

لنفادمای مادرزادی: گزارش یک مورد

دکتر فاطمه قانع شعریاف^۱، دکتر علیرضا مدرسی^۲

^۱ فوق تخصص کلیه کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۲ فوق تخصص خون کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نویسنده مسؤول: دکتر فاطمه قانع شعریاف. نشانی: مشهد - دانشگاه علوم پزشکی مشهد - بیمارستان دکتر شیخ

E-mail: ghanefsh@yahoo.com

وصول: ۸۴/۵/۱۸، اصلاح: ۸۴/۹/۲۹، پذیرش: ۸۴/۱۲/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: لنفادمای مادرزادی نوعی لنفادمای اولیه است که به علت وجود اشکال در سیستم لنفاتیک، موجب تجمع لنف در فضاهای بینابینی می‌گردد. معمولاً در دو سال اول زندگی با شدت‌های مختلف از یک تورم خفیف در یک اندام تا ادم شدید و منتشر و ناتوان کننده همراه با عوارض مخاطره‌آمیز برای زندگی تظاهر می‌نماید. از آنجا که این ناهنجاری نسبتاً نادر بخصوص در شیرخواران با بیماری‌های ادماتوی اکتسابی قابل اشتباه است، هدف از معرفی بیمار شناسایی بهتر بیماری با توجه به معیارهای تشخیص کلینیکی و بررسی پاراکلینیکی آن می‌باشد.

معرفی بیمار: در این مقاله بیمار ۱۴ ماهه‌ای مبتلا به لنفادم مادرزادی معرفی شده است که در ابتدا با تشخیص سندروم نفروتیک به بخش نفرولوژی بیمارستان دکتر شیخ ارجاع شد و پس از بستری و بررسی‌های لازم و تشخیص لنفادمای مادرزادی مورد درمان قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: لنفادمای مادرزادی اغلب اوقات با بیماری‌های ادماتوی اکتسابی و به خصوص در دوران شیرخوارگی با سندرم نفروتیک قابل اشتباه است. لذا آگاهی از اندیس‌های کلینیکی و بررسی‌های پاراکلینیکی جهت تشخیص صحیح بیماری ضروری است. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۲/ شماره ۴/ صص ۵۶-۵۳).

واژه‌های کلیدی: لنفادم مادرزادی؛ تورم؛ ادم؛ لنفوسیتی‌گرافی.

مقدمه

شیوع لنفادم اولیه یک در ۱۰۰۰۰ تولد است و به سه نوع دیده می‌شود: لنفادم مادرزادی که نادرترین آن‌هاست (۱۰ الی ۲۵ درصد) و در دو سال اول عمر تظاهر می‌کند، گاهی با سندرم ترنر، سندرم نونان و بیماری میلروی (اتوزومال غالب) دیده می‌شود. لنفادم پراکوکس (Praecox) که شایع‌ترین فرم لنفادم اولیه است (۶۵ الی ۸۰ درصد) و بیشتر در دختران نوجوان دیده می‌شود و لنفادم تاردا که در اواخر عمر دیده می‌شود (۱،۳،۴،۵). لنفادم مادرزادی به صورت ادم پاهای بیشتر

لنفادما عبارت است از تجمع مایع لنف در فضاهای بینابینی که به علت تکامل ناقص یا انسداد عروق لنفاوی ایجاد می‌گردد. این عارضه به دو نوع است: نوع اولیه که در حوالی تولد یا سنین کودکی و به علت عیب تکاملی در سیستم لنفاتیک تظاهر می‌کند و نوع ثانویه که در نتیجه عمل جراحی غدد لنفاوی، تروما، عفونت، رادیاسیون، کانسر یا انسداد لنفاتیک ناشی از فیلاریازیس به وجود می‌آید (۱،۲).

روی پا تا زانو و به ندرت بالاتر از زانو تظاهر می‌کند، پای راست بیشتر از پای چپ مبتلا می‌شود و در ۲۵ درصد موارد ابتلا دوطرفه است. لنفانژکتازی روده‌ای، انتروپاتی پروتئین لوزینگ، هیگروماکیستیک و لنفانژکتازی ریه ممکن است جزو تظاهرات همراه بوده، به طور غیر شایع تورم ژنیتال نیز ایجاد گردد (۶).

تشخیص براساس سابقه کلینیکی و معاینه بالینی و بررسی‌های پاراکلینیک از جمله لنفانژیوگرافی بخصوص لنفوسسیتی‌گرافی (Lymphoscintigraphy)، اولتراسونوگرافی داپلر، CT scan و MRI می‌باشد. به علاوه، بررسی کامل عروق خونی جهت رد سایر اختلالات عروقی نیز انجام می‌گردد. عوارضی مثل لنفانژیت، لنفانژیوسارکوم، سلولیت، ترومبوز وریدی، ناتوانی در انجام کارهای روزمره و مشکلات روانی و نیز درجاتی از کمبود ایمنی و عفونت ممکن است به دنبال لنفادما ایجاد گردد (۱،۴).

یک سوم بیماران پیش آگهی بدی داشته و اغلب به دخالت‌های جراحی نیازمندند، درحالی‌که سایر بیماران با درمان‌های نگهدارنده بهبودی نسبی می‌یابند. پوشیدن جوراب یا ساق‌بند الاستیک در جریان روز همراه با استفاده متناوب از پمپ هوای فشرده در شب بسیار مفید است. مراقبت از پوست بسیار مهم است و عفونت احتمالی باید قویاً با آنتی‌بیوتیک و استراحت درمان گردد. وقتی درمان‌های نگهدارنده مؤثر نبوده، حرکت عضو در جریان فعالیت‌های روزمره و پوشیدن لباس و کفش غیرممکن باشد و یا سلولیت‌ها و لنفانژیت‌های مکرر ایجاد گردد، کمک‌های جراحی لازم می‌شود. لنفانژیوسارکوما به عنوان یک عارضه به دنبال ماستکتومی لنفادم پستان گزارش شده است (۷،۸).

تشخیص‌های افتراقی شامل ادم ناشی از نارسایی احتقانی قلب، نارسایی کلیه، نارسایی کبد یا بیماری استاز وریدی بخصوص زمانی که ادم شروع ناگهانی دارد و در صورت وجود درد، تومور و یا بیماری‌های متاستاتیک غدد لنفاوی موضعی است.

هدف از معرفی این بیمار توجه دقیق به معیارهای تشخیصی بیماری از جمله تاریخچه بیمار و همچنین رد سایر تشخیص‌های افتراقی می‌باشد.

معرفی بیمار

پسر ۱۴ ماهه‌ای با ادم گوده‌گذار اندام تحتانی و صورت و تورم اسکروتوم و آلت تناسلی که از دو ماهگی به طور پیشرونده شروع شده بود با تشخیص اولیه سندرم نفروتیک مقاوم به درمان جهت بررسی و تشخیص قطعی به بخش کلیه اطفال بیمارستان دکتر شیخ ارجاع داده شد.

بیمار محصول اولین حاملگی فول ترم یک مادر ۲۳ ساله با زایمان طبیعی بود. مادر در دوران بارداری مشکلی نداشته است. وزن موقع تولد بیمار ۳،۷۰۰ و در هنگام مراجعه ۱۳ کیلوگرم بود. سابقه لنفادما در خانواده وجود نداشت و والدین با یکدیگر نسبتی نداشتند. بیمار از شیر مادر تغذیه می‌کرد و در معاینه هیچ‌گونه تاکی پنه، اتساع شکم، اسهال، هپاتواسپلنومگالی، ادم اندام فوقانی و همچنین تأخیر تکاملی در بیمار وجود نداشت ولی به علت ادم شدید اندام تحتانی قادر به راه رفتن نبود.

بررسی کروموزومی (کاریوتیپ)، رادیوگرافی ریه، سونوگرافی شکم و کلیه‌ها طبیعی و آزمایش ادرار طبیعی و حاوی ۱+ پروتئین بود. بررسی از نظر SLE انجام نگردید (جدول ۱).

جدول ۱: نتایج آزمایشات مهم خون و ادرار بیمار

ادرار	آلبومین	کراتینین	ظرفیت کلی اتصال به آهن	آهن سرم	حجم متوسط کویچه	پلاکت	هماتوکریت	هموگلوبین	گلبول سفید
Normal protein	۴	۰/۴	۴۷۰	۳۵	۷۵	۴۵۰۰۰۰	۳۱ درصد	۹/۵	۱۱۲۰۰

بحث

لنفادم مادرزادی با درجات مختلف شدت از یک تورم خفیف تا ادم شدید و ناتوان کننده همراه با عوارض مخاطره آمیز برای زندگی فرد بیمار تظاهر می کند. این بیماری اغلب در ابتدا به صورت غیر قرینه بودن یک اندام یا افزایش محیط جلب نظر می کند. به تدریج که تورم پیشرفت می کند، بیمار در لباس پوشیدن و فعالیت های روزمره مشکل پیدا می کند. بیمار معرفی شده هیچ گونه تأخیر تکاملی نداشت ولی به علت ادم شدید پاها قادر به راه رفتن نبود.

میلیند پسر یکساله ای را گزارش نمود که به لنفادم مادرزادی با ادم آنزارک و تورم پای راست و اسکروتوم و شکل غیرطبیعی آلت تناسلی از بدو تولد مبتلا بود. وی در ظاهر، شبیه به بیمار معرفی شده در مقاله حاضر بود ولی در ۶ ماهگی دچار دیسترس تنفسی شده بود که اسپیراسیون های مکرر پلور و صفاق برای بیمار انجام شد (۹). یکی از علل عدم انجام لنفانژیوگرافی در حال حاضر، انسداد عروق لنفاوی اندام به علت انتشار سلول های بدخیم می باشد. آمیلکار زن ۴۲ ساله ای را معرفی کرد که مبتلا به لنفادم مادرزادی غیرارثی بود. وی اندام تحتانی، ادم یکطرفه ناحیه ژنیتال و سابقه سه ماهه پلاگ اکیموتیک در ناحیه پوییس داشت. در بیوپسی این ناحیه، انفیلتراسیون شدید سلول های spindle به داخل درم و واکنش ایمنی شدید CD31 و CD34 مشاهده شد و برای بیمار همی پلوکتومی و ایرادپاسیون موضعی انجام شد. بیمار یک سال پس از این درمان زنده بود و سپس به علت عود بیماری در ناحیه پرینه و با متاستاز استخوانی و ریوی فوت نمود (۸). برای بیمار مورد بحث در این مقاله، بیماری های بدخیم که سبب متاستاز اولیه به عروق لنفاوی و انسداد آنها شود، کمتر مطرح بود و در معاینات بیمار توده شکمی و بدخیمی مشاهده نشد.

در سال های گذشته لنفانژیوگرافی روشی استاندارد برای بررسی سیستم لنفاتیک بوده است اما از آن جا که

با توجه به این که بیشتر ادم بیمار در ناحیه اندام های تحتانی متمرکز بود، برای بیمار لنفانژیوگرافی اندام های تحتانی درخواست گردید که حتی با تأخیر نیز هیچ گونه عبور ماده تزریق شده را در پاها نشان نداد به طوری که انسداد نسبتاً کامل عروق لنفاوی در این ناحیه محرز گردید. بیمار تحت درمان های نگهدارنده و استراحت، مراقبت پوست در برابر عفونت و پوشیدن جوراب الاستیک قرار گرفت و پس از چند روز با بهبودی نسبی و کاهش متوسط ادم با دستورات لازم از بیمارستان مرخص شد.



عملکرد نرمال عروق لنفاتیک اهمیت خاصی دارد (۱۰) و اختلال آن موجب بروز لنفادم ارثی مادرزادی Milroy disease می‌گردد که اتوزومال غالب است (۱۱،۱۲).

در بیمار مورد بحث آنمی خفیف فقر آهن در آزمایشات هماتولوژیک مشاهده گردید، در بررسی کروموزومی و رادیوگرافی ریه و سونوگرافی شکم و کلیه‌ها هیچ نکته غیرطبیعی وجود نداشت. در بررسی imaging عبور مایع لنفوگرافی در عروق لنفاوی پاها مشاهده نگردید.

ممکن است موجب بروز صدماتی به کانال لنفاتیک گردد، امروزه جای خود را به لنفوسیتتی‌گرافی (Lymphoscintigraphy) داده است.

جفری نوزاد فول ترم یک هفته‌ای مبتلا به لنفادم مادرزادی پا و ران راست به علت آپلازی مادرزادی سیستم لنفاوی را معرفی کرده است که لنفوسیتتی‌گرافی هیچ‌گونه عبور ماده حاجب را از پای راست به غدد لنفی‌انگوئینال نشان نداده است (۹). بررسی‌های ژنتیک نشان داده است که ژن Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 یا به اختصار (VEGFR-3) که در لوکوس FLT4 و بر روی کروموزوم 5q³⁴⁻³⁵ قرار دارد، در

References

1. Revis DR. Lymphedema. e Medicine world medical library [serial on the Internet]. 2002 Sep [cited 2002 Apr 29]. Available from: http://www.emedicine.com/med/topic_2722.htm.
2. Barratt TM, Avner ED. Pediatric nephrology. 4th ed. Philadelphia: lippincott Williams And Wilkins; 1999. p. 133-153.
3. Rockson SG. Lymphedema. Am J Med. 2001 Mar; 110 (4): 288-95.
4. Watanabe T. Congenital penoscrotal lymphedema complicated by sepsis associated with a streptococcal infection. Pediatr Emerg Care. 2000 Dec;16(6): 423-5.
5. Bruce M. The Lymphatic system. In: Behrman, Kliegman, Jenson Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1677-8.
6. Beauchamp, Evers louis JD. Sabiston textbook of surgery. 16th ed. Philadelphia: Saunders co; 2001. P:1446-62.
7. Cerri A, Gianni C, Corbellino M, Pizzuto M, Moneghini L, Crosti C. Lymphangiosarcoma of the pubic region: a rare complication arising in congenital non-hereditary lymphedema. Eur J Dermatol. 1998 Oct-Nov; 8(7): 511-4.
8. Upperman JS, Barksdale EM Jr. Images in clinical medicine. Congenital lymphedema. N Engl J Med. 2004 Feb 5; 350(6): e5.
9. Kamble M, Prajapati NC. Congenital lymphedema. Indian Pediatr. 2001 Mar; 38(3): 304.
10. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. Nat Genet. 2000 Jun; 25(2): 153-9.
11. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Uikkula M. Congenital hereditary Lymphedema Caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine Kinase. Am J Hum Genet. 2000; 67 (2): 295-301.
12. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. Hum Mol Genet. 2001 May 15; 10(11):1185-9.

Congenital Lymphedema: a case report

Ghaneh Sherbaf F., MD

Fellowship in Pediatric Nephrology and assistant Professor of Mashad University of Medical Sciences, Mashad, Iran

Modarresi A., MD

Fellowship in Pediatric Hematology and assistant Professor of Mashad University of Medical Sciences, Mashad, Iran

Received: 09/08/2005, **Revised:** 20/12/2005, **Accepted:** 18/03/2006

Correspondence:

Dr. Fatemeh Ghaneh Sherbaf
Mashad University of Medical
Sciences, Mashad, Iran
E-mail: ghanefsh@yahoo.com

Abstract

Background and purpose: Congenital Lymphedema is a kind of primary Lymphedema caused by an abnormality in the Lymphatic system and causes the Lymph accumulation in the interstitial space. It usually appears within the first two years of life with mild to severe swelling in one organ together with lethal complications and disseminated as it may be misdiagnosed with acquired edematous diseases particularly in infancy, this case report is intended to present the disease with clinical indices and paraclinical evaluation.

Case report: A fourteen-month-old patient suffering from congenital Lymphedema is reported here who had been referred to Dr. Sheikh Hospital in Mashad, Iran as nephritic syndrome. The case was treated after congenital Lymphedema diagnosis was established.

Conclusion: Congenital Lymphedema is often mistaken with acquired edematous diseases and particularly in infancy with nephritic syndrome. Therefore, the knowledge of clinical indices and paraclinical evaluation are necessary for perfect diagnosis. (*Journal of Sabzevar School of Medical Sciences, Volume 12, Number 4, pp.53-56*).

Key words: *Congenital Lymphedema; Swelling; Edema; Lymphoscintigraphy.*