinal lymphangiectasia treated successfully with slow-release octreotide. *Dig Dis Sci* 2003; 48(8): 1506–9.
20. *MacLean JE, Coben E, Weinstein M.* Primary intestinal and thoracic lymphangiectasia: a response to antiplasmin therapy. *Pediatrics* 2002; 109(6): 1177–80.

Primljen 5. VI 2009.
Prihvaćen 30. XI 2009.