

A nyiroködéma és a vénás lábszárfekélyek kóreredetének és kezelési lehetőségeinek legújabb vonatkozásai

Novel aspects of lymphedema-, and venous leg ulcer-related pathomechanism and therapy

SZOLNOKY GYÓZŐ DR., ERŐS GÁBOR DR., DEGOVICS DÖNIZ DR.,
NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR., KUI RÓBERT DR., PASCHALI EKATERINE DR.,
VASAS JUDIT, KOROM ESZTER, VARGA MÓNICA, KEMÉNY LAJOS DR.
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Ez az áttekintés a krónikus sebek és a nyiroködéma patomechanizmusának és kezelésének legfrissebb ismereteivel foglalkozik, kiemelve azt is, hogy a nyirokkeringési zavar mindkét esetben jelentős szereppel bír a két betegség kialakulásában. Habár továbbra is a kompresszió terápia képviseli a legalapvetőbb konzervatív kezelési módszert mind a vénás lábszárfekély, mind pedig a nyiroködéma esetén, az elmúlt időszakban néhány olyan új eredmény látott napvilágot, amelyek reményteljesen kecsegtetnek a terápia eredményességének javításában.

Kulcsszavak:
vénás lábszárfekély – ödéma
– kompresszió – Th2 sejtek –
ryanodine receptor

SUMMARY

This review outlines the novel pathomechanical and therapeutic properties of chronic wounds and lymphedema stressing the important role in the development of both disease. However compression therapy still represents the cornerstone of all treatment modalities of chronic venous wounds and lymphedema, recent reports brought up challenging results that may possess new perspectives in the improvement of therapy.

Key words:
venous leg ulcer – lymphedema
– compression – Th2 cells –
ryanodine receptor

A vénás lábszárfekély a típusos krónikus sebek fő képviselője és egyben a krónikus vénás elégtelenség legsúlyosabb formája. Ellentétben az egészséges visszerekkel, vénás megbetegedés során a lábszárban járáskor nem vagy alig csökken le a nyomás; izom összehúzódás alatt a vénák területén az egyirányú helyett akár kétirányú áramlás jöhet létre, ami a vénás nyomás további növekedéshez vezet. A vénás lábszárfekély másik fő oka, a vénabillentyűk elégtelen működésén túl, az izompumpa hatásának elmaradása vagy gyengesége. A magas vénás nyomás a hajszálerekben is megjelenik, s így kapilláris hipertónia, mikroangiopátia, a belső glycoalix borítás károsodása és szöveti hipoxia alakul ki, a károsodott endotélsejtek falán a fehérvérsejtek kitapadnak és sok helyen mikrotrombusok képződnek (1). Magas kapilláris filtrációs nyomás miatt szöveti ödéma jelentkezik és a vér sejtjei, többek között a vörösvértestek is kijutnak. Egy idő után

a nyirokkapillárisok nem vagy alig tudják a szövetek közötti térből a nyirokköteles folyadékot elszállítani, így kísérő nyirokkeringési zavar is kialakul. (1). A krónikus sebek a sebgyógyulás során a gyulladáshoz fázisban maradnak.

A nyiroködéma alapvetően a nyirokelfolyás zavara nyugalmi állapotban, amelynek okai a kialakulásuk alapján lehetnek genetikailag meghatározott módon veleszületettek (nyirokér és/vagy nyirokcsomó fejlődési zavar) vagy szerettek, melyek leggyakoribb okai a sebészi és komplex onkológiai beavatkozások és a krónikus vénás elégtelenség. Ugyan a nyiroködéma leggyakrabban az elszállító útvonalak károsodása miatti mechanikai okok miatt alakul ki, semmiképpen sem hagyhatjuk figyelmen kívül az ún. dinamikus okokat, azaz a nyirokköteles intersticiális folyadék mennyiségének – általában valamilyen gyulladás miatti – növekedését, mint fontos kóros tényezőt (2).

Levelező szerző: Szolnoky Győző dr.
e-mail: szolnokygyozo@gmail.com

A közlemény első szerzőjét Dobozy Attila Professzor Úr 1997-ben bízta meg a komoly nemzetközi jelentőségű magyar hagyományokkal bíró limfológiai szakterület felügyeletével és röviddel ezután a krónikus sebek kezelésében is szerepet kapott. Az áttekintés elsődleges célja a legfrissebb saját és nemzetközi eredmények bemutatása szemléltetve a két rokon diszciplína folyamatos fejlődését.

A nyiroködéma és vénás fekélyek új kóroki tényezői

Babak Mehrara és munkatársai egereken végzett kísérletek során azt találták, hogy a nyiroködémában észlelhető gyulladás kiváltásáért főleg a Th2 sejtek okolhatóak és ezáltal egy új terápiás célpont lehetősége merült fel (3-6). A farok, illetve lábszár területén alakítottak ki nyirokkeringési zavart és azt észlelték, hogy Th2-hiányos (STAT6KO) egerekben nem alakult ki érdemi ödéma, a fibrózis mértéke igen enyhe volt, jelentős kollaterális érhalózat fejlődött ki, sőt a gyűjtő nyirokerek pumpa funkciója is nagyrészt épségben maradt. Ezzel ellentétben a Th1-hiányos (T-betKO) egerek a kontroll csoporthoz hasonló mértékű nyiroködémát alakítottak ki (3).

A vénás lábszárfekélyekhez társuló nyirokkeringési zavarra számos korábbi közvetlen és közvetett bizonyíték utalt, ugyanakkor munkacsoportunk nemrégiben megjelent közleménye alapján a fekélyek körül és az érintett végtagon végzett kézi nyirodrenázs kezelés hatékony kiegészítő terápia a fekélyek gyógyításában (7). Egy másik, kiválóan illusztrált vizsgálat egy viszonylag új módszerrel, az indocianin zölddel végzett fluoroszkópia segítségével a fekélyek körüli nyirok pangást tudták ábrázolni, illetve azt találták, hogy a végtagon végzett intermittáló pneumatikus kompresszió a nyirok pangás mértékét számottevően csökkenteni tudta (8). Egy nemrégiben közölt esetbemutatásban a bőrátültetést követően a nyirokerek újdonszövődését tudták kimutatni a gyógyult krónikus seb területén (9).

A nyiroködéma új, nem invazív kezelési lehetőségei

A nyiroködéma fenntartó kezelésében az éjszakai kompresszió alkalmazása eddig nem számított teljesen megoldottnak, ugyanakkor a nemrégiben piacra került tépőzáras harisnya, amely a rétegei között szivacscockákkal biztosítja a tömött ödémás szövetek tartós puhítását, jelentősen fokozza a terápiás hatékonyságot és nem mellékesen a könnyű kezelhetőség és a kényelmes viselhetőség optimális beteg adherenciát biztosít (10).

Filariasis és annak gyanúja miatt alkalmazott per os doxycyclin kezelés olyan betegekben is a nyiroködéma számottevő javulását okozta, akiknél valójában nem igazolódott az aktív fertőzés (11). Ez az érdekes adat arra hívja fel a figyelmet, hogy a doxycycline multimodális gyulladáscsökkentő hatása esetlegesen nyiroködéma fennállása esetén is kipróbálható lehet.

A nyiroködéma invazív kezelési lehetőségeinek megítélése

Limfo-limfatikus és limfo-venosus anastomosisok létesítése (12), valamint az erezett nyirokcsomó átültetés (13) meglehetősen heterogén, de többségében sikeres eredményt adnak, míg a legsúlyosabb stádiumú nyiroködémában a nyirok pangás miatti zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírszívás a hosszú távú kedvező eredmények miatt mára elfogadott kezelési eljárássá vált (14).

A vénás lábszárfekélyek oki kezelésének új elemei

A vénás lábszárfekélyek esetén kiemelten fontos az oki kezelés, azaz a meglévő keringési zavar minél nagyobb mértékű javítása.

Gyógyszeres kezelés

Reneszánszát éli egy korábban felfedezett készítmény, a sulodexide, egy glükózaminoglikán, amely 80%-ban heparán szulfát és 20%-ban dermatán szulfát. Igen összetett aktivitással bír: gátolja az artériás és vénás trombózis kialakulásának lehetőségét, bizonyos mértékig csökkenti a vénás tromboembolizáció veszélyét, igyekszik visszaállítani a glikokalix bélést, javítja az értónust, csökkenti a gyulladást és mátrix metalloproteináz aktivitást. A klinikai vizsgálatokban a sulodexide alkalmazása szignifikánsan gyorsította a sebgyógyulást (15).

A visszerek invazív kezelése

Különös jelentőséggel bír a vénás lábszárfekélyek esetén a károsodott visszerek megfelelő kezelése. Mélyvénás eltérések esetén – különösen a proximális területeken – az elzáródások és szűkületek feloldása és tágítása biztosítja a megfelelő átfolyást. Mélyvénás elégtelenséghez társuló tágulatok é billentyű elégtelenség miatt még mindig a végtag kompressziós kezelése a standard terápiás eljárás, ugyanakkor a kompresszióra nem reagáló eseteknél nagyon ritkán szóba jöhet az elégtelen vénabillentyűk nyitott sebészi technikával történő cseréje, az ún. valvuloplasztika. Az elégtelen felület és perforáns vénák megszüntetése továbbra is esszenciális a fekélyek gyógyításában, ráadásul bizonyos technikák esetén az egyszeri magas bekerülési költség ellenére hosszú távon az eljárások költséghatékonyak bizonyultak (16, 17). A legegyszerűbb és meglehetősen olcsó eljárás az ultrahang vezérelt habos visszér tömeszelés (18). A beavatkozás nem igényel sem tumescens, sem általános anaesthesiát. Ugyanez igaz a következő módszerre, ahol az elégtelen felületes visszerekbe injekciózott szöveti ragasztókkal gyorsítják a lábszárfekélyek gyógyulását. A kedvező eredmények egyelőre viszonylag rövid távúak (tartósan magas oklúziós ráta) és az eljárás költséges (19).

A hőhatáson alapuló technikák már érzéstelenítést igényelnek és ennek során az érbe vezetett katéter lézersugárral vagy radiofrekvenciával roncsolja az erek belső falát, amelyek ezután összetapadnak és megszűnik a keringés (19).

A legfrissebb összehasonlító vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az előbb bemutatott technikák esetén a korai beavatkozásoknak van igazán értelme, hiszen a gyógyulási idő lerövidítése mellett a fekélyek kiújulási hajlama is csekélyebb (17).

A vénás lábszárfekélyek helyi kezelésének új elemei

Természetesen a megfelelő helyi kezelés sem elhanyagolható, hiszen meglehetősen gyakran tapasztaljuk, hogy sem a megfelelő oki, sem a helyi terápia ellenére sem mutat a seb gyógyhajlamot, így még hatékonyabb helyi kezelések kidolgozására van igény.

Fehérvérsejt-vérlemezke gazdag fibrin zselé

A legújabb módszerek széles körű elterjedését gyakran az árak gátolja meg. Ugyanakkor ezek között is találni szinte mindenki számára hozzáférhető, a régi időkbe visszanyúló, de mégis új terápiás lehetőséget. *Nelson Pinto és munkatársai* a könyökvénából vett autológ perifériás vérből centrifugálás segítségével, majd a vörösvértesteket tartalmazó állomány eltávolításával egy fehérvérsejt- és vérlemezke gazdag fibrin zselét készítenek és ezekkel kezelik a krónikus sebeket, amelyeknél gyors gyógyulásokat tudnak bemutatni (20).

Őssejt kezelés

A vénás lábszárfekélyek őssejt terápia továbbra is jelentős potenciált hordoz magában és ennek egyik érdekes módszere a csontvelő biopsziát követően végzett helyi fekélykezelés (21). A csontvelőből kinyert sejteket az eljárás során végül gerincvelő érzéstelenítés mellett a fekélyalapba fecskendezik. Általában a fekélyek területének csökkenését eredményezi a kezelés, de a nagy kiterjedésű fekélyeknél lassú a változás. Egy másik izgalmas módszer a fagyasztással tartósított aszeptikus humán méhlepény lokális alkalmazása a standard terápiás megközelítésekre egyébként refrakter vénás lábszárfekélyeknél (22). A 24 hetes multicentrikus vizsgálatban az addig terápia rezisztens fekélyek több mint fele teljesen begyógyult és a fekélyek átlagos területe majdnem egyötödére csökkent.

A zsírszövetből kinyert őssejtekkel történő vénás lábszárfekély gyógyításnak meglepően korlátozott az irodalma, de egy friss német vizsgálat alapján fél éven belül az összes tisztán vénás eredetű aktív lábszárfekélyt be lehetett gyógyítani az autológ, zsírszövetből szeparált őssejtek egyseri alkalmazásával a fekélyalapba fecskendezve (23).

Nagyon fontos kiemelni, hogy rögvést az alkalmazás után az előbb felsorolt kezelések hatására gyorsan javult az életminőség.

Helyi oxigén kezelés

Nem csak az Európai Sebkezelő Társaság (EWMA) hirdeti a krónikus sebkezelésben az oxigén fontosságát, hanem széles körű irodalmi adatok is egyértelműen alátámasztják a helyi oxigénterápia hatékonyságát (24).

Ryanodine receptorok gátlása dantrolennel

A ryanodine receptorok szerepe régóta igazolt az izmok és az idegrendszer intracelluláris kalcium szintjének szabályozásában, de ezen kívül befolyásolják a hámsejtek migrációját, proliferációját, differenciációját, gyulladáscito-kin termelését és a barrier homeostasis. Az előbbieken felsorolt jellemzők vetették fel a ryanodine receptorok akut sebgógyulásra kifejtett szerepét. SKH-1 szőrtelen egerekben teljes vastagságú körkörös sebek kialakítását követően a sebeket bőrredőre illesztett fenesztrált titánium lemez kamrával borítottuk és az egereket randomizálást követően három csoportba osztottuk: a kontroll csoportban a sebekre csak steril fiziológiás sóoldatot, a második csoportban ryanodine receptor antagonistá dantrolen oldatot, a harmadik csoportban pedig ryanodine receptor agonista 4-CMC oldatot alkalmaztunk napi rendszerességgel. A sebek állapotát fotodokumentációval, intravitális mikroszkópos és laser doppler hajszálér-keringés vizsgálattal követtük, majd az állatok túlaltatását követően a sebekből vett mintákat normál szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat alá is vetettük. Ezen felül immortalizált összefüggő keratinocyta kultúrán sebzést ejtve megvizsgáltuk az előbb leírt vegyületeket. A ryanodine receptor antagonistá dantrolen jelentősen fokozta mind az egerek hátán, mind a hámsejt kultúrában ejtett sebek gyógyulását, valamint szignifikánsan javította a sebek perfúzióját, illetve csökkenti a szabadgyökök képződését. A következő lépés a sebkezelésre alkalmas externában feloldott dantrolen humán kipróbálása lesz különböző típusú krónikus sebeknél (25).

Megbeszélés

A vénás eredetű keringési zavarokban az oki terápia, azaz a vénás keringés helyreállítása széles körben elfogadott, de hasonlóan fontos a kísérő nyirokkeringési zavar kezelése.

Mindkét keringési rendszert érintő megbetegedés esetén a kompressziós terápia alkalmazása a legmagasabb evidencia szinttel rendelkező nem invazív beavatkozás. Ugyanakkor mind a nyirokködémák, mind a vénás eredetű lábszárfekélyek nem elhanyagolható hányada nem vagy alig reagál a szakszerűen alkalmazott kompressziós terápiára. A nyirokkeringési zavarok esetén a különböző ér anastomosisok létesítése, valamint a nyirokcsomó átültetés nagyrészt sikeres eredményt adnak, míg előrehaladott nyirokködémában a zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírleszívás mára elfogadott kezelési eljárássá vált. A nyirokködéma immunológiai mechanizmusainak felderítése eddig nem várt terápiás beavatkozási lehetőségekkel kecsegtetnek. A vénás eredetű lábszárfekélyeknél mind a költség hatékonysági elemzés, mind pedig a korai-késői időpontban végrehajtott sebészi beavatkozások összehasonlító vizsgálata a minél előbb elvégzett modern sebészi beavatkozásokat támogatja, de a fenntartó kompressziós kezelés az eredményes intervenciók ellenére alkalmazandó. A vénás lábszárfekélyek új helyi terápiás lehetőségei (őssejt terápia, lokális oxigén, dantrolen, stb) megfelelő kiegészítői lehetnek a standard eljárásoknak. Nagyon fontos a költséghatékony és megfizethető technikák

kidolgozása, hiszen utóbbi a széles körű elérhetőséget biztosítaná.

IRODALOM

1. *Filkor K., Németh T., Nagy I. és mtsai.*: The expression of inflammatory cytokines, TAM tyrosine kinase receptors and their ligands is upregulated in venous leg ulcer patients: a novel insight into chronic wound immunity. *Int Wound J* (2016) *13*, 554-562.
2. *Szolnoky G., Dobozy A., Kemény L.*: Towards an effective management of chronic lymphedema. *Clin Dermatol* (2014) *32*, 685-691.
3. *Ly C. L., Nores G. D. G., Kataru R. P., Mehrara B. J.*: T helper 2 differentiation is necessary for development of lymphedema. *Transl Res* (2018) *21*, 1931-5244 (18) 30234-2.
4. *Ly C. L., Cuzzone D. A., Kataru R. P., Mehrara B. J.*: Small numbers of CD4+ T cells can induce development of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* (2018) Dec 26.
5. *García Nores G. D., Ly C. L., Cuzzone D. A. és mtsai.*: CD4+ T cells are activated in regional lymph nodes and migrate to skin to initiate lymphedema. *Nat Commun* (2018) *179(1)*, 1970.
6. *García Nores G. D., Ly C. L., Savetsky I. L. és mtsai.*: Regulatory T Cells Mediate Local Immunosuppression in Lymphedema. *J Invest Dermatol* (2018) *138*, 325-335.
7. *Szolnoky G., Tuczai M., Macdonald J. M. és mtsai.*: The adjunctive role of manual lymph drainage in the healing of venous ulcers: a comparative pilot study. *Lymphology* (2018) *54*, 148-159.
8. *Rasmussen J. C., Aldrich B. M., Tan I. és mtsai.*: Lymphatic transport in patients with chronic venous insufficiency and venous leg ulcers following sequential pneumatic compression. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* (2016) *4*, 9-17.
9. *Ngo Q., Suami H., Koelmeyer L. és mtsai.*: lymphatic reconstruction possible after meshed skin grafting? *Lymphology* (2018) *51*, 132-135.
10. *Mestre S., Gaillard G., Benhamou M. és mtsai.*: An Auto-Adjustable Night Garment to Control Early Rebound Effect of Edema Volume After Intensive Phase of Decongestive Lymphedema Therapy. *Lymphat Res Biol* (2017) *15*, 364-370.
11. *Mand S., Debrah A. Y., Klarmann U. és mtsai.*: Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* (2012) *55*, 621-630.
12. *Scaglioni M. F., Fontein D. B. Y., Arvanitakis M., Giovanoli P.*: Systematic review of lymphovenous anastomosis (LVA) for the treatment of lymphedema. *Microsurgery* (2017) *37*, 947-953.
13. *Scaglioni M. F., Arvanitakis M., Chen Y. C. és mtsai.*: Comprehensive review of vascularized lymph node transfers for lymphedema: Outcomes and complications. *Microsurgery* (2018) *38*, 222-229.
14. *Schaverien M. V., Munnoch D. A., Brorson H.*: Liposuction Treatment of Lymphedema. *Semin Plast Surg* (2018) *32*, 42-47.
15. *Carroll B. J., Piazza G., Goldhaber S. Z.*: Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost* (2019) *17*, 31-38.
16. *Epstein D., Gohel M., Heatley F., Davies A. H.*: Cost-effectiveness of treatments for superficial venous reflux in patients with chronic venous ulceration. *BJS Open* (2018) *2*, 203-212.
17. *Epstein D. M., Gohel M. S., Heatley F. és mtsai.*: Cost-effectiveness analysis of a randomized clinical trial of early versus deferred endovenous ablation of superficial venous reflux in patients with venous ulceration. *Br J Surg* (2019) Feb 11
18. *Cuffolo G., Hardy E., Perkins J., Hands L. J.*: The effects of foam sclerotherapy on ulcer healing: a single-centre prospective study. *Ann R Coll Surg Engl* (2019) *3*, 1-5.
19. *Gohel M. S., Heatley F., Liu X. és mtsai.*: A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med* (2018) *378*, 2105-2114.
20. *Pinto N. R., Ubilla M., Zamora Y. és mtsai.*: Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets* (2018) *29*, 468-475.
21. *Otero G., Agorio C., Sujanov A. és mtsai.*: Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: a pilot study. *Cytotherapy*. (2019) Jan 28. pii: 1465-3249(19)30002-7.
22. *D'Costa W. F., Kurtz Phelan D. H.*: Surgical Application of Viable Cryopreserved Placental Membrane for the Treatment of Chronic Wounds in 12 High-risk Patients. *Wounds* (2018) *30*, 324-328.
23. *Konstantinow A., Arnold A., Djabali K. és mtsai.*: Therapy of ulcer cruris of venous and mixed venous arterial origin with autologous, adult, native progenitor cells from subcutaneous adipose tissue: a prospective clinical pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2017) *31*, 2104-2118.
24. *Kaufman H., Gurevich M., Tamir E. és mtsai.*: Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience. *J Wound Care* (2018) *27*, 426-433.
25. *Degovics D., Hartmann P., Németh I. B. és mtsai.*: A novel target for the promotion of dermal wound healing: Ryanodine receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* (2019) *366*, 17-24.

Érkezett: 2019. 03. 11.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 14.