

SEKUNDÁRNÍ LYMFEDÉM PO ONKOCHIRURGICKÉ TERAPII

MUDr. Martin Wald

Chirurgická klinika UK, 2. LF a FN Motol

V článku je popsána stručná fyziologie lymfatického systému z hlediska jeho drenážně-transportní funkce. Je podán patofyziologický výklad sekundárního lymfedému ve vztahu k chirurgické lymfadenektomii a radioterapii spádových lymfatických uzlin u malignit. Z hlediska léčby je položen důraz na snadno dostupnou farmakoterapii systémově aplikovanými proteázami, která je dnes vedle fyzioterapie považována za kauzální metodu volby.

Klíčová slova: sekundární lymfedém, lymfadenektomie, radioterapie, farmakoterapie.

SECONDARY LYMPHOEDEMA AFTER ONCOSURGICAL THERAPY

A brief description of the lymphatic system physiology is presented with respect to its drainage-transport function. The pathophysiology of secondary lymphoedema caused by surgical lymphadenectomy and radiotherapy of the regional lymphatic nodes in malignant diseases is discussed. An easily available pharmacotherapy, using systemically administered proteinases, is stressed. This treatment in conjunction with physiotherapy is considered as the prime method of choice.

Key words: secondary lymphoedema, lymphadenectomy, radiotherapy, pharmacotherapy.

Úvod

Desítky let byl sekundární lymfedém vytlačován lékařskou veřejností na periferii zájmu. Důvody byly nejméně dva. Jednak nebyla dostatečně propracována jeho diagnostika, zejména časného stadia a pacienti přicházeli již se zastaralými, těžko ovlivnitelnými stadii provázenými fibrózou měkkých tkání postižené oblasti. Druhým důvodem byla neschopnost kauzálně ovlivnit rozvinutý lymfedém medikamentózní terapií. Navíc nebyla dostatečně rozvinutá síť lymfoterapeutů, kteří využívají k ovlivnění lymfedému fyzioterapeutické postupy.

V důsledku zvyšujícího se počtu solidních tumorů stoupá jak počet prováděných chirurgických lymfadenektomií, tak i radioterapie spádových lymfatických uzlin. Tím zákonitě narůstá i počet pacientů s lymfedémy, které již nelze odbyt dříve častým rčením „s tím se musíte naučit žít“ nebo „to je daň za léčbu nádoru“. Mimo to došlo k výraznému rozvoji obou léčebných modalit. Díky zavedení proteolytických enzymů do standardních léčebných schémat doznala kauzální medikamentózní terapie významného posunu a pod dohledem Lymfologické společnosti ČLS JEP došlo k vyškolení mnoha desítek lymfoterapeutů, kteří dnes tvoří v České republice dostupnou síť.

Stručná anatomie a fyziologie lymfatického systému

Lymfatický systém má nezastupitelnou roli v drenáži mezibuněčného prostoru. Jsou jím transportovány z intersticiálních prostor do cévního řečiště bílkoviny, lipidy a cholesterol, vitamíny rozpustné v tucích, některé ionty a steroidní hormony. Mimo tuto drenážně-transportní funkci plní lymfatický systém ještě velmi důležité imunologické funkce.

Lymfatický systém je tvořen lymfatickými kapilárami (sbírají lymfu z prelymfatických intercelulárních štěrbin), z jejichž sítí jsou tvořeny lymfatické kolektory (sběrné cévy), které vstupují resp. vystupují z lymfatických uzlin (vasa afferentia resp. efferentia) a ústí do lymfatických trnků (7). Lymfatické kolektory mají chlopnový systém tvořený obvykle párem chlopní, který brání zpětnému toku lymfy. Vlastní stahy úseků lymfatických kolektorů se podílejí na centripetálním toku lymfy. Tuto funkci i anatomickou jednotku nazýváme *lymfangion*. Mimo to je pohyb lymfy zajišťován

filtračním tlakem a rychlostí tvorby intersticiální tekutiny z krevních kapilár, respiračními pohyby s negativním intratorakálním tlakem i negativním (nasávacím) tlakem velkých žilních kmenů. Svou roli v transportu lymfy hraje i kontrakce kosterních svalů a pulzace tepen v okolí mizních cév (4).

Lymfa je bezbarvá čirá tekutina (řecky lymfa = čistá voda), která vzniká z tkáňového moku. Ten je tvořen jednak filtrací plazmy skrze kapilární stěnu, jednak jako metabolický produkt buněk. Za 24 hodin vznikne tímto způsobem cca 20 litrů intersticiální tekutiny, avšak resorpce do kapilárního řečiště představuje pouze 18 litrů. Zbývajících 2 litry tkáňového moku musí být odvedeny do krevního řečiště lymfatickým systémem spolu s obsaženými proteiny a buněčnými elementy – především lymfocyty a makrofágy. Proteiny proniklé do intersticia jednak filtrací z kapilár, jednak vzniklé vlastním metabolismem buněk mohou totiž být transportovány z tohoto prostoru prakticky pouze lymfatickým systémem. Stejným způsobem jsou transportovány i velké molekuly do velikosti 20 µm (anorganické částice, nádorové buňky apod.).

Definice, etiopatogeneze a patofyziologie

Sekundární lymfedém je vysokoproteinový otok způsobený zmenšenou lymfatickou transportní a proteolytickou kapacitou lymfatického systému v postižené oblasti. Není-li včas a adekvátně léčen, vede k ireverzibilnímu poškození lymfatického systému s následnými komplikacemi typu recidivujících zánětů kůže a podkoží, fibrotizace, indurace tkání atd. Za hlavní příčiny poruchy centripetálního toku lymfy je považován: zánět, chirurgický výkon nebo trauma obecně, záření, nádorová infiltrace nebo paraziti (17).

Lymfedém může vzniknout velmi krátce po chirurgickém zákroku či v průběhu léčby zářením. Častěji se však objevuje i s latencí několika let v důsledku postupného snižování transportní kapacity lymfatického systému v postižené spádové oblasti.

Stázou lymfy dochází k poškození chlopní a endotelu lymfatických cév, zvyšuje se jejich propustnost, zpomaluje se tok lymfy a vznikají lymfatické zátky. Následkem edematózního prosáknutí tkání se stázou bílkovin a fibrinu se množí fibroblasty, dochází k neovaskularizaci, přibývá

i buněk typických pro chronické záněty. Nakonec se zvětšuje počet kolagenních vláken a začíná sklerotizace tkáně. Všechny tyto mechanismy se navzájem potencují a vedou k bludnému kruhu onemocnění (obrázek 1). Výsledkem může být zcela nenápadně se tvořící elefantiáza (obrázek 2).

Poněkud jiná z hlediska patofyziologie lymfatického otoku je situace, kdy transportní kapacita lymfatického systému je normální nebo dokonce zvýšená, ale v důsledku stázy ve venózním řečišti (např. v důsledku trombózy či při pravostranném srdečním selhávání) je zvýšena kapilární filtrace, a tím je zvýšeno i množství vzniklé lymfy (dynamická insuficience lymfatického systému). Protože lymfatický systém není poškozen, lymfedém vymizí po odstranění primární příčiny (8).

Nejčastější lokalizace sekundárního lymfedému

Klinické projevy poruchy lymfatické drenáže vznikají periferně od místa poškození lymfatických cév nebo uzlin. Nejtypičtějšími lokalitami jsou:

- horní končetiny a stěna hrudní v souvislosti s lymfadenektomií a/nebo ozářením axily v rámci léčby nádorů prsu (obrázek 3a, 3b)
- dolní končetiny v souvislosti s pánevní lymfadenektomií a/nebo s ozářením malé pánve v souvislosti s léčbou gynekologických nádorů, nádorů prostaty a konečníku (obrázek 4)
- obličej a krk v souvislosti s blokovými lymfadenektomiemi a/nebo ozářením pro tumory v oblasti hlavy a krku.

Lymfedém však může vzniknout i následkem banálních exstirpací jednotlivých uzlin prováděných z diagnostických důvodů!

Stadia lymfedému

1. stadium – latentní lymfedém: po provedené lymfadenektomii či radioterapii spádových lymfatických uzlin se v různém časovém odstupu začínou objevovat neurčité bolesti, pocit napětí, tlaku nebo tíže v příslušné oblasti – nejčastěji končetině, výraznější únavnost proti druhé straně.

2. stadium – reverzibilní lymfedém: je charakterizován kvalitativně stejnou, ale vystupňovanou symptomatologií a navíc se přidává diskrétní večerní prosáknutí končetiny, které do rána zcela ustoupí.

3. stadium – ireverzibilní lymfedém: tuhý, bledý, špatně stlačitelný edém s objektivním omezením hybnosti příslušné krajiny či končetiny. Kůže je ztlustělá s ložisky hyperkeratózy, podkoží s projevy fibrózy různého stupně.

4. stadium – elefantiáza: je charakterizována monstrózním edémem se zcela fibrotickým podkožím, úplným omezením hybnosti příslušných kloubů (obrázek 2).

Lymfatická píštěl – lymphorrea: může vzniknout při výraznějším či náhle vzniklém přetlaku lymfy v postižené oblasti. Důvodem nejčastěji bývá prudká progresivní uzlinového postižení nádorovým procesem nebo souběžná dekompenzace jiného systému (srdce, ledviny).

Stewart-Treves syndrom: u pacientů s mnohaletým lymfedémem se výjimečně může vyvinout v lymfostatické oblasti lymfangiosarkom, který se klinicky projevuje tmavě fialovými uzlíky uloženými v kůži a podkoží.

Erysipél: může být prvou známkou poruchy transportní kapacity lymfatického systému bez klinických projevů otoku (latentní lymfedém). Recidivující erysipél může být součástí všech stadií lymfedému.

Verrucosis lymphostatica: u chronického lymfedému nejčastěji na prstech dolních končetin mohou vzniknout shluky drobných exofyticky rostoucích bradavičnatých útvarů (obrázek 5).

Diagnóza

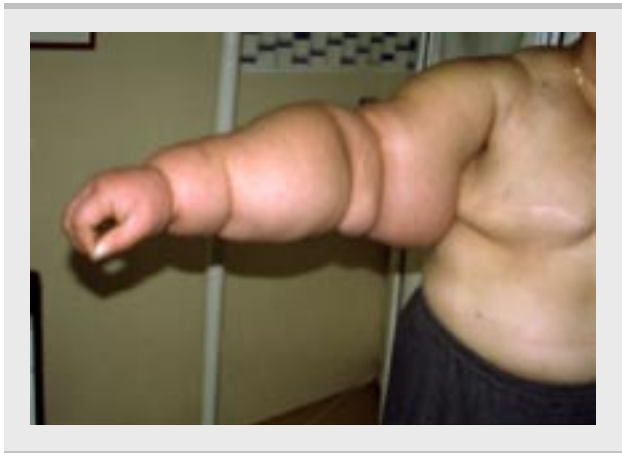
Protože terapie lymfedému a zejména jeho pozdních stadií je velmi svízelná, někdy dokonce nemožná, je třeba klást důraz především na diagnostiku časných stadií – **latentní lymfedém**. V těchto případech, kdy otok není dominujícím příznakem selhávajícího lymfatického systému, má klíčový význam anamnéza; informace o provedené lymfadenektomii v kombinaci s nástupem neurčitých bolestí, pocitu napětí, tlaku, tíže, nebo výrazné únavnosti zejména ve srovnání s kontralaterální stranou nebo recidivující erysipél ve spádové lymfatické oblasti nás musí jednoznačně směřovat k podezření na latentní stadium lymfedému.

V pozdních stadiích nebo u akutních stavů, kdy dominujícím příznakem je otok, stojí v popředí především diferenciální diagnóza mezi postižením lymfatického a žilního systému (hluboká žilní trombóza). V těchto případech je třeba vyšetřit i kardiální a renální systémy, které i při pouhé subkompenzaci mohou lymfatický otok výrazně zhoršovat.

Diferenciálně diagnosticky je však důležitá i opačná situace, tzv. dynamická insuficience lymfatického systému. V takovém případě je transportní kapacita lymfatického systému normální nebo dokonce zvýšená, ale v důsledku stázy ve venózním řečišti (např. v důsledku trombózy či pravostranného srdečního selhávání) je zvýšena kapilární filtrace, a tím je zvýšeno i množství vzniklé lymfy. Protože lymfatický systém není poškozen, lymfedém vymizí po odstranění primární příčiny (4, 12).

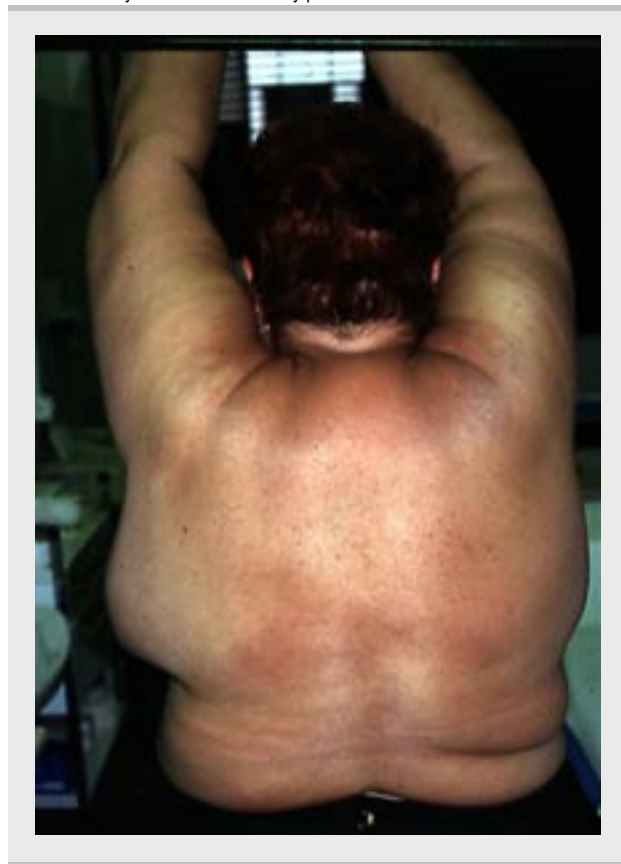
Po důkladném zhodnocení anamnézy a pečlivém fyzikálním vyšetření končetin je v současné době za rozhodující vyšetřovací zobrazovací metodu považována **lymfoscintigrafie** (radionuklidová lymfografie) (obrázek 6) lymfatického systému (10) a ultrasonografie žilního systému. Zcela výjimečně při diferenciálně diagnostických rozpacích je možno využít počítačovou tomografii nebo pozitronovou emisní tomografii. Rtg kontrastní lymfografie je u většiny lymfedémů kontraindikována. Samozřejmostí by při náhlém objevu se lymfedému mělo být komplexní onkologické vyšetření zaměřené na možnou uzlinovou recidivu.

Znovu je však třeba zdůraznit, že prvním předpokladem vytvoření správné diagnózy a zahájení efektivní terapie je znalost problematiky poruch lymfatické drenáže jako příčiny otoků nejen po lymfadenektomiích a radioterapii, ale i po proběhlých zánětech, úrazech nebo po exstirpacích uzlin k diagnostickým účelům.

Obrázek 1. Patofyziologický „bludný kruh“ lymfedému**Obrázek 2.** Elefantiáza – 4. stadium lymfedému**Obrázek 3a.** Lymfedém levé horní končetiny

Léčba

V naší republice je velmi dobře propracován komplexní dekongesční program, který zahrnuje manuální lymfodrenáž, přístrojovou pneumatickou kompresivní terapii, bandážování krátkotažnými elastickými obinadly a

Obrázek 3b. Lymfedém hrudní stěny pod levou axilou**Obrázek 4.** Lymfedém dolních končetin po gynekologické lymfadenektomii a radioterapii

speciální gymnastiku (2). Ne vždy a pro všechny je však tento léčebný postup dosažitelný, neboť vyžaduje dobře vyškolený tým odborníků – lymfoterapeutů. Za optimální lze považovat kombinaci fyzikální terapie s farmakoterapií (6).

Jestliže cílem fyzikální léčby lymfedému je především podpora dosud zachované resorpční schopnosti lymfatického systému, podpora jeho transportní funkce a udržení dosažené redukce objemu pomocí kompresivního bandážování, pak cílem farmakoterapie je rozetnutí bludného patofyziologického kruhu (obrázek 1) a zvýšení transportní kapacity lymfatického systému s následnou redukcí intersticiálně městnající lymfy s vysokým obsahem bílkovin. Toho lze dosáhnout léky, jejichž farmakologickým efektem je:

- proteolýza bílkovinných precipitátů v lymfatických cévách
- proteolýza intersticiálně deponovaných bílkovin
- zlepšení reologických vlastností tekutin
- zvýšení žilního návratu v případě žilní insuficience.

Farmakoterapie lymfedému zejména v posledních letech doznala výrazných změn. Až na výjimky je ústup od symptomatické terapie diuretiky. U již rozvinutých otoků se mohou použít jako podpůrná léčba jednak *mikronizované flavonoidy* (Detralex^R) a extrakt z *Ruscus aculeatus* (Cyclo-3-fort^R) (11). Jejich efekt lze očekávat zejména u lymfedémů dolních končetin, kde je obvykle přítomna i žilní insuficience, kterou lze těmito léky zlepšit.

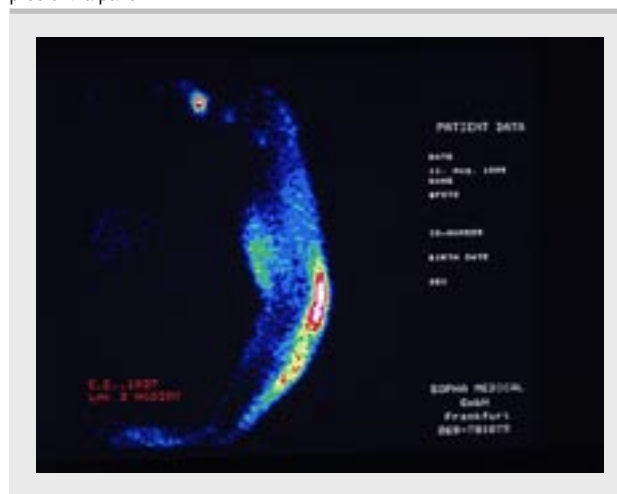
Obrázek 5. Verrucosis lymphostatica



Při pokusech ovlivnit reálnou patofyziologickou podstatu sekundárního lymfedému se zprvu lékaři snažili o proteolýzu ve tkáních deponovaných bílkovin pomocí lokální aplikace proteolytických enzymů injekční formou, mastí nebo pomocí elektroforézy včetně aplikace různých aktivátorů proteináz vyskytujících se přirozeně v organismu.

Zásadní změnu do léčby lymfedému však přinesly teprve *proteolytické enzymy* aplikované perorálně, ale působící systémově, tedy v celém organismu (systémová enzymoterapie) (1, 3, 9, 13, 14, 16) obvykle doplněné rutosidem (Wobenzym^R, Phlogenzym^R) (18). Farmakologické efekty těchto kombinovaných enzymových preparátů zasahují na úrovni téměř všech patofyziologických mechanismů, které vyvolávají a udržují lymfedém (tabulka 1). Tím jsou tyto léky schopny rozetnout circulus vitiosus a normalizovat lymfatickou cirkulaci v postižené oblasti (12). U časných forem lymfedému (1. a 2. stadium), kdy ještě patologické změny na lymfatickém systému mohou být reverzibilní, jsou schopny zcela normalizovat lymfatickou drenáž (15). V případě již plně vyvinutého lymfedému 3. a 4. stadia jsou schopny výrazně zlepšit trofiku indurované a sklerotizované tkáně a umožnit lymfoterapeutovi efektivnější fyzikální léčbu s dlouhodobějším

Obrázek 6. Lymfoscintigrafie – městnání radiofarmaka v měkkých tkáních předloktí a paže



Tabulka 1. Farmakologické účinky proteáz ve vztahu k lymfedému

účinek	vliv na lymfedém
proteolytický + fibrinolytický	vede k lýze lymfatických zátek a k obnovení průchodnosti lymfatických cest, kterými jsou pak snadněji odplaveny produkty proteolýzy extravazálně deponovaného fibrinu a dalších bílkovin
antiedematózní + edémprotektivní	potencovaný rutosidem zlepšuje reologické vlastnosti lymfy a krve a zajišťuje zlepšení transportní kapacity lymfatického systému a mikrocirkulace
aktivace makrofágů, NK buněk a dalších složek imunity	zajišťuje urychlené odklizení produktů proteolýzy a příznivě ovlivňuje chronické zánětlivé procesy v indurované tkáni
analgetický	je vyvolán jednak přímo – peptidolytickým odbouráváním mediátorů bolesti, jednak nepřímo – snížením onkotického tlaku a omezením zánětlivé reakce
reologický	snížení viskozity séra a plazmy, snížení agregace trombocytů a zvýšení flexibility erytrocytů zajišťuje lepší arteriální prokrvení a snazší žilní návrat; v případě postflebotrombotického syndromu zlepšuje terapeutický efekt komplexní farmakoterapie
efekt vehikula	proteinázy zajišťují zvýšené koncentrace antibiotik v krvi i tkáních a tím usnadňují rychlejší vyléčení akutních i chronických infekcí

efektem. Jsou schopny redukovat nebo eliminovat komplikace vyšších stadií lymfedému (lymfatická píštěl, erysipel, mykózy).

Jak vyplývá z patofyziologie sekundárního lymfedému a z farmakologického účinku proteináz, bylo by optimální jejich preventivní podávání. Na podkladě anamnézy, fyzikálního vyšetření, event. lymfoscintigrafie odhadnout riziko poruchy transportní kapacity lymfatického systému a perorálním podáním proteináz perioperačně a v průběhu radioterapie eliminovat v postižené oblasti již prvé kroky bludného kruhu ještě ve stadiu latentního lymfedému.

Literatura

1. Adámek J, Wald M. Systémová enzymoterapie v paliativní léčbě lymfedému u karcinomu prsu. *Praktik* 1993; 73 (2): 61–62.
2. Bechyně M, Bechyňová R. Mízní otok – Lymfedém. *Phlebomedica* 1996.
3. Bechyně M, Tomanová J, Bechyňová R. Wobenzym u onkologických pacientů s lymfedémem. In: Systémová enzymoterapie 1994: 3.
4. Benda K, Bařinka L. Lymfedém končetin. *Avicenum Praha* 1981.
5. Bendová M, Benda K. Dotazník k vyhodnocení psychosociální kondice nemocných s lymfedémem. *Praktik* 1996; 2: 57–65.
6. Džupina A, Morvay P, Džupinová M. Kombinace systémové enzymoterapie a komplexní dekongesční léčby u pacientek s primárním pozánětlivým lymfedémem dolních končetin. *Praktik* 2000; (suppl.): 23–27.
7. Eliška O, Elišková M. Srdce a cévní systém. Systematická topografie a klinická anatomie. *Karolinum* 1995.
8. Földi M, Kubik S. *Lehrbuch der Lymphologie*. Gustav Fischer Verlag, 2. Auflage 1991.
9. Klener P. Protinádorová chemoterapie. *Galén*: 1996: 228.
10. Křížová H, Bechyně M. Přínos lymfoscintigrafie pro diagnostiku lymfedému končetin. *Česko-Slovenská pediatrie* 2001; 3: 116–119.
11. Navrátilová Z. Lymfedém a možnosti jeho terapeutického ovlivnění. *Praktik* 2000; (suppl.): 6–10.
12. Streichhahn P, Inders R. Konventionelle und enzymtherapeutische Massnahmen bei der Behandlung brustkrebsbedingter Armlymphödeme. *Der prakt Arzt* 1991.
13. Švestková S. Wobenzym v léčbě lymfedému po mastektomii. *Praktik* 1999; 8 (2): 62–63.
14. Wald M. Proteázy v léčbě lymfedému. In: Bechyně M, Bechyňová R. Mízní otok – lymfedém. *Phlebomedica* 1996; 294–299.
15. Wald M, Adámek J, Prausová J. Diagnosis of an early (latent) stage of secondary lymphedema of the arm – a necessary condition for its successful treatment. *Proceedings XI International Congress of Senology, Cancun (Mexico), Monduzzi editore* 2000: 13–18.
16. Wald M, Prausová J, Adámek J. Pharmacotherapy of secondary lymphoedema of the arm after exenteration and radiotherapy. *Proceedings XI International Congress of Senology, Cancun (Mexico), Monduzzi editore* 2000: 13–18.
17. Witte CHL, Witte MH, Dumont AE. Pathophysiology of Chronic Edema, Lymphedema, and Fibrosis. In: *Edema*, edited by NC Staub and AE Taylor, Raven Press New York 1984: 521–542.
18. Wobenzym N, Phlogenzym, Mulsal A. Kombinované enzymové preparáty. Informační brožura o systémové enzymoterapii, 1. vydání Praha 1994.

Závěr

Chronické otoky obvykle neohrožují dramaticky vitalitu tkání, zato však svou pozvolnou progresí, nejsou-li léčeny, vedou k omezení až ztrátě funkce a k recidivujícím zánětům postižené oblasti. Nezanedbatelné jsou i estetické deformace. Relativně vysoká úspěšnost komplexní onkochirurgické léčby, jejímž výsledkem je dlouhodobé přežití pacientů, umocňuje požadavek adekvátní péče i o komplikace, které, pokud nejsou léčeny, se mohou pro nemocného stát trvalým psychosociálním handicapem (5).

PORUCHY SEXUÁLNÍ DIFERENCIACE

Lidka Lisá a kol.

Maxdorf 2001, edice Jessenius, 1. vyd., 281 stran, A5, váz., ISBN: 80-85912-15-5, cena: 385 Kč

Sexuální diferenciací je závažný děj, který začíná ihned po oplodnění vajíčka spermií. Poruchy diferenciací pohlaví jsou známy již velmi dlouho. Existuje řada případů, kdy pro určení pohlaví není karyotyp rozhodující, neboť další vývoj jedince je významně ovlivněn jinými faktory. V současné době je známa řada genových mutací, které vedou k nejrůznějším odchylkám utváření zevního i vnitřního pohlavního ústrojí a mnohdy i fenotypu. Kniha dává podrobná vodítka, co je pro určení pohlaví rozhodující a čím se má lékař řídit.

Kniha je určena pediatrům, gynekologům, endokrinologům, urologům, biochemikům.

KONTAKT: Maxdorf, tel. 02 / 44 47 10 37, e-mail: info@maxdorf.cz