

Pregledni članek / Review article

## LIMFANGIOMI

## LYMPHANGIOMAS

V. Rajić

*Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

Limfangiomi so benigne anomalije limfnega sistema in ena najpogostejših oblik prirojenih žilnih anomalij. Predstavljajo okrog 6 % vseh benignih tumorjev pri otrocih. Pri polovici bolnikov so limfangiomi prisotni oziroma klinično jasno vidni že ob rojstvu. V prvih dveh letih življenja odkrijemo limfangiome pri 80 – 90 % bolnikov. Okrog 60 % vseh limfangiomov se nahaja na področju glave in vratu, in sicer na področju jezika ter dna ustne votline. Za obravnavo bolnikov s temi anomalijami je potreben izkušen multidisciplinarni zdravniški tim. Danes obstajajo različni načini zdravljenja, in sicer podporno zdravljenje, kirurško, endovaskularno zdravljenje (skleroterapija) ter zdravljenje z zdravili.

**Glavne besede:** limfangiom, limfatične malformacije, limfangiogeneza, limfedem.

### ABSTRACT

Lymphangiomas are benign malformations of the lymphatic system and one of the most frequent congenital vascular malformations. They represent approximately 6 % of all benign tumours in children. In about half of the patients the lymphangiomas are already obvious at birth. During the first 2 years of life lymphangiomas are detected in 80 – 90 % of cases. About 60 % of all lymphangiomas are found in the head and neck region, primarily affecting the tongue and the floor of the mouth. Patients should be treated by a multidisciplinary team of physicians and health professionals familiar with lymphatic malformations. There are various management options: supportive, surgical, endovascular (sclerotherapy) and medications.

**Key words:** lymphangioma, lymphatic malformations, lymphangiogenesis, lymphoedema.

### UVOD

Limfangiomi so benigne anomalije limfnega sistema in so ena najpogostejših oblik prirojenih žilnih anomalij. Predstavljajo okrog 6 % vseh benignih tumorjev pri otrocih. Pojavnost limfangiomov je enakomerna med spoloma in rasami. Pri polovici bolnikov so limfangiomi prisotni oziroma klinično jasno vidni že ob rojstvu. V prvih dveh letih življenja odkrijemo limfangiome pri 80 – 90 % bolnikov.

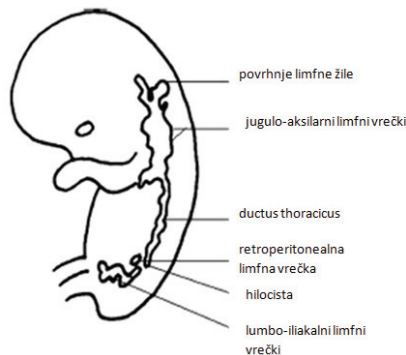
Okrog 60 % vseh limfangiomov se nahaja na področju glave in vratu, in sicer na področju jezika ter dna ustne votline. Limfangiomi navadno rastejo sorazmerno z rastjo celotnega telesa. Akutno povečanje limfangiomov lahko sprožita dejavnika, kot sta vnetje ali krvavitev. Slednje, odvisno od lege limfangioma, povzroči nadaljnje zaplete, kot so obstrukcija dihalnih poti ter druge funkcijske in estetske motnje (1 – 3).

## KLASIFIKACIJA LIMFANGIOMOV

V uporabi je več klasifikacij limfangiomov. Tradicionalno razvrstimo limfangiome na podlagi histoloških značilnosti v tri skupine: kapilarne, kavernozne in cistične. Kapilarni limfangiomi so običajno majhne, dobro omejene kožne spremembe. Sestavljajo jih limfni kanalčki s tankimi stenami in niso v povezavi z notranjimi limfangiomi. Kavernozni limfangiomi so zgrajeni iz dilatiranih limfnih kanalčkov s tankimi stenami in z malo vezivnega tkiva. Nejasno so omejeni od okolice in vraščajo vanjo. Cistični limfangiomi (cistični higromi) so večji, dobro omejeni večdelni cistični prostori, izpolnjeni s serozno tekočino. Ciste so različno velike (od nekaj milimetrov do več centimetrov), z veliko veziva in pogosto obdane s fibrozno kapsulo. Histološke značilnosti niso v korelaciji in ne napovedujejo kliničnega obnašanja limfangiomov ter njihove odzivnosti na zdravljenje. Na podlagi morfoloških značilnosti jih lahko razdelimo na makrocistične, mikrocistične in kombinirane. De Serres in sodelavci so pokazali, da bi razvrstitev limfangiomov na osnovi njihove anatomske umeščenosti lahko napovedala odziv na zdravljenje ter napoved izzida. Hamburška klasifikacija prirojenih žilnih anomalij opisuje trunkalno in ekstratrunkalno obliko. Omenjena klasifikacija je zasnovana za embrioloških značilnostih žilnih anomalij oziroma upošteva čas embriološkega razvoja, v katerem je prišlo do nastanka anomalije. Če se je motnja zgodila v zgodnjem stadiju embriogeneze, je ta ekstratrunkalna ali zgodnja, če pa v poznem, je trunkalna ali pozna (4–6).

## EMBRIOLOGIJA LIMFNEGA SISTEMA

Limfne žile je v 17. stoletju, leta 1622, prvič opisal Gasparo Aselli in jih poimenoval »*venae lactae*« (7). Glede nastanka limfangiomov je zanje značilno, da se pojavljajo najpogosteje na tistih mestih v telesu, na katerih se sicer limfni sistem razvija iz šestih limfnih vrečk. Sklepamo lahko, da je nastanek limfangiomov tesno povezan z razvojem in dozorevanjem limfnega sistema. Limfne vrečke so prisotne pri zarodku, starem šest do sedem tednov. Razlikujemo šest limfnih vrečk, in sicer dve jugulo-aksilarni limfni vrečki, dve lumbo-iliakalni, retroperitonealna ter hilocista (Slika 1) (8).



Slika 1. Razvoj limfnega sistema - limfne vrečke pri zarodku.  
Figure 1. Development of the lymphatic system – primary lymphatic sacs in the human embryo.

Nastanek limfnega sistema opisujejo tri teorije: teorija centrifugalnega razvoja, teorija centripetalnega razvoja ter teorija o kombiniranem vensko-mezenhimskem poreklu.

### Teorija centrifugalnega razvoja

Ta teorija razlaga, da limfne endotelijske celice nastajajo izključno iz endotelija venskega sistema. Nekaj študij to tudi potrjuje (9 – 11). Endotelijske celice kardinalne vene izražajo zgodaj v embrionalnem razvoju označevalca Lyve-1 in receptor 3 vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR-3). Slednja sta prisotna tudi v normalnem limfnem žilju odrasle osebe. Endotelijske celice kardinalne vene so verjetno začetno bipotentne, izražanje transkripcijskega faktorja Prox-1 pa sproži preoblikovanje omenjenih celic v limfne celice in nato ločevanje začetnih limfnih žil od kardinalne vene (11).

### Teorija centripetalnega razvoja

Ta teorija razlaga, da periferne limfne žile nastajajo iz mezenhimskega limfangioplastov, torej na periferiji embria neodvisno od venskega sistema (12, 13). Te se nato pomnožujejo in se združijo z venskim sistemom s pomočjo centripetalne rasti. Tudi to teorijo podpirajo nekatere študije (14).

### Teorija o kombiniranem vensko - mezenhimskem poreklu

Tretja teorija združuje obe teoriji. Teorijo sta predlagala van der Jagt (15) in Kutsuna

(16). Po tej teoriji naj bi centralne limfne žile izhajale iz limfatičnih vrečk, periferne pa in situ iz mezenhimalnih prekursorjev. Z razvojem embria pride nato do združevanja perifernih in centralnih limfnih žil.

## PATOGENEZA LIMFANGIOMOV

Različni vzroki med embrionalnim razvojem (travma, okužba, kronično vnetje, obstrukcija) lahko sprožijo nastanek limfangiomov (4). Opisanih je nekaj različnih možnih mehanizmov nastanka limfangiomov (Tabela 1) (9, 17–21).

Tabela 1. Patogeneza limfangiomov.

Table 1. Pathogenesis of lymphangiomas

<b>Sekvestracija limfnega tkiva</b>	sekvestracija delov limfnega sistema lahko kot posledica travme ali okužbe
<b>Neustrezno brstenje limfnih žil</b>	iz prvotnega limfnega tkiva obdržijo možnost rasti, vendar so ločeni od limfnega sistema, brez možnosti drenaže
<b>Odsotnost združevanja z venskim sistemom</b>	limfne vrečke se ne združijo z venskim sistemom nastanek cističnega higroma vratu
<b>Obstrukcija limfnih žil</b>	obstrukcija odvodnih limfnih žil s kopičenjem limfe in z dilatacijo žil proksimalno od mesta obstrukcije

V nasprotju s temi teorijami o genezi limfangiomov novejša raziskava ugotavljajo, da imajo posamezne limfne žile potenciale tumorskega pomnoževanja in neoplastične rasti. Ta mehanizem razlaga nastanek začetne mreže limfnih žil, ki se pomnožujejo, vendar nikoli ne dosežejo dokončnega povezovanja z večjimi oziroma s centralnimi limfnimi žilami (22). Enzinger in Weiss predpostavljata, da izhajajo limfangiomi iz hiperplazije spremenjenih limfnih endotelijskih in stromalnih celic, kar je posledica neravnovesja rastnih faktorjev (23, 24). Ugotovili so, da endotelijske celice limfangiomov lahko izražajo nekaj označevalcev, kot sta Lyve-1 (limfni endotelijski hialuronski receptor-1) in Podoplanin ter različne rastne faktorje (VEGF-C, VEGFR-3, Prox-1). Rastni faktor Prox-1 lahko izražajo različne celice v telesu, vendar je njegovo izražanje na endotelijskih celicah žilnega sistema omejeno izključno za izražanje na limfnih endotelijskih celicah in limfangioblastih (25, 26).

## KLINIČNA SLIKA

Za limfangiome je značilna pestra klinična slika, ki je odvisna od umeščenosti same spremembe. Prirojene limfne malformacije so najpogostejše na glavi in vratu s prizadetostjo jezika, orbite, obraza in vratu. Zapleti zaradi prisotnosti sprememb nastajajo kot posledica rasti in pritiska same spremembe na priležna tkiva, kar spremlja občasno tudi pospešena rast lokalnega okostja (s klinično sliko makroglosije, prognacije, malokluzije). Oboje lahko povzroči težave v govoru, z izraščanjem zob, z oralno higieno ter estetske motnje. Limfne malformacije trupa in udov lahko povzročijo funkcijske težave, neskladje dolžine/debeline udov ter limfedem. Velikanske limfne malformacije spremlja lahko tudi hipoproteinemija (s potrebo po nadomeščanju albuminov in imunoglobulinov) in limfopenija (nastaja na račun sekvestracije limfocitov znotraj malformacije same) (27).

Limfne malformacije so lahko združene oziroma so del klinične slike posameznih sindromov (Tabela 2).

Tabela 2. Sindromi z limfnimi anomalijami.

Table 2. Syndromes with lymphatic malformations.

Sindrom	OMIM* številka
Klippel – Trenaunay	149000
Proteus	176920
Gorham – Stout	123880
Hennekam	235510
Noonan	163950
Turner	
Trisomija 21	190685

\*OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

## ZAPLETI

Zapleti limfnih malformacij so odvisni od anatomske umeščenosti sprememb. Pogosti zapleti so okužbe (lokalni celulitis ali sistemska, splošna okužba) in/ali krvavitve znotraj same malformacije. Hilozni pleuralni izliv ali ascites sta lahko prisotna kot klinična slika iztekanja tekočin. Poleg omenjenih so lahko prisotni še ortopedski zapleti (neskladje v dolžini in debelini udov, pretirana rast okostja), zapleti v ustni votlini (malokluzija, makroglosija, prognati-

ja), hematološki zapleti (limfopenija, krvavitve) ter obstrukcija (dihalnih poti, motnje vida) (28, 29).

## DIAGNOSTIKA

Za obravnavo bolnikov z omenjenimi anomalijami je potreben izkušen multidisciplinarni zdravniški tim. Obravnava bolnika z limfno malformacijo zahteva natančno osebno in družinsko anamnezo, natančen klinični pregled (z natančnimi opisi malformacij, zelo koristna je tudi fotodokumentacija) in slikovna diagnostika. Slikovna diagnostika se prične z ultrazvočnim pregledom (z Dopplerjevimi ali Duplexovim UZ), ki mu sledijo, odvisno od klinične presoje, še naslednje preiskave: MRI in/ali CT slikanje, radionukleoidna limfoscintigrafija, MRI in/ali ultrazvočna limfografija, scintigrafija krvnega pula celega telesa (angl. *whole body blood pool scan* (WBBPS)) in punkcijska limfangiografija (29).

## ZDRAVLJENJE

Načine zdravljenja lahko razdelimo v 4 skupine. V prvo skupino uvrščamo podporno zdravljenje. Sem sodijo ukrepi, kot so nega ustne votline (zaradi zmanjšanja števila bakterij), dekompresijska limfna masaža, kompresijsko zdravljenje ter izdelava ustrezne obutve. V drugo skupino spada kirurško zdravljenje z ekscizijo, traheotomijo, plevrocentezo ali paracentezo. Tretja skupina je endovaskularno zdravljenje s skleroterapijo. S perkutano skleroterapijo vbrizgamo sklerozantno zdravilo intravaskularno v spremembo, da bi uničili abnormne žilne strukture. V zadnjih letih so se razvila sklerozantna zdravila ter postopki sklerozacije, ki se lahko uporabljajo pri zdravljenju limfnih malformacij. Najbolj znano sklerozantno zdravilo je OK-432 (Picibanil®). Je biološki pripravek v obliki liofiliziranega prahu in vsebuje bakterijo *Streptococcus pyogenes* Su celične vrste (grupa A, tip 3), obdelane s kalijevim benzilpenicilinom. Nekaj študij opisuje zdravilo kot zelo učinkovito z malo stranskih učinkov (30, 31). Poleg OK-432 so v uporabi še naslednja sklerozantna zdravila: etanol, natrijev tetradecil sulfat 3 % (STS) in redkeje bleomicin in doksiciklin. Četrta skupina so zdravila s sistemskim učinkom, kot sta interferon in oktreetid (29).

## LITERATURA

1. Williams HB. Hemangiomas and lymphangiomas. *Adv Surg* 1982; 15: 317-49.
2. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1456-63.
3. Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, Rochels R, Bien S, Ramaswamy A et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 141-9.
4. Bloom DC, Perkins JA, Manning SC. Management of lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 500-4.
5. Marler J, Mulliken J. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plastic Surg* 2005; 32: 99-116.
6. Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, Berens von Rautenfeld D, Folz BJ, Mandic R et al. Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch* 2008; 453: 1-8.
7. Asellius G., De lactibus sive lacteis venis. Milan, J.B.Bidellium, Mediolani; 1627.
8. Faul JL, Berry GJ, Colby TV, Ruoss SJ, Walter MB, Rosen GD et al. Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1037-46.
9. Van der Putte SCJ. Lymphatic malformation in human fetuses. *Virchows Arch* 1977; 76: 233-46.
10. Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD et al. An essential role for Prox1 in induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J* 2002; 21: 1505-13.
11. Jain RK, Padera TP. Lymphatics make the break. *Science* 2003; 299: 209-10.
12. Kampmeier OF. The value of the injection method in the study of the lymphatic development. *Anat Rec* 1912; 6: 223-33.
13. Schneider M, Othman-Hassan K, Christ B, Wiltting J. Lymphangioblasts in the avian wing bud. *Dev Dyn* 1999; 216: 311-9.
14. Schneider M, Othman-Hassan K, Christ B, Wiltting J. Lymphangioblasts in the avian wing bud.

- Dev Dyn 1999; 216: 311-9.
15. Van der Jagt ER. The origin and development of the anterior lymph sacs in the sea turtle. *Q J Microbiol Sci* 1932; 75: 151-65.
  16. Kutsuna M. Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung des Lymphgefäßsystems der Vögel. *Acta Sch Med Kyoto* 1933; 16: 16-25.
  17. Laurence KM. Congenital cystic pulmonary lymphangioectasis. *J Pathol Bacteriol* 1955; 70: 325-33.
  18. Phillips HE, McGahan JP. Intrauterine fetal cystic hygroma: sonographic detection. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 799-802.
  19. Brandrup F. Lymphangioma circumscriptum of the tongue. *Plast Reconstr Surg* 1976; 153: 191.
  20. Zadvinskis DP, Benson MT, Kerr HH, Mancuso AA, Cacciarelli AA, Madrazo BL et al. Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis. *Radiographics* 1992; 12: 1175-89.
  21. McClure CFW, Silvester CF. A comparative study of the lymphatic-venous communication in adult mammals. *Anat Rec* 1909; 3: 534-53.
  22. Lee KJ, Klein TR. Surgery of cysts and tumors of the neck. In: Paparella MM, Shumrick DA, eds. *Otolaryngology*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, PA, 1980: 2987-9.
  23. Enzinger FM, Weiss SW. Tumors of lymph vessels. In: Enzinger FM, Weiss SW, eds. *Soft tissue tumors*. Mosby-YearBook, St. Louis, 1995: 679-88.
  24. Huang HY, Ho CC, Huang PH, Hsu SM. Co-expression of VEGF and its receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in endothelial cells of lymphangioma. Implication in autocrine or paracrine regulation of lymphangioma. *Lab Invest* 2001; 81: 1729-34
  25. Jain RK, Padera TP. Lymphatics make the break. *Science* 2003; 299: 209-10.
  26. Petrova TV, Mäkinen T, Mäkelä TP, Saarela J, Virtanen I, Ferrell RE et al. Lymphatic endothelial reprogramming of vascular endothelial cells by the Prox-1 homeobox transcription factor. *EMBO J* 2002; 21: 4593-9.
  27. Fonkalsrud EW. Congenital malformations of the lymphatic system. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3: 62-9.
  28. DE Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck: a proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 577-82.
  29. Blei F. Congenital Lymphatic Malformations. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1131: 185-94.
  30. Claesson G, Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65: 1-6.
  31. Rautio R, Keski-Nisula L, Laranne J, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 31-6.

**Kontaktna oseba/Contact person:**

asist. Vladan Rajić, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo

Pediatrična klinika Ljubljana

Univerzitetni klinični center

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

e-mail: vladan.rajic@kclj.si

Prispelo/Received: 9.2.2010

Sprejeto/Accepted: 17.2.2010