

**Konjenital Lenfanjiektazinin Neden Olduğu Dirençli Şilöz Asidin Propanolol İle Tedavisi:
Olgu Sunumu****Treatment of Refractory Congenital Chylous Ascites Caused by Congenital
Lymphangiectasia with Propranolol: Case Report**Özkan İLHAN¹, Sinem AKBAY², Senem ALKAN ÖZDEMİR³, Berat KANAR², Şeyma MEMUR²,
Meltem BOR¹, Esra ARUN ÖZER⁴¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, Türkiye²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye³Dr. Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla, Türkiye**ÖZ**

Şilöz asit, şilusun periton boşluğuna sızması sonucunda oluşan nadir bir klinik durumdur. Bir çok nedeni olmakla birlikte genellikle lenfatik kanallara ait patolojilerden kaynaklanır. Tanı ve tedavi yöntemlerinin henüz standardize edilmemiş olması nedeniyle tedavinin hastaya göre belirlenmesi önemlidir. Oktreotid uygulaması, total parenteral nutrisyon ve orta zincirli trigliseridlerden zengin diyet tedavinin ilk aşamasını oluşturmada olup, medikal tedaviye dirençli olgularda cerrahi girişim uygulanabilir. Literatürde yenidoğan döneminde klasik tedavilere yanıt vermeyen, ancak propranolol tedavisi ile düzelen yalnızca bir lenfanjiektazi olgusu mevcuttur. Bu yazıda, non-immun hidrops fetalis tanısı ile yenidoğan yoğun bakıma kabul edilen, izlemde lenfosintigrafi ile lenfanjiektazi tanısı alan, klasik tedavi yöntemleri ile şilöz asidi gerilemediği için propranolol tedavisi uygulanan bir yenidoğan sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şilöz asit, infant, yenidoğan, lenfanjiektazi, propranolol**ABSTRACT**

Chylous ascites is a rare clinical condition occurring as the result of the extravasation of the chyle into the peritoneal cavity and caused by numerous factors. The most common cause of underlying pathologies are lymphatic vessel disorders. Owing to the lack of the therapeutic and diagnostic standards, individual therapy seems to be extremely important. Octreotide administration, total parenteral nutrition and a diet rich in medium-chain triglycerides constitute first step of the treatment, but surgical intervention may be performed in case of failure of the medical treatment. In literature, there is only one neonate with refractory generalized lymphangiectasia who is treated with propranolol. A newborn baby was admitted to our clinic after delivery due to non-immune hydropsfetalis and he was diagnosed as lymphangiectasia with lymphoscintigraphy. Herein, we describe the use of propranolol in the therapy of lymphangiectasia in an infant with refractory chylous ascites.

Keywords: Chylous ascites, infant, newborn, lymphangiectasis, propranolol**GİRİŞ**

Visseral şilöz efüzyonlar şilotoraks, şilöz asit veya şiloperikardiyum şeklinde görülebilir. Şilöz asit şilöz sıvının peritoneal boşluğa ekstrasvasyonu nedeniyle oluşan nadir görülen bir klinik durumdur ve yenidoğanda en sık görülen nedeni lenfatik kanalların konjenital malformasyonudur (1).

Şilöz asitin kesin tanısı parasentez sonrası bakılan sıvının süt görünümünde olması, asit sıvısında trigliserid konsantrasyonunun >1000 mg/dl ve total hücre sayımının >1000 hücre/mm³ (en az %80 lenfosit) saptanması ile konulmakla beraber, etyolojiye yönelik batin ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lenfosintigrafi ve lenfanjiogram gibi görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır (2,3). Orta zin-

cirli trigliseridlerden (MCT) zengin diyet, total parenteral nutrisyon (TPN) ve oktreotid uygulaması tedavinin ilk aşamasını oluşturur. Normalde çok uzun zincirli trigliseridler (LCT) lenfatik sistem tarafından emilirken, MCT'ler lenfatik kanalları atlayarak direk olarak barsaklardan portal sisteme geçer ve lenfatik akım azalır. TPN uygulamasıyla barsak absorpsiyonu önlenir, lenfatiklerdeki basınç azaltılarak lenfatik kaçağın önüne geçilir ve sonuçta periton boşluğundaki sıvı azalır (1,4). Bir somatostatin analogu olan oktreotid somatostatatin reseptörlerini etkileyerek barsak kan akımını azaltır ve böylece lenfatik kanallardaki lenf akımı ve dolayısıyla trigliserid miktarını azaltır (3,4). 4-8 hafta boyunca uygulanan konservatif tedaviye yanıt vermeyen olgulara cerrahi girişim uygulanır (5). Bir beta-bloker olan propranolol literatürde lenfanjiektazi ve lenfanjiomiyomatozis tanısıyla izlenen iki vakada kullanılmış ve başarılı

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Özkan İLHAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Kliniği, Şanlıurfa.

Tel/Phone: +90 506 293 44 00

Email: ozkanilhan-83@hotmail.com

Geliş tarihi : 18/09/2017

Kabul tarihi : 22/11/2017

sonuçlar elde edilmiştir. Propranololün kapiller endotel hücrelerinde apoptozu indükleyerek ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini azaltarak anjiogenezi inhibe etmek yoluyla etki gösterdiği düşünülmektedir (6).

Bu yazıda, non-immun hidrops fetalis tanısı ile yenidoğan yoğun bakıma kabul edilen, izlemde lenfosintigrafi ile lenfanjektazi tanısı alan, klasik tedavi yöntemleri ile şilöz asidi gerilemediği için propranolol tedavisi uygulanan bir yenidoğan sunulmaktadır.

Olgu

27 yaşındaki sağlıklı annenin üçüncü gebeliğinden 34. gebelik haftasında sezaryen seksiyoyla üçüncü yaşayan olarak 3530 gram doğan erkek bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skorları; altı ve sekiz olarak kaydedildi. Hastada doğum sonrası yaygın cilt altı ödem ve batin distansiyonu saptanması üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Özgeçmişinde gebeliğinin takipsiz olduğu ve antenatal ultrasonografinin yapılmadığı, soygeçmişinde ise anne baba arasında 1. dereceden akraba evliliği olduğu öğrenildi (kuzen evliliği). Doğum haftası son adet tarihine göre 34. gestasyonel hafta olarak hesaplanırsa da aileden alınan öykünün güvenilir olmaması ve gebeliğin takipsiz olmasına dayanarak doğum haftasının doğru olamayabileceği düşünüldü. Ballard skorlaması ile gestasyonel yaşı 38 hafta olarak belirlendi.

Servise kabulünde fizik bakısında kan basıncı 72/41 (51) mmHg, kalp tepesi 150/dk, solunum sayısı 48/dk, ateşi 36.3 °C, vücut ağırlığı 3530 g (>97 p), boyu 49 cm (97 p), baş çevresi 38 cm (>97 p) idi. Genel durumu iyi, vital bulguları stabil olan hastada, el ve ayak sırtında, saçlı deride, yüzde, skrotumda olmak üzere tüm vücutta yaygın cilt altı ödemi ve batin distansiyonu mevcuttu. Solunum sistemi ve diğer sistem muayeneleri normal saptandı. Tetkiklerinde hemogramda anemi tespit edilmedi, böbrek fonksiyonları normal olan hastada serumda hipoalbuminemi saptandı. Anne ve bebek kan grubu A Rh (+) ve direkt coombs testi negatifti. Plasentanın makroskopik veya patolojik olarak incelemesi yapılmadı. Direk grafide sağ kostofrenik sinusun kapalı olduğu ve barsak gazlarının orta hatta toplandığı ve cilt, cilt altı dokuların kalınlaşmış olduğu görüldü (Resim 1). Toraks USG'de sağda 13 mm plevrada sıvı, batin USG'de ise peritonda az miktarda serbest sıvı saptandı. Bu bulgularla olguda non-immun hidrops fetalis düşünüldü. Non-immun hidrops fetalis etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerinde, tiroid fonksiyon testleri normal olarak bulundu. Toksoplazma, sitomegalovirüs, rubella, parvovirüs immunglobulin M (IgM) değerleri negatif saptandı. Ekokardiyografide patoloji saptanmadı. Göz dibi bakısında patoloji görülmüdü. Karyotip analizi 46, XY saptandı. Doğumundan itibaren kateter takılmadan izlemi yapılan olguya anne sütüyle enteral beslenme başlandı, beslenme sonrası günlük takiplerinde batin distansiyonu ve solunum sıkıntısında artış gözlenmesi üzerine postnatal 11. gününde parasentez yapılarak 150 cc sıvı boşaltıldı, sıvının süt-krema görünümünde olduğu görüldü (Resim 2).

Asit sıvısında bakılan trigliserid 1380 mg/dl, lökosit 4500/mm³ (%95 lenfosit) saptandı. Bu bulgularla şilöz asit olarak değerlendirildi. Kontrol USG'de ve direk batin grafisinde batin içi sıvıda belirgin artış görüldü. Batin MRG normal saptandı. İntravenöz yol ile oktreotid 5 mcg/kg/saat başlandı. Ödem, batin distansiyonu, solunum sıkıntısının devam etmesi ve hipoalbuminemi gözlenmesi üzerine albümin replasmanı yapıldı. Postnatal 18. günde bakılan serum immunglobulin değerleri yaşına göre düşük olarak bulundu (IgG:127 mg/dl, IgA <6.6 mg/dl, IgM: 20 mg/dl, IgE <5 mg/dl).

Resim 1: Direk grafide batında yaygın sıvı ve sağda plevral efüzyon



Resim 2: Parasentez sonrası süt-krema renginde şilöz asit sıvısı



Hemogramda lenfopeni ($600/\text{mm}^3$) saptandı. Anneden bakılan serum immunglobulin değerlerinin normal bulunması, bebekte ödem ve hipoalbuminemi olması nedeniyle, hipogamaglobulinemi ve lenfopeninin lenfanjiektaziye bağlı olabileceği düşünüldü. Hastaya yapılan lenfositografi sonrası lenfanjiektazi tanısı konuldu. Yağda eriyen vitaminlerin kaybına yönelik A, D, E ve K vitamini desteği başlandı. Hastanın semptomlarında gerileme olmaması nedeniyle aralıklı olarak parasentez yapılarak asit sıvısı boşaltıldı. Oktreotid dozu kademeli olarak 10 mcg/kg/saat 'e kadar çıktı. Hastaya enteral beslenme için MCT yağı (NOW® Sports – MCT Oil) 10 ml/gün ve yağsız mama (Basic F®) başlandı, mama kademeli olarak artırılarak TPN ve ayrı bir yoldan uygulanan intravenöz lipid infüzyonu azaltılıp kesildi. Serum albumin düşüklüğünün devam etmesi nedeniyle aralıklı olarak albumin replasmanı yapıldı. Oktreotid tedavisinden yanıt alınmaması üzerine postnatal 48. günde 0.1 mg/kg/gün enteral olarak propranolol tedavisi başlanarak oktreotid tedavisi kesildi. Hasta yakın kalp tepe atımı ve kan basıncı izlemine alındı ve propranolol dozu günlük $0.1-0.2 \text{ mg/kg/gün}$ olacak şekilde kademeli olarak artırılarak 1 mg/kg/gün 'e çıktı. İzlemde ilaca bağlı yan etki gözlenmedi. Propranolol tedavisinin 10. gününden itibaren solunum sıkıntısı ve batın distansiyonunda gerileme gözlenmeye başlandı, tedavinin 14. gününde oksijen tedavisi kesildi. Genel durumu düzelen, MCT yağı ve Basic F® mama ile oral beslenen olgu postnatal 116. günde oral propranolol tedavisi kesildikten sonra taburcu edildi. Taburculuk sırasında vücut ağırlığı 5100 g ($10-50 \text{ p}$), boyu: 58 cm ($10-50 \text{ p}$) ve baş çevresi: 41 cm ($50-90 \text{ p}$) olarak ölçüldü, patolojik muayene bulgusu saptanmadı. Hasta poliklinik takibine alındı. Poliklinik izlemlerinde klinik durumunda bozulma gözlenmeyen olgunun taburculuktan 2 ay sonra plevral efüzyon ve pnömoniye bağlı ağır solunum sıkıntısı nedeniyle çocuk yoğun bakım servisine yatırıldı ve non-invaziv ventilasyonla solunum desteği ve oksijen tedavisi başlandı. Batında asit de saptanan hastanın tedavisine oktreotid ve diüretik eklendi. Semptomlarında gerileme olmaması nedeniyle entübe edildi, hemogramda lenfopeni ($100/\text{mm}^3$) ve serumda hipoalbuminemi saptandı. Altta yatan hastalık tamamıyla tedavi olmadığı için sürecin tekrarladığı düşünüldü. Lenfanjiektazi nedeniyle immün yetmezlik ve lenfopeniye bağlı sepsis gelişmiş olgu dissemine intravasküler koagülasyonu takiben yatışının 32. gününde yaşamının 7. ayında kaybedildi.

TARTIŞMA

Lenfanjiektazi tedavisinde propranolol literatürde nadir sayıda vakada kullanılmıştır. Dirençli şilöz asidi ve plevral efüzyonu olan iki olguda propranolol tedavisi yan etki olmadan uygulanmış, asit ve efüzyonun gerilediği gözlenmiştir (6, 7). Propranolol antiproliferatif etkisiyle infantil همانjiomların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu etkisini vazokonstriksiyon, VEGF'nin üretimini azaltarak anjiogenezin inhibisyonu ve kapiller endotelial hücrelerin apoptozunu indükleyerek yapar. VEGF-C ve reseptörü VEGFR-3 lenfatik endotelial hücre proliferasyonunu indükleyen lenfanjiogenetik faktörlerdir (6). Transgenik fare derisinde VEGF-C'nin aşırı üretimi kutanöz lenfatik damarlarda hiperplazi ile sonuçlanır (8). Poralla ve ark (6) yaygın ödem, şilöz asit ve şilotoraks tablosuyla doğup jeneralize lenfanjiektazi tanısı alan ve yaşamın 25. gününde propranolol tedavisi başlanan prematüre bir bebek tanımladı. Bu olguda propranolol tedavisi sonrası plazma VEGF-C ve VEGFR-3 düzeylerinde gerileme gözlemlendi, tedavinin 14. gününde semptomların düzeldiği ve tedavinin 43. gününde çekilen kontrol MRG'de lenfanjiektazinin gerilediği bildirildi. Ancak hastada yaşamının 6. ayda lenfanjiektaziye bağlı klinik bulgularda relaps gözlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılmış ve tedavi edilmiş, 9. ayda ikinci kez relaps nedeniyle tekrar yatırılmış ve viral akciğer enfeksiyonu sonrası gelişen

ağır solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmiştir. Bizim hastamız da benzer olarak propranolol tedavisinin 10. gününde klinik olarak semptomlarda düzelmeye göstermesine ve taburcu edilmesine rağmen 7. ayda relapsa bağlı sepsis ve ağır solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Ozeki ve ark (7) diffüz lenfanjiomiyomatozis tanılı 13 yaşındaki bir erkek olguyu propranolol ile tedavi ettiğini bildirdi. Plazma VEGF düzeyi yüksek olan ve plevral efüzyonu olan bu hastanın propranolol tedavisi sonrası plazma VEGF düzeyinin gerilediği ve plevral efüzyonun kaybolduğu, hastanın hala yaşadığı belirtildi. Bu olguda hastanın yaşının büyük olması nedeniyle bizim hastamızdan farklı olarak MCT yağı ve oktreotid tedavileri yerine interferon enjeksiyonları uygulanmıştı. İnterferon tedavisine yanıt vermeyen olguya oral propranolol başlanmış, vakamıza göre daha uzun bir sürede, tedavinin 6. ayında efüzyonun kaybolduğu gözlenmişti. Hastamızda literatürdeki olgulardan farklı olarak lenfanjiektazi tanısında yardımcı olan ve propranolol tedavisi sırasında izlemde kullanılan plazma VEGF düzeyi çalışılmadı.

Primer intestinal lenfanjiektazi mukoza, submukoza ve subserozadaki lenfatik kanalların dilatasyonu ve proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta protein kaybettiren enteropati ve lenf sıvısının barsak içine sızmasına bağlı olarak olgumuzda olduğu gibi hipoproteinemi, hipogamaglobulinemi, hipoalbuminemi ve lenfopeni gelişebilir, yaygın ödem, asit, plevral efüzyon, skrotum ve yüzde ödem, kilo kaybı, yağda eriyen vitaminlerin kaybı gözlenebilir. Lenfopeni ve hipogamaglobulinemi nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık vardır (9). Lenfanjiektazi tedavisinde klasik olarak yüksek protein içerikli diyet, LCT'den fakir MCT'den zengin mama ve TPN uygulanır. Bu tedaviye yanıt vermeyenlere diyetle beraber oktreotid, antiplazmin, traneksamik asit ve D vitamini verilebilir, cerrahi müdahale uygulanabilir (9). Dirençli şilöz asitli olguların sadece %58'inde cerrahi ile düzeltilebilir bir patoloji olması ve literatürde propranolol tedavisine yanıt alınan iki vaka bulunması nedeniyle hastamızda konservatif tedavi sonrası cerrahi girişim yerine propranolol tedavisi öncelikli olarak düşünülmüştür (6,7,10).

SONUÇ

Konjenital şilöz asit nadir görülen bir hastalık olup, tedavisinde LCT kısıtlı diyet, TPN, oktreotid ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Medikal yöntemlere dirençli lenfanjiektaziye bağlı konjenital şilöz asit olgularında cerrahi öncesi bir beta bloker olan propranolol denenebilir.

KAYNAKLAR

- Altunhan H, Annagür A, Ertuğrul S, Yüksekaya HA, Örs R. Coexistence of congenital chyloous ascites and congenital hypothyroidism: case report. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32:1486-9.
- Mouravas V, Dede O, Hatzioannidis H, Spyridakis I, Filippopoulos A. Diagnosis and management of congenital neonatal chyloous ascites. Hippokratia 2012;16:175-80.
- Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cardero I, Witte M, Perotti G. Congenital fetal and neonatal visceral chyloous effusions: neonatal chylothorax and chyloous ascites revisited. A multicenter retrospective study. Lymphology 2012;91-102.
- Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Neonatal chyloous ascites successfully treated with mct-based formula and octreotide: a case report. Int J Clin Pediatr 2012;1:30-3.

5. Romaska-Kita J, Borszewska-Kornacka MK, Dobrzaska A, Rudziska I, Czech-Kowalska J, Wawrzoniak T. Congenital chylous ascites. *Pol J Radiol* 2011;76:58-61.
6. Poralla C, Specht S, Born M, Müller A, Bartmann P, Müller A. Treatment of congenital generalized lymphangiectasia with propranolol in a preterm infant. *Pediatrics* 2014;133:438-43.
7. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Eng J Med* 2011;364:1380-2.
8. Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997;276:1423-5.
9. Ingle SB, Hinge CR. Primary intestinal lymphangiectasia: minireview. *World J Clin Cases* 2014;2:528-33.
10. Kuroiwa M, Toki F, Suzuki M, Suzuki N. Successful laparoscopic ligation of the lymphatic trunk for refractory chylous ascites. *J Pediatr Surg* 2007;42:15-8.