

Tab. 1. ISSVA klasifikace lymfatických vaskulárních abnormalit z roku 2018

Lymfatické malformace
Běžné cystické lymfatické malformace: <ul style="list-style-type: none"> ■ makrocystické ■ mikrocystické ■ smíšené cystické
Generalizovaná lymfatická anomálie (generalizovaná lymfngiomatóza)
Lymfngiomatóza – nemoc Gorham Stout
Kaposiformní lymfngiomatóza
„Chanel type lymphatic malformation“ či „chanel type“ lymfngiomatóza
Získaná progresivní lymfatická anomálie (progredující lymfngiomatóza)
Primární lymfedém
Ostatní

V etiologii těchto malformací má důležité místo vaskulární endoteliální růstový faktor (*VEGF*), dále genetické abnormality *MAPK* signální cesty a *mTOR* signální cesty. Jejich zvýšená aktivita má etiopatogenetickou roli u těchto procesů, a proto je i cílem léčebných intervencí (10–14). Společnou charakteristikou těchto nemocí je alterace lymfatické tkáně, vznik osteolytických ložisek, poškození hrudního mízovodu (*ductus thoracicus*) a vznik výpotků (chylózní výpotek v pleurální či perikardiální dutině, případně v peritoneální dutině). Bujení lymfatických cév může být podkladem patologických mas v mediastinu, případně i v retroperitoneu. Ke kožním projevům pak patří vznik lymfedému. Pacienti s komplexní lymfatickou anomálií mohou mít hypoalbuminemii, hypoproteinemii, hypogamaglobulinemii a také lymfocytopenii. Někdy tyto abnormality provází také trombocytopenie, nízká koncentrace fibrinogenu a zvýšená hodnota D-dimerů, tedy známky chronické lokalizované intravaskulární koagulopatie. Příčina koagulopatie zde není příliš jasná. Charakteristiku těchto klinických jednotek, dříve zahrnovaných pod termín „lymfngiomatóza“, které se ale navzájem překrývají, ilustruje tabulka 2.

V případě nemoci Gorhama – Stauta (*syndrom GS*) je třeba vyloučit jiné příčiny osteolýzy. U pacientů se syndromem GS je typická vysoká hodnota kostní formy alkalické fosfatázy a sérová hladina CTX1. Aplikace bisfosfonátů vede k poklesu těchto markerů (15, 16).

Počet postižených kostí bývá vyšší u lymfngiomatóz zařazených pod termín generalizovaná lymfatická anomálie a kaposiformní lymfngiomatóza, než v případě syndromu GS. Osteolýza v případě nemoci GS je obvykle lokalizovaná v lebce, žebrech, klíčku, či v krční páteři. Osteolytická ložiska

v případě GS syndromu mají progresivní charakter, zatímco osteolytická ložiska při generalizované lymfatické anomálii či kaposiformní lymfngiomatóze tak jasnou tendenci k rozšiřování a zvětšování nemají. Pacienti s generalizovanou lymfatickou anomálií a kaposiformní lymfngiomatózou mají častěji postiženu bederní páteř než pacienti s nemocí GS (17).

Pro generalizovanou lymfatickou anomálii jsou typickými příznaky pleurální a perikardiální výpotky a mediastinální masy. Výpotek přitom může být jak hemorragický, tak i chylózní. Progresivní zhoršování celkového stavu, přítomné retroperitoneální masy a hemorragické výpotky spojené s trombocytopenií provázejí často kaposiformní lymfngiomatózou (7–9). Trombocytopenie a koagulační poruchy se vyskytují dominantně u kaposiformní angiomasózy, která má nejvíce agresivní průběh z popsanych poruch (7–9).

Na našem pracovišti jsme se s generalizovanou lymfngiomatózou setkali pouze jednou. Šlo o mladého 27letého muže, který byl hospitalizován pro intenzivní bolesti v oblasti pánve a páteře. Tyto bolesti mu znemožňovaly chůzi. Krevní obraz měl v normě i základní koagulační vyšetření bylo v normě, bez známek hyperkoagulace. V dokumentaci z jiného pracoviště, kterou měl u sebe, byla histologicky ověřena diagnóza „lymfngiomatózy“. Tento pacient měl i přes adekvátní vysvětlení opakovaně negativní postoj k nabízeným diagnostickým a léčebným postupům, další diagnostiku a terapii odmítl a podepsal negativní re-verz. Devastující následky jeho dlouholeté choroby ilustrují obrázky 1–7.

Léčba

Všechny dále zmíněné terapeutické alternativy jsou jen částečně účinné. Nejdůležitější léčbou je léčba podpůrná. V případě osteolýzy se považují za indikované bisfosfonáty. Byly testovány samostatně anebo v kombinaci s interferonem alfa a tato léčba měla prokazatelné zmírnění obtíží (18). Dále u pacientů s lymfngiomatózou byl použit, podobně jako u hemangiomasózy, bevacizumab, dále také propranolol a případně steroidy. Tyto léky mají prokázaný potenciál mírnit progresi nemoci, a tím i její symptomy, ale jejich efekt je limitovaný (19–21). V posledních letech se objevila role *PIK3/AKT/mTOR* signální cesty. A proto se začal těmto pacientům podávat *mTOR* inhibitor sirolimus, synonymem rapamycin, který inhibuje lymfngiogenezu a také metabolické procesy v lymfatických endoteliálních cévách (22–24). Sirolimus byl dokonce

Tab. 2. Charakteristika klinických jednotek spadající do kategorie lymfngiomatózy, tedy generalizované lymfatické anomálie

Současný název	Generalizovaná lymfatická anomálie / kaposiformní lymfngiomatóza	Syndrom Gorham–Stout	Chanel type lymphatic malformations
Jiné používané termíny	Lymfngiomatóza. Plicní lymfngiomatóza. Difuzní plicní lymfngiomatóza.	Syndrom Gorham–Stout Gorhamova choroba. Syndrom mizející kosti (<i>vanishing bone disease</i>). Masivní osteolýza.	Plicní lymfngiektazie.
Definice	Difuzní či multicentrické lymfatické anomálie a proliferující ložiska jako projev agresivní formy proliferace buněk cév lymfatického systému.	Progresivní destrukce a resorpce kosti vlivem lymfngiomatózy. V okolí zbývající kosti jsou zřetelné bující lymfatické cévy.	Dilatované lymfatické kanály často s obstrukcí, což má vliv na lymfatickou drenáž, způsobuje dysmotilitu a poruchu průchodnosti lymfatických cév.
Klinické příznaky	Postižení více orgánů, mediastina, plic, kostí, sleziny a měkkých tkání. Pleurální a perikardiální výpotky, ascites, patologické mediastinální masy, cystická ložiska ve slezině, krvácení do trávicího traktu, četná osteolytická ložiska, lymfedém, kožní postižení a lymforea.	Osteolýza, která může postihovat kteroukoliv kost, lebku, maxillofaciální skelet, žebra, pánev, páteř, končetiny. Osteolytická ložiska se progresivně zvětšují. Tím vznikají patologické fraktury. Dále může být přítomný lymfedém, asymetrická dálka kostí, deformace páteře. Může být také přítomný pleurální a peritoneální výpotek.	Chylothorax, plicní lymfngiektazie nebo „ <i>protein-losing enteropathy</i> “. Příznaky závisí na místě anomálie. Tato nemoc má strukturální poruchu ve tvorbě lymfatických cest.