

OFFICIAL ORGAN
OF THE



EUROPEAN GROUP
OF LYMPHOLOGY

GROUPEMENT EUROPÉEN
DE LYMPHOLOGIE

THE EUROPEAN JOURNAL OF lymphology and related problems

VOLUME 2 • NUMBER 5 • 1991

SUMMARY

CLINICAL SCIENCES

Original articles

- Computerized tomography and xeroradiography in evaluation of oedemas (article in english, summaries in french and in english) — J. BRUNA p. 1
- Interest of dynamic lymphoscintigraphy in the assessment of lymphatic perturbation in lower limb lymphoedema. — Intérêt de la lymphoscintigraphie dynamique concernant l'évaluation des perturbations lymphatiques dans le lymphœdème des membres inférieurs. (article in english, summaries in french and in english) — F. BAULIEU, J.L. BAULIEU, L. VAILLANT, D. CASSSET-SENON, V. SECCHI, J.M. POTTIER, J. BARSOTTI p. 5
- Le test de perméabilité capillaire à l'albumine technétée. Méthode, intérêt physiopathologique et clinique. — The Landis's test : a method to evaluate the capillary filtration with 99mTc labelled albumin. Its clinical and physiopathological interest. (article in french, summaries in english and in french, digest of methods and results in english) — A. BEHAR, N. BOUARFA, P. VALENSI, G. LAGRUE p. 13
- Drainage lymphatique du lobe supérieur du poumon droit. — Lymphatic drainage of the upper lobe of the right lung. (article in french, summaries in english and in french) — M. RIQUET, G. HIDDEN et B. DEBESSE p. 19

Case reports

- Chylorrhée intestinale par rupture des chylifères de l'intestin grêle et avec hypoprotéinémie significative : à propos de 3 observations et de leur traitement par les protéines de soja. — Intestinal chylorrhea by rupture of the lacteals in the small intestine producing significant hypoproteinemia : a report of three cases and of their treatment by the protides of soja. (article in french, summaries in french and in english) — M. SERVELLE et L. TURPYN p. 24

BASIC SCIENCE

Original article

- Lymphoscintigraphic and morphometric study of synovial membrane in the osteoarthritic knee. — Etude morphométrique et lymphoscintigraphique de la membrane synoviale de genoux ostéoarthritiques. (article in english, summaries in french and in english). — MAMEDE de ALBUQUERQUE, S. CABRITA, J. PEDROSO de LIMA, NORBERTO CANHA p. 29
- The effect of the addition of calcium to monocyte phagocytosis suppressed by the chelating agents citrate and EDTA. — Effet de l'addition de calcium sur la phagocytose monocytaire et sa suppression par les agents chélatants citrate et EDTA. (article in english, summaries in french and in english). — L. BJERMER, A. WALLIN, K. SONDELL and B. NORBERG p. 33

Informations to authors.

5 A

Calendar

5 B

Computerized tomography and xeroradiography in evaluation of oedemas

J. BRUNA

Department of Radiology
Charles University Medical Faculty, Prague.

SUMMARY

Computerized tomography and xeroradiography yield useful diagnostic information for the diagnosis and for the differential diagnosis of oedemas. Computerized tomography is applied in the diagnosis of secondary lymphoedema due to the metastatic lymph node involvement. Xeroradiography and computerized tomography of oedemas find use in the assessment of the degree and character of extremity oedemas. Xerolymphography permits more precise visualization of pathological changes in lymph vessels as well as of collateral lymph circulation of extremity in comparison with classical X-ray lymphography. Xeroradiography and especially computerized tomography are useful in differentiation between malignancy and extremity oedemas. Computerized tomography in combination with colour lymphography (patent blue test) give more diagnostic informations than the xeroradiography and, therefore, we prefer these methods also in routine diagnosis of oedemas.

RÉSUMÉ

La tomographie radiologique computérisée et la xéroradiographie apportent d'utiles informations tant pour le diagnostic que pour le diagnostic différentiel des œdèmes. La première technique est utilisée pour le diagnostic du lymphoœdème secondaire à un envahissement ganglionnaire métastatique. Les deux techniques seront utilisées pour établir le degré de gravité et les caractéristiques des œdèmes des extrémités. La xérolymphographie permet, par rapport à la lymphographie classique, une visualisation plus précise des modifications pathologiques des vaisseaux lymphatiques ainsi que des circulations lymphatiques de collatéralisation. La xéroradiographie et plus particulièrement la tomographie computérisée aideront au diagnostic différentiel entre pathologies malignes et œdèmes des extrémités. La tomographie computérisée combinée au test en bleu patenté donne plus d'informations que la xéroradiographie et sera préférée dans la mise au point de routine des œdèmes.

KEY WORDS : computerized tomography, xeroradiography, evaluation of oedemas.

Reprints request :

Prof. Joseph Bruna, M.D.

Clinic of Radiology

Šrobárova 50

10034 Praha 10

Czechoslovakia

New imaging methods including ultrasound, computerized tomography, magnetic resonance tomography, scintigraphy, xeroradiography and others facilitated the diagnosis and closer specification of oedemas. In xeroradiography and computerized tomography, we are interested since 1976. Some of our experience was published (1 - 2). Generally is known that computerized tomography is particularly useful for the diagnosis of the cancer involvement of the lymph nodes and the xeroradiography for the diagnosis of the soft tissues including axillary lymph nodes. Application of the xeroradiography in diagnosis of lymphatic system was first described by SCHERTEL et al. (4) and first experience with the CT diagnostic of oedemas by KALIMA et al. (5). We use both CT and xeroradiography in evaluation of oedemas in detection of the skin, subcutis and muscle tissue changes. Xeroradiography benefits from the peculiarities of this technique. Computerized tomography gives objective data about the structure, density and volum of all tissues.

I would like to present my own experience with both methods – CT and xeroradiography – in evaluation of oedemas.

MATERIAL and METHODS

In a group of 360 patients with enlarged pelvic lymph nodes confirmed by computerized tomography, secondary lymphoedema was present in only 38 patients. Plain xeroradiography of oedematous extremity was performed in 90 patients, direct lymphography (xerolymphography of conventional X-ray film lymphography) in 80 patients, computerized tomography of oedematous extremity in 50 patients. Five of them were proved to have neoplastic involvement of the subcutis or subfacial structures (myxoliposarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma).

For computerized tomography, the patient is examined in the conventional spine position, layer thickness 4 or 8 mm, exposure time 5 seconds. As contrast medium, Iodamid Bracco or Venografin Spofa 40 ml intravenously are used. Plain xeroradiograms of oedematous extremities were performed in negative mode (115 kV, 15-50 mAs). In the images obtained, the skin thickness (C) as well as the thickness of the subcutis (SC), muscle-bone layer (MB) and transverse diameter (D) were measured and symptoms of fibrosis (F) determined (Fig. 1). Density of the subcutis was also measured before and after injection of contrast agent. Direct xerolymphography was used only exceptionally in 38 patients with secondary lymphoedema using Lipiodol Ultrafluide Byk Gulden or only non-ionic water soluble Iopamiro Bracco.

RESULTS

Plain xeroradiography in negative mode or plain computerized tomography of oedematous extremity were better for the determinations of the skin and subcutis than conventional X-ray examination (tab. 1). The tell tale signs of oedema of the extremity include hypertrophied subcutis, skin thickening and a wide-ranging histogram with small density difference between the scout picture and that following contrast medium injection estimated by computerized tomography (Fig. 2, 3, 4). There is no enlargement of the muscle layer, though there may be a degree of enlargement in mixed lymphovenous oedema or evident enlargement in case of venous oedema (Fig. 5). In one of our female patients, the computerized tomography was used repeatedly after oil lymphography of the extremity concerned. We obtained proof of typical picture of secondary lymphoedema with dermal back flow, collateral circulation via mons veneris to the contralateral side of the body, and a subfascial collateral vessel under the fascia of the sartorius and gracilis muscles. The oedema of mons veneris seen on the plain computerized tomograms is the sign of collateral lymphatic circulation in the group of patients with secondary lymphoedema of lower extremity.

The measured extremity circumference values were compared with values calculated on the basis of plain xeroradiograms or plain computerized tomograms of extremities. The typical picture of lymphoedema is enlarged subcutis, thicker skin, higher density of subcutis, signs of fibrosis in subcutaneous layer.

Acute venostatic oedema of the extremity in cases of deep phlebothrombosis causes muscle tissue thickening with no major hypertrophy of the subcutis.

Lipoma and liposarcoma are noted for pathological tissue adipose density between -120 H up to -80 H (in lipoma) and -80 H up to 0 H (in liposarcoma).

Myxoliposarcoma is characterized by presence of adipose densities and, at the same time, densities in the region above zero up to 20 H.

Rhabdomyosarcoma, involving the muscle layer, has a density of about 20 H, and is, on the whole, homogenous without the adipose component.

Direct lymphography yields the most accurate picture of the character of lymphatic vessels alteration, lymphatic collateral circulation and lymph nodes changes. *The positive mode of xerolymphography* was better suited for visualization as even minute lymphatic vessels than conventional X-ray film lymphography (Fig. 6).

DISCUSSION

It is generally recognized fact that lymphography and computerized tomography are the most effective methods of staging and consequently of planning the most suitable cure of lymph node diseases. The computerized tomography and xeroradiography give useful diagnostic information for the diagnosis and for the differential diagnosis of oedemas (1, 2, 3, 4, 5). The computerized tomography yields more diagnostic informations in comparison with xeroradiography. Economically the xeroradiography is much cheaper as CT investigation. We obtained some remarkable results in the use of plain xeroradiography of the axillary lymph nodes, too (3). Plain xeroradiography in combination with colour lymphography (patent blue test) is valuable particularly in those patients with oedemas where direct lymphography is relatively or absolutely contraindicated or where it failed previously. Plain xeroradiography for lymphoedema is an objective simple and non-invasive method permitting the identification of the degree as well as the nature of oedema. The xeroradiogram remains a piece of permanent evidence. Comparison and precise measurement in repeat xeroradiograms can help ascertain the dynamics of oedema changes. The rate of skin thickening and

the character of the subcutis give an idea of the degree of fibrosis (3). Computerized tomography is also useful in the assessment of the degree and character of extremity oedemas and in differentiation between the different types of oedemas and between oedemas and malignancy (1, 9). Computerized tomography in combination with colour lymphography is used in oedemas diagnosis as modern non-invasive methods. The combination of colour lymphography with CT gives more diagnostic informations and therefore we prefer it to the combination colour lymphography with xeroradiography. Computerized tomography may also be helpful in the follow-up of oedematous changes as well as in assessing the effectiveness of antioedematous treatment. Xerolymphography is used in extremity oedema exceptionally. The principal advantage of xerolymphography is that it permits the visualisation of even some of very fine lymphatic vessels both in soft tissues and in bone structures, lymphatics in the skin (dermal back flow) and in the vicinity of blood vessels, as well as tiny extravasation and collateral lymphatic circulation (3).

Tableau I - Tabel I
Xeroradiographic measurements of secondary arm oedema
(N = 15)
Mesures radiographiques d'œdèmes secondaires
de membres supérieurs
(N = 15)

Results of measurement	C mm	SC mm	D mm	F
Normal arm	1 ± 0.5	9 ± 4	77 ± 7	0
Lymphoedema	3 ± 2	22 ± 14	117 ± 23	0.2

Comments :
C = thickness of skin
SC = thickness of subcutis
D = diameter of extremity
F = degree of fibrosis

Commentaires :
C = épaisseur de la peau
SC = épaisseur du tissu sous-cutané
D = diamètre du membre
F = évaluation du caractère « fibreux »

REFERENCES

1. BRUNA J. — Computerized tomography in differential diagnosis of oedemas (Czech). *Čs. Radiol.*, 43, 1989, 6 : 408-415.
2. BRUNA J., GRAVELLE I.H. — Xeroradiography of the lymphatic system. *Z. Lymphol.*, 2, 1978, 2 : 88-90.
3. BRUNA J. — Xeroradiography of the lymphatic system. *Acta Univ. Carol. Med. / Monography / CI*, 1981.
4. SCHERTEL L., HARBST H., WINKEL K., LANGE S. — Xeroradiography of the lymphatics. *Lymphology*, 8, 1975, 2 : 94-99.
5. KALIMA T.V., TALLROTH K., SOMER K. — CT in diagnosis of lower extremity oedemas. In : Advances in Lymphology. *Ed. Bartoš V., Davidson J.W., Avicenum, Praha, 1982.*

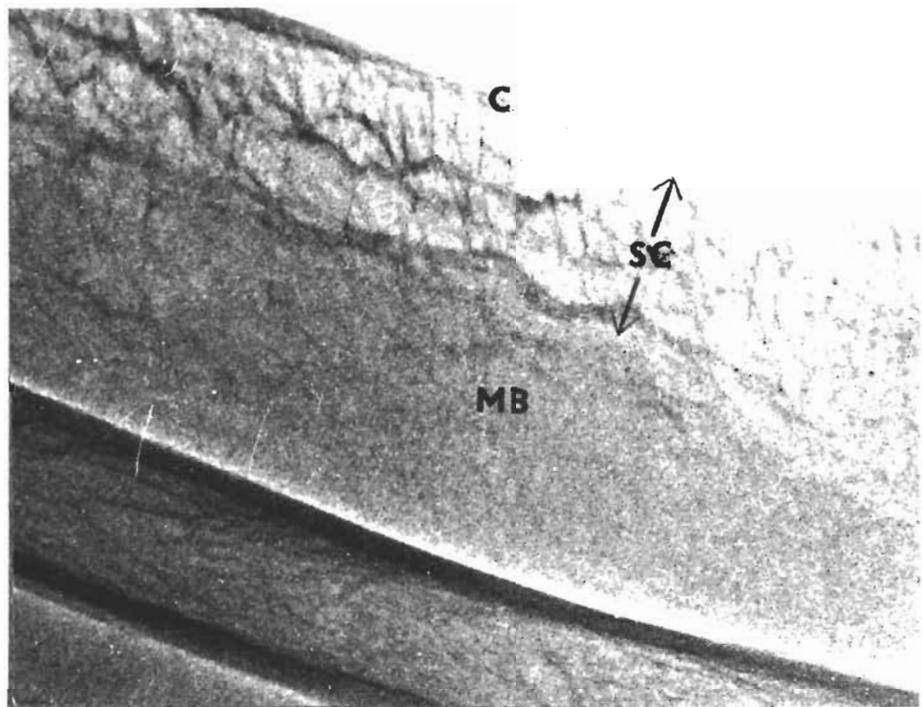


Figure 1

Negative-mode plain xeroradiogram
of the arm (detail).

C = cutis SC = subcutis
MB = muscle bone layer

Xeroradiographie (mode négatif)
d'un membre (détail)

C = peau SC = tissu sous-cutané
MB = tissu musculaire



Figure 2

Irregular thickness of the skin.
Secondary lymphoedema of the leg.

Lymphœdème secondaire d'un membre.
Epaisseur irrégulière de la peau.

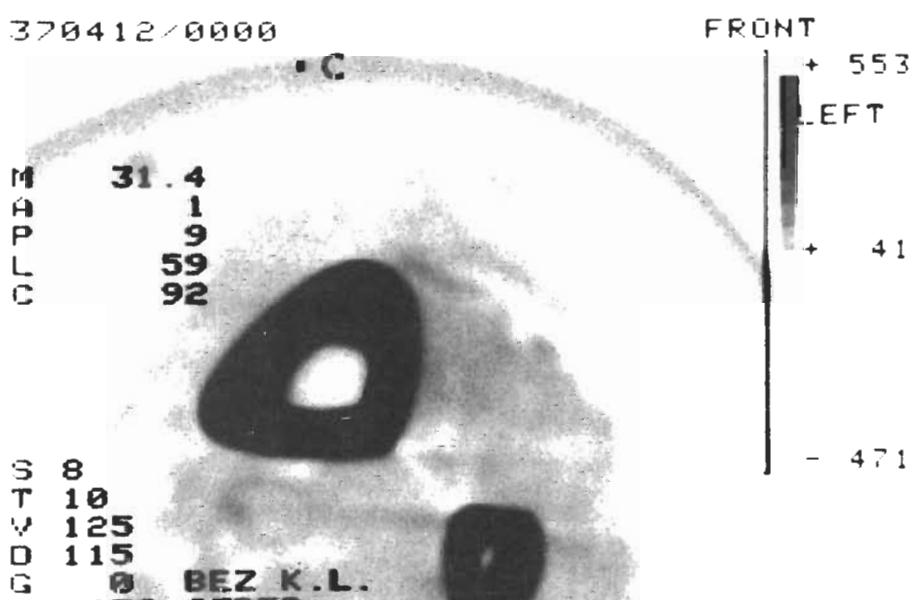


Figure 3

Thicker skin (C) of the density 31.4 H.
Secondary lymphoedema.

Lymphœdème secondaire.
Peau plus épaisse d'une densité = 31.4 H.

205623/0000

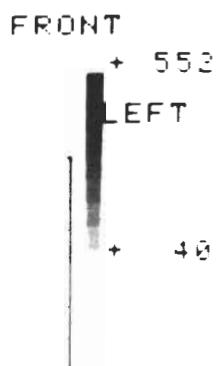
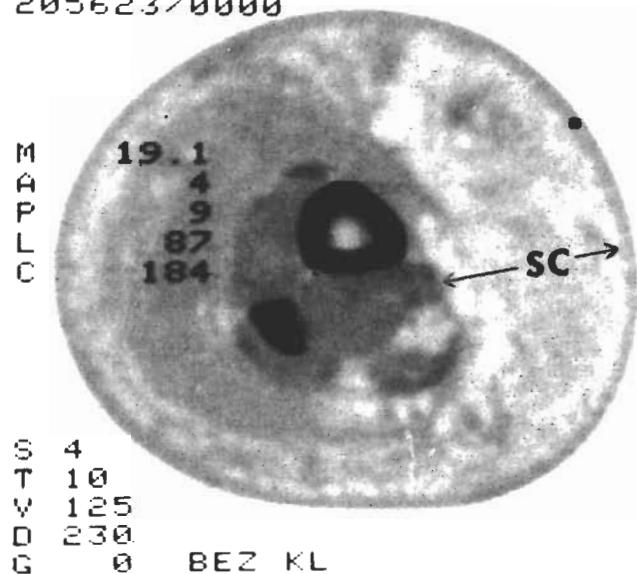


Figure 4

Secondary lymphoedema of the leg.
Thickened subcutaneous layer (SC)
and skin.

Lymphœdème secondaire d'un membre.
Epaississement cutané et sous-cutané (SC).

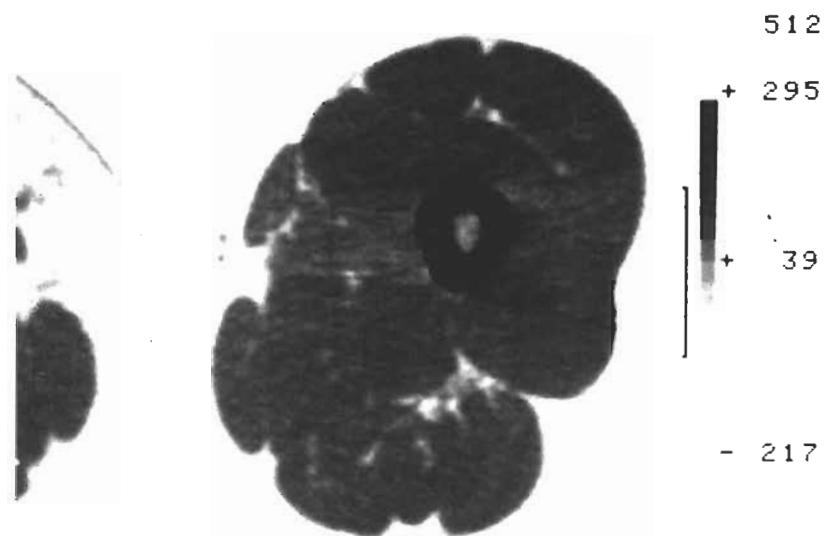


Figure 5

Venostatic oedema.
Skin is normal,
enlargement of the muscle layer.

Œdème d'origine veineuse.
La peau est normale.
La loge musculaire est élargie.



Figure 6

Positive-mode xerolymphangiogram.
Localized dermal back flow,
convolutions of lymphatics in the subcutis.

Xerolymphangiographie (mode positif).
Reflux dermique localisé.
Circonvolutions lymphatiques
dans le tissu sous-cutané.

Interest of dynamic lymphoscintigraphy in the assessment of lymphatic perturbation in lower limb lymphœdema

Intérêt de la lymphoscintigraphie dynamique concernant l'évaluation des perturbations lymphatiques dans le lymphœdème des membres inférieurs

F. BAULIEU*, J.L. BAULIEU*, L. VAILLANT**, D. CASSET-SENON*,
V. SECCHI*, J.M. POTTIER*, J. BARSOTTI***

(*) Department of Nuclear Medicine and Ultrasounds

(**) Department of Dermatology

(***) Department of Orthopedics and Traumatology

Trousseau University Hospital, Tours (France)

SUMMARY

Two computerized techniques, factorial analysis (FA) and condensed image processing (CIP) were employed to study the dynamic recording in patients with lower limb lymphœdema. The sequential recording consisted of 40 consecutive 1 min. frames of both legs. A 3 factor FA and a CIP were applied successively to each leg after masking the contralateral leg. FA processing enabled the extraction from the sequential recording of the different dynamic components on factors. CIP allowed to condense spatial and temporal information of the dynamic series into a single image. We report the results of FA and CIP using in 4 typical pathologic cases : lymphatic hyperplasia, lymphatico-venous œdema, post-traumatic and post-erysipelas lymphœdema. In each pathological pattern, the results of CIP and FA were compared to the visual inspection of the images. FA data allowed to identify several kinetics in the vessel and to display the kinetics in interstitial space. CIP data displayed abnormal lymph propulsion. In all cases, FA and CIP helped to evaluate the physiopathological changes involved in lymphœdema.

RÉSUMÉ

Deux méthodes de traitement informatique, l'analyse factorielle (AF) et le procédé d'image condensée (PIC) ont été employées pour étudier l'enregistrement scintigraphique dynamique chez des malades ayant un lymphœdème des membres inférieurs. L'enregistrement dynamique en regard des deux jambes comportait 40 images consécutives de 1 minute. Une AF à 3 facteurs et le PIC ont été appliqués successivement à chaque jambe après avoir masqué la jambe contralatérale. Le procédé d'AF a permis d'extraire de l'enregistrement séquentiel les différents composants dynamiques ou facteurs. Le PIC a permis de condenser l'information spatiale et temporelle de la série dynamique en une seule image. Nous rapportons les résultats de l'utilisation de l'AF et du PIC dans 4 cas pathologiques typiques : hyperplasie lymphatique, œdème lymphatico-veineux, lymphœdème post-

traumatique et secondaire à un érysipèle. Dans chaque modèle pathologique, les résultats du PIC et de l'AF furent comparés à ceux de l'inspection visuelle des images. Les résultats de l'AF ont permis d'identifier plusieurs cinétiques dans le vaisseau et de montrer la cinétique dans l'espace interstitiel. Les résultats du PIC ont montré la propulsion anormale de lymph. Dans tous les cas, l'AF et le PIC ont aidé à évaluer les modifications physiopathologiques responsables du lymphœdème.

KEY WORDS : Lymphoscintigraphy, dynamic recording, factorial analysis, condensed image.

Reprints request :

Françoise Baulieu, M.D.

*Department of Nuclear Medicine and Ultrasounds
Trousseau Hospital - 37044 Tours (France)*

INTRODUCTION

Lymphoscintigraphy has become the imaging modality of choice for evaluating lower limb lymphœdema (14). In most cases, static imaging is sufficient to objectively confirm the lymphœdema. However, dynamic scintigraphy provides complementary informations about abnormalities of lymph kinetic. The conventional dynamic imaging processing consists to obtain time activity curves from regions of interest (ROI's); these ROI's are not standardized and represent the activity of superimposed spatial structures. To improve the interpretation of the sequential recording, we systematically use two other computerized techniques, factorial analysis (FA) and condensed image processing (CIP). Based upon our experience, this report describes the usefulness of FA and CIP to depict pathological changes in lower limb lymphœdema.

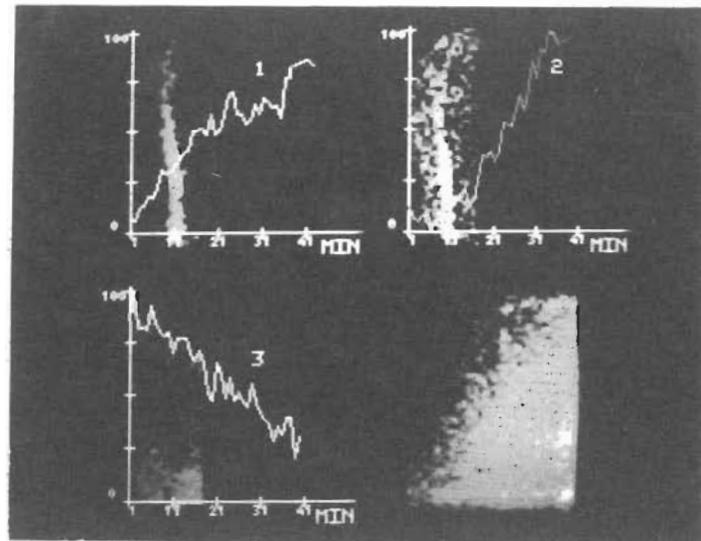


FIGURE 1

Computer analysis : normal pattern.

- FA : 1 and 2 : two consecutive fillings of the vessel.
3 : minimal tracer diffusion from the injection site.
CIP : Regularly ascending activity to the top of the leg.*

Traitements informatiques : modèle normal.

- FA : 1 et 2 : deux remplissages consécutifs du vaisseau.
3 : diffusion minime du traceur à partir du site d'injection.
PIC : Activité régulièrement ascendante vers le haut de la jambe.*

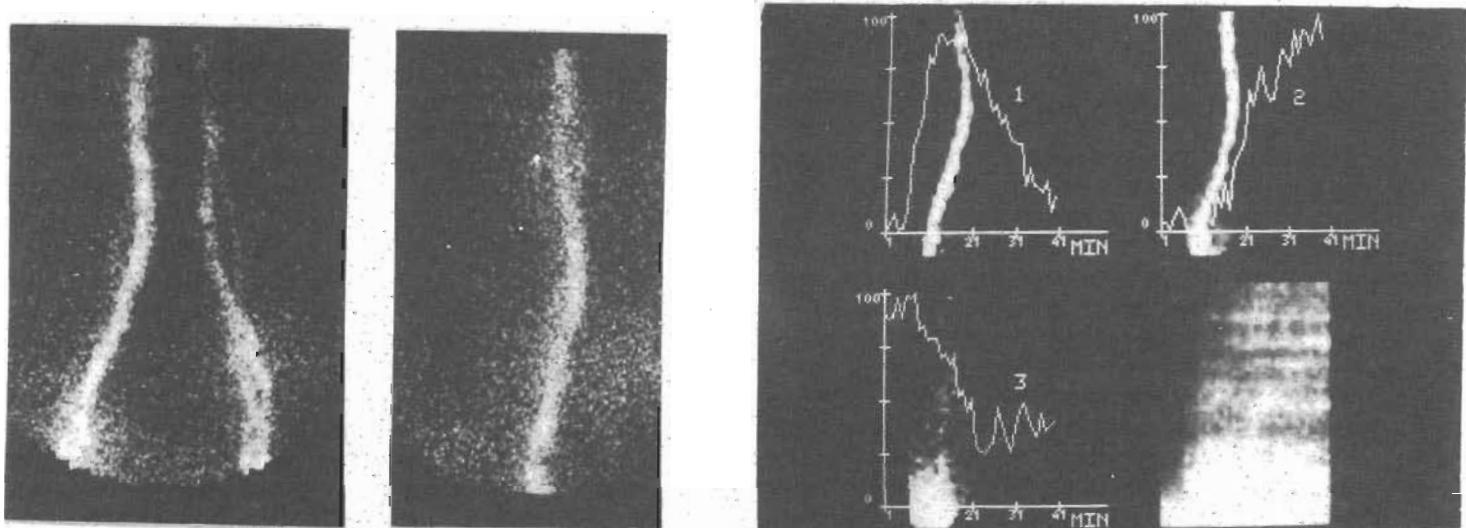


FIGURE 2

Lymphatic hyperplasia of the right limb.

- A - Dynamic and static imaging - both legs (20 min) and right leg (40 min)
On the right side, rapid proximal migration through a dilated vessel.*

B - Computer analysis of the right limb.

- FA : 1 and 2 : two consecutive fillings of a dilated vessel.
3 : tracer diffusion from the injection site.
The curve is decreasing then flat when the second lymphatic charge occurs.
CIP : Prompt tracer transport with prominent horizontal and vertical activity bands.*

Hyperplasie lymphatique de la jambe droite.

- A - Imagerie dynamique et statique des deux jambes (20 min.) et de la jambe droite (40 min.).
Du côté droit, migration proximale rapide à travers un vaisseau dilaté.*

B - Traitement informatique des informations recueillies en regard de la jambe droite.

- AF : 1 et 2 : deux remplissages consécutifs d'un vaisseau dilaté.
3 : diffusion du traceur à partir du site d'injection.
La courbe décroît puis s'aplatit lors du 2me influx de lymphé.
PIC : Activité rapidement ascendante avec des bandes évidentes, horizontales et verticales.*

METHODS

1) Lymphoscintigraphy

Three mCi of Te-99m antimony sulfur Colloid (111 MBq) (TechneScan*) (Mallinckrodt Laboratory) were injected subcutaneously into the first interdigital space of each foot. A wide field gamma-camera (General Electric 520 T) connected to a data processing system (Sopha Simis V) was used for imaging. The sequential recording consisted of 40 consecutive one minute images of ankles and legs immediately after tracer injection. Additional static pictures of each leg, the thighs and pelvis (imaging time 2 minutes) were obtained at 40 minutes and 4 hours.

2) Dynamic recording processing

a) Factorial analysis

The methodology and the software of FA have been developed by BARBER (1), and DI PAOLA and BAZIN (6, 2). The basis hypothesis is that each trixel (x, y, t pixel area of the digital image) as a linear combination of a certain limited number of physiological components. FA processing is able to extract automatically different kinetic components from the dynamic series despite anatomic superimposition. Each kinetic component or factor is described by a factorial image which represents the spatial contribution to the factorial curve. The factorial curves are represented superimposed on their associated factorial images. FA of lymphoscintigraphic dynamic recording allows the generation of uncontaminated curves corresponding to the kinetics in the lymphatic vessels and in the interstitial space.

A 3 factors FA processing was applied to the dynamic series of both legs successively for each leg after masking the contralateral leg.

b) Condensed image

The computer method for depicting the dynamic sequence into a single image has been previously described by SVEDBERG (11). Each sequential image, originally in a 64×64 matrix, is compressed into a one pixel vertical column which displays the tracer activity distribution from the lower to the upper part of the image. The successive columns are assembled side by side thereby forming a condensed image. The vertical and horizontal dimensions of the condensed image are respectively space and time.

We performed condensed image processing, successively for each leg after masking the contralateral leg. The 40 successive images of both legs were described by two condensed images. Each condensed image shows the tracer distribution along the leg during the 40 one minute consecutive images.

RESULTS

1) Normal functional state

(figure 1)

The sequential pictures show the continuous and usually symmetrical radiocolloid progression from the lower to the upper part of the legs.

The static pictures clearly display one lymphatic vessel in the internal side of the calves and thighs. The ilio-inguinal nodes, present at 40 minutes, are more numerous at 4 hours. There is no significant interstitial activity.

The three factor FA of each leg provides two factors for the vessel and one factor for a minimal localized tracer diffusion from the injection site. The two vessel factors are described by two ascending curves ; the factorial curve corresponding to tracer diffusion from injection site rapidly decreases.

Each CIP displays progressive and regular ascending radioactivity to the top of the leg.

2) Lymphœdema

The dynamic recording may depict an enhanced or decreased lymph flow along one or both legs.

The main abnormalities of static pictures affect the lymphatic vessels, nodes and the interstitial space. The lymphatic collectors may be thin or on the contrary dilated. The ilio-inguinal nodes may be hypoactive, occasionally absent at 4 hours or multiple at 40 minutes. An high interstitial activity of the calf is frequently observed.

These abnormalities allow to confirm the lymphatic involvement in œdema. In primary lymphœdema, they allow to differentiate hyperplasia and hypoplasia which may prevail over lymphatic collectors or nodes. In secondary lymphœdema, the lymphatic pattern depends on the cause of œdema. After nodes radical dissection or radiotherapy, the nodes are commonly absent and radionuclide may accumulate within soft tissues. In lymphœdema associated to a chronic venous insufficiency, the lymphatic vessels may be markedly dilated.

In fact, the accurate interpretation of dynamic and static imaging is uneasy. The scintigraphic images represent the plane imaging of a three dimensional space. The vessels are often poorly differentiated from the interstitium. In order to improve the assessment of lymphœdema, we applied FA and CIP to the dynamic study. The following typical pathological cases illustrate the interest of these computer based techniques in lymphatic abnormalities interpretation.

a) Lymphatic hyperplasia of the right limb

(figure 2)

The venous exploration (Doppler ultrasonography) did not demonstrate a venous insufficiency :

- * Sequential pictures and static imaging (figure 2 A) :
the dynamic imaging shows a rapid proximal migration of radiocolloid on the right side ; the lymphatic vessel of the right leg is dilated.
- * Computer analysis of the right limb (figure 2 B)
 - FA : the first two factors represent two consecutive lymph influxes into the dilated vessel.
The peak of the first curve is early and sharp.
The second curve exhibits an ascending progression.
The third curve displays the tracer diffusion from the injection site into the interstitial space of the calf ; it is associated to a curve that is increasing then flat ; the activity shift occurs with the second lymph influx, when the lymphatic load exceeds lymphatic transport capacity.
 - CIP : it depicts rapid tracer transport at five minutes after injection and a set of vertical and horizontal bands. The activity of the horizontal bands is higher in the lower third of the leg. The CIP reflects the discontinuous progression of the lymph ; the horizontal bands could represent the level of vessel valved segments or lymphangions.

b) Lymphatico-venous œdema of the left limb

(figure 3)

The patient had varicose veins.

- * Sequential pictures and static imaging (figure 3 A) :
the lymph progression speed in both legs seems symmetrical ; the lymphatic vessel of the left leg exhibits a long external collateral.
- * Computer analysis of the left limb (figure 3 B) :
 - FA : the three factors represent three consecutive fillings in the lymphatic pathway. The third factorial image represents the vessel in the internal side of the calf ; it dis-

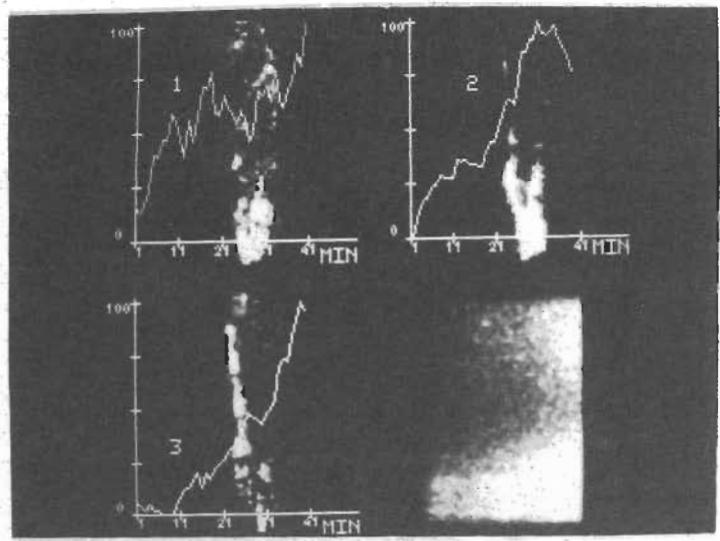
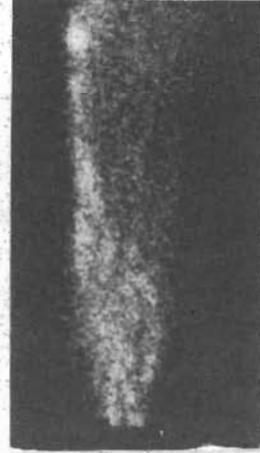
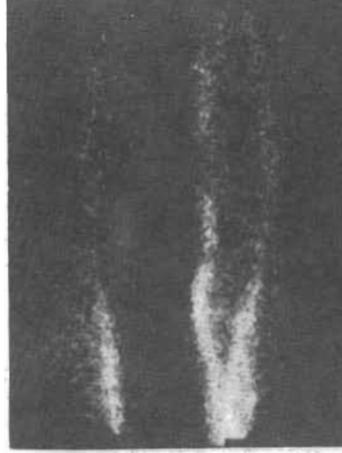


FIGURE 3

Lymphatic-veinous œdema of the left limb.

A - Dynamic and static imaging - both legs (20 min) and left leg (40 min)
On the left side, lymphatic vessel with collaterals.

B - Computer analysis of the left limb.

FA : 1 and 2 : two consecutive fillings of a distal lymphatic pathway.

3 : proximal tracer migration through a "varicose" lymphatic.

CIP : delayed proximal drainage.

Œdème lymphatico-veineux du membre gauche.

A - Imagerie statique et dynamique des deux jambes (20 min.) et de la jambe gauche (40 min.).
Du côté gauche, vaisseau lymphatique avec des collatérales.

B - Traitement informatique des informations recueillies en regard du membre gauche.

AF : 1 et 2 : deux remplissages consécutifs d'un réseau lymphatique distal.

3 : migration proximale du traceur à travers un lymphatique "variqueux".

PIC : Drainage proximal retardé.

plays the irregular caliber of the vessels, with several levels foci uptake that correspond to « varicose lymphatic ».

- CIP : it represents the delayed proximal tracer migration.

c) **Post-traumatic lymphœdema of the left limb ; dermal backflow**
(figure 4)

The patient had an history of acetabulum fracture and lymphorrha of the thigh six years earlier.

- * Sequential pictures and static imaging (figure 4A). They display a bilateral prompt drainage and an extensive interstitial activity of the left calf.
- * Computer analysis of the right limb :
 - FA : the first 2 factors represent two consecutive lymph influxes in the vessel. The first factor is described by a curve with a peak. The second factor is represented by a curve which is slowly ascending then flat ; the associated image represents the lymphatic vessel and a thin collaterals network which is adjacent to the internal side of the vessel. The third factor is described by an ascending curve ; it is associated to an hyperactivity of the middle third of the calf.
 - CIP : it displays a delayed large hyperactivity area unrelated to the main vessel, corresponding to the local dermal backflow.

d) **Post-erysipelas lymphœdema of the left limb**

This patient had an history of erysipelas relapses.

- * Sequential pictures and static imaging.
The radiocolloid progression kinetic along the legs is symmetrical, with depiction of a long external collateral on the left side. On delayed view, there is a tracer accumulation in the lower half of the left calf and a set of nodes along the leg.
- * Computer analysis of the left leg.
The first two factors represent two consecutive fillings of the vessel.
The third factor is described by a delayed ascending curve : the associated image represents an activity area along the collateral vessel.
 - CIP : it displays the delayed occurrence of an intense activity area, surmounted by a thin horizontal band. Activity area, which is on a level with the collateral corresponds to the lymph transudation. Erysipelas resulted in an increased permeability of this vessel collateral.

DISCUSSION

Unlike conventional lymphography, lymphoscintigraphy is a non invasive and safe method with no side effect (13, 7). It yields functional imaging of the peripheral lymphatic system. Whereas a large number of scintigraphic data support lymphoscintigraphy as an effective way to depict a pathological lymphatic system, certain limitations exist : the scintigraphic imaging has a poor anatomical resolution and may be disappointing in lymphedema, specially when there is an inadequate filling of lymphatic vessels and a high activity of soft tissues.

Dynamic imaging is currently performed to improve the sensitivity of static imaging : however, global visual inspection of an image series has proved difficult ; the usual processing method of dynamic recording consists to generate time activity curves from regions of interest (8, 9, 10) ; the choice of ROI's is arbitrary and difficult ; the selected ROI's don't correspond to a single anatomical structures ; the time activity curves usually represent the kinetic of superimposed spatial structures including lymph collectors and interstitial space.

In order to better interpret dynamic imaging, we used two other processing techniques, FA and CIP. FA allows to automatically extract from the sequential recording uncontaminated curves and images, corresponding to the dynamic components. CIP successfully condenses into a single image temporal and spatial information that is contained in the dynamic recording. We previously reported the usefulness of these both techniques in lymphœdema evaluation (3, 4).

The presented cases illustrate that these both techniques improve the diagnosis value of lymphoscintigraphy. Factorial analysis allows to better individualize abnormalities in size and number of lymphatic collectors. It identifies several lymph influxes in the same vessel. It depicts the different pathological kinetics in interstitial space. FA processing data allow to discuss the pathophysiological changes involved in lymphœdema. In lymphatic hyperplasia or dynamic insufficiency, they demonstrate the lymph diffusion from the vessel when the lymphatic load exceeds lymphatic capacity. In dermal backflow, they clearly demonstrate the lymphatic obstruction and the alternate pathway return by dermic collaterals (12). In lymphœdema aggravated by erysipelas, it localizes the progressive transudation of lymph, secondary to the increased permeability of the vessel. CIP simply reflects the lymph propulsion speed along the leg ; it localizes lymph stasis and displays abnormal lymph propulsion ; in lymphatic hyperplasia, it illustrates the discontinuous lymph transport through lymphatic trunks.

From our experience, we conclude that FA and CIP using proves an interesting tool for interpreting dynamic pictures. It allows to improve the management of treatment, in lymphœdema. We recently applied FA to the assessment of the effects of sequential pneumatic compression (5). FA and CIP are more particularly adapted to the studies directed to research but they are compatible with a routine use. It would be useful to develop a standard utilization protocol. Multicentric studies would determine the ultimate efficacy of these techniques.

CONCLUSION

The study of dynamic image sequence by FA and CIP helps to discuss the pathological changes which are involved in lymphœdema. Both analysis procedures provide temporal and spatial information of the dynamic recording. Description of FA is analytic, description of CIP is synthetic. We think that FA and CIP utilization has a real interest to evaluate œdema and to manage its treatment..

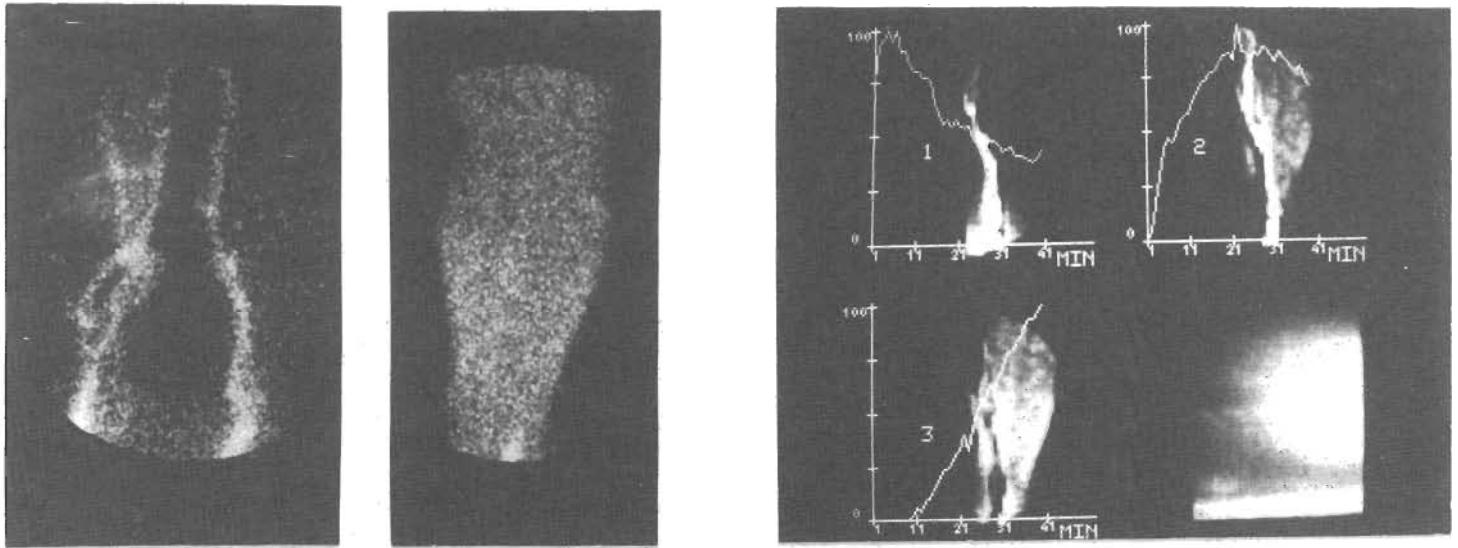


FIGURE 4

Post-traumatic dermal blackflow of the left limb.

A - Dynamic and static imaging - both legs (10 min) and left leg (40 min)
Bilateral rapid truncal filling with depiction of collaterals on the right side ;
on the left side, transitory visualization of the vessel and tracer progressive accumulation in the calf.

B - Computer analysis of the left leg.

FA : 1 : prompt lymph transport in the vessel.
2 : second lymph influx, displaying a collateral pathway in the middle third ; no significant activity variation of the curve after 20 minutes.
3 : high interstitial activity in the middle third of the calf, apart from the vessel.

CIP : After 20 minutes, large activity area, as a " pool ", in the two upper thirds of the leg.

Reflux dermique post-traumatique du membre gauche.

A - Imagerie dynamique et statique des deux jambes (10 min.) et de la jambe gauche (40 min.).
Remplissage tronculaire bilatéral rapide avec mise en évidence des collatérales du côté droit ;
du côté gauche, visualisation transitoire du vaisseau et accumulation progressive du traceur
dans le mollet.

B - Traitement informatique des informations recueillies en regard de la jambe gauche.

AF : 1 : Transport rapide de lymphe dans le vaisseau.
2 : Deuxième influx de lymphe, mettant en évidence un réseau de collatérales au tiers moyen. Aucune variation d'activité significative de la courbe après 20 minutes.
3 : Activité interstitielle élevée au tiers moyen du mollet, à partir du vaisseau.

PIC : Après 20 minutes, large aire d'activité, en " flaque ", dans les deux tiers supérieurs de la jambe.

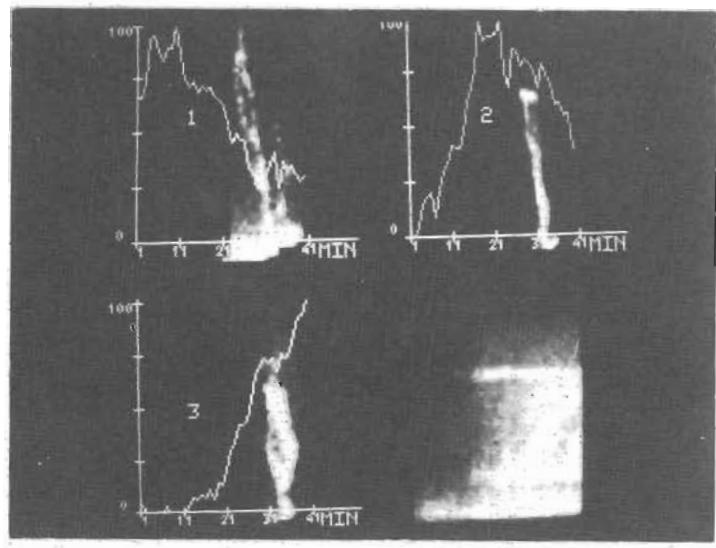


FIGURE 5

Post-erysipelas lymphædema of the left limb.

A - Dynamic and static imaging - both legs (30 min) and left leg (4 hr)
On the left side, cephalad tracer migration in the vessel with depiction of an external collateral
then, at 4 hr, tracer extravasation in the calf and several nodes along the leg.

B - Computer analysis of the left leg.

FA : 1 and 2 : two consecutive lymph influxes through vessels.

3 : after 20 min., ascending curve displaying activity around a collateral of the vessel.

CIP : after 20 min., intense radioactivity below an horizontal band that corresponds to the upper level of the collateral.

Lymphœdème du membre gauche secondaire à un érysipèle.

A - Imagerie statique et dynamique des deux jambes (30 min.) et de la jambe gauche (4 h.).
Du côté gauche, migration céphalique du traceur dans le vaisseau,
dessinant une collatérale externe, puis à 4 h., l'extravasation du traceur dans le mollet
et plusieurs ganglions le long de la jambe.

B - Traitement informatique des informations recueillies en regard de la jambe gauche.

AF : 1 et 2 : Deux influx consécutifs de lymphe à travers les vaisseaux.

3 : Après 20 minutes, courbe ascendante mettant en évidence l'activité autour d'une collatérale d'un vaisseau.

PIC : Après 20 minutes, radioactivité intense au-dessous d'une bande horizontale qui correspond au niveau supérieur de la collatérale.

REFERENCES

1. BARBER D.C. (1980) — The use of principal components in the quantitative analysis of gamma-camera dynamic studies. *Phys. Med. Biol.*, 25 : 283-292.
2. BAZIN J.P., DI PAOLA R. (1982) — Advances in factor analysis applications in dynamic function studies. In : RAY-NAUD C. (Ed.), *Nuclear Medicine and Biology*, Volume I, Pergamon Press, Paris, pp. 33-58.
3. BAULIEU F., BAULIEU J.L., SECCHI V., DABIENS J., BARSOTTI J., ITTI R. (1989) — Factorial analysis of dynamic lymphoscintigraphy in lower limb lymphoedema. *Nucl. Med. Comm.*, 10 : 109-119.
4. BAULIEU F., BAULIEU J.L., SECCHI V., CASSET D., DABIENS J., ITTI R., BARSOTTI J. (1990) — The potential usefulness of condensed image processing of sequential lymphoscintigrams in patients with lymphedema. *Lymphology*, 23 : 15-22.
5. BAULIEU F., BAULIEU J.L., VAILLANT L., SECCHI V., BARSOTTI J. (1989) — Factorial analysis in radionuclide lymphography : assessment of the effects of sequential pneumatic compression. *Lymphology*, 22 : 178-185.
6. DI PAOLA R., BAZIN J.P., AUBRY F. (1982) — Handling of dynamic sequences in nuclear medicine. *IEEE Trans. Nucl.*, NS - 29 : 1310-1321.
7. McNEILL G.C., WITTE M.H., WITTE C.L., WILLIAMS W.H., HALL J.N., PATTON D.D., POND G.D., WOOLFENDEN J.M. (1989) — Whole-body lymphangioscintigraphy : preferred method for initial assessment of the peripheral lymphatic system. *Radiology*, 172 : 495-502.
8. RIJKE A.M., CROFT B.Y., JOHNSON R.A., DE JONGSTE A.B., CAMPS J.A.J. (1990) — Lymphoscintigraphy and lymphedema of the lower extremities. *J. Nucl. Med.*, 31 : 990-998.
9. NAWAZ K., HAMAD M.M., SADEK S., AXDEH M., EKLOF B., ABDEL-DAYEM H.M. (1986) — Dynamic lymph flow imaging in lymphedema - normal and abnormal patterns. *Clin. Nucl. Med.*, 11 : 653-658.
10. OHTAKE E., MATSUI K. (1986) — Lymphoscintigraphy in patients with lymphedema. A new approach using intra-dermal injections of technetium-99m human serum albumin. *Clin. Nucl. Med.*, 11 : 474-478.
11. SVEDBERG J.B. (1982) — The bolus transport diagram : a functional display method applied to oesophageal studies. *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, 3 : 267-272.
12. STY J.R., BOEDECKER R.A., SCANLON G.T., BABBIT D.P. (1979) — Radionuclide " dermal Backflow " in lymphatic obstruction. *J. Nucl. Med.*, 20 : 905-906.
13. WEISSLEDER H., WEISSLEDER R. (1988) — Lymphedema : evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology*, 167 : 729-735.
14. WEISSLEDER R., THRALL J.H. (1989) — The lymphatic system : diagnostic imaging studies. *Radiology*, 172 : 315-317.

Le test de perméabilité capillaire à l'albumine technétée. Méthode, intérêt physiopathologique et clinique.

The Landis's test : a method to evaluate the capillary filtration with ^{99m}Tc labelled albumin. Its clinical and physiopathological interest.

A. BEHAR, N. BOUARFA, P. VALENSI, G. LAGRUE

Service de Biophysique et de Médecine nucléaire

Hôtel Dieu

Place du Parvis Notre-Dame

75181 Paris Cedex 04

RÉSUMÉ

Le test à l'albumine technétée, pratiqué sur le membre supérieur avec pose d'un garrot, permet de mesurer une éventuelle rétention d'albumine marquée après levée de l'obstacle. Sa valeur normale est de $3\% \pm 3$, et le seuil pathologique est à 8 %. Le graphe de fréquence, après utilisation de la transformée de Fourier rapide, montre des oscillations lentes de grande amplitude en cas d'œdèmes avec insuffisance de drainage lymphatique.

Le test permet d'individualiser un cadre nosologique nouveau défini par l'hyperperméabilité capillaire à l'albumine, avec comme pathologie majeure, l'œdème cyclique orthostatique. Il est utile dans les œdèmes induits par les inhibiteurs calciques et au stade précoce de la microangiopathie diabétique.

Il montre « *in vivo* », et dans des conditions physiologiques convenables, le bien-fondé du modèle à 3 voies (artères, veines, lymphatiques), pour le complexe capillaro-intersticiel, proposé par TAYLOR.

SUMMARY

The ^{99m}Tc -albumin test can be used to confirm idiopathic cyclic edema or microangiopathy in diabetes, by pathological retention of albumin following the release of the tourniquet, in upper limbs. Retention is more than 8 % of the maximum level when the tourniquet is in place. These results were obtained in 420 patients and compared to 100 healthy women.

The patients with edema related to abnormal lymphatic function, have also irregular oscillations after tourniquet removal. The study of these oscillations by fast Fourier transform, revealed reproducible abnormalities in the low frequency zone.

A model, according to TAYLOR's hypothesis, is proposed to explain these results.

KEY WORDS : Capillary filtration test, Fast Fourier transform, Lymphatic oscillations, Cyclic idiopathic edema, Calcium antagonist edema, Diabetic microangiopathy.

Reprints request to :

Dr A. Behar

Service de Biophysique et de Médecine nucléaire

Hôtel Dieu

Place du Parvis Notre-Dame

75181 Paris Cedex 04

INTRODUCTION

C'est en 1926 que LANDIS eut l'idée de mesurer à l'équilibre, c'est-à-dire après pose d'un garrot pendant 10 minutes sur un membre supérieur, les variations de concentration sanguine des électrolytes et des protéines.

Le test que nous avons mis au point en 1976, porte ainsi son nom, en hommage.

MÉTHODOLOGIE

A) Principe de l'examen

Après une injection intra-veineuse d'albumine technétée, la radioactivité présente aux membres supérieurs est enregistrée de façon continue à l'aide d'une caméra à scintillation couplée à un ordinateur. La mesure s'effectue à l'état basal, pendant et surtout après l'établissement d'une compression veineuse à l'aide d'un garrot maintenu sur l'un des bras, l'autre bras servant de témoin.

A partir de la courbe d'activité temporelle obtenue, l'étude simple de la phase de retour à l'état basal après la levée du garrot, permet de calculer un pourcentage de rétention de l'albumine marquée et ainsi d'objectiver une éventuelle hyperperméabilité capillaire aux protéines plasmatiques.

Enfin, la transformation, par la Transformée de Fourier Rapide (FFT), de cette même courbe d'activité temporelle en un graphe de fréquence, permet d'envisager la participation d'une anomalie d'origine lymphatique, lorsque l'on met en évidence la présence, lors de la phase de retour à l'état basal, de lentes oscillations anormales attribuées, en première analyse, à un trouble de la résorption lymphatique.

B) Protocole et réalisation pratique

Après une injection intra-veineuse d'une activité de 74 à 111 MBq (2 à 3 mCi) d'albumine technétée, et en ménageant un délai minimum d'une dizaine de minutes afin d'atteindre l'équilibre, la radioactivité présente aux membres supérieurs est enregistrée à l'aide d'un détecteur à champ localisé relié à un ordinateur.

L'enregistrement se fait en continu, la patiente étant assise devant le détecteur, maintenue immobile par les moyens de

contension habituels, les bras à l'horizontale afin d'éliminer l'interférence hydrostatique.

Après un enregistrement à l'état basal d'une durée d'environ 6 minutes, et sans jamais interrompre l'acquisition des données, une compression de l'ordre de 80 mmHg est exercée durant 12 minutes à l'aide d'un garrot appliqué sur l'un des deux bras, le second bras servant de témoin.

On observe alors du côté du garrot, une augmentation rapide de la radioactivité, dont le maximum est obtenu entre la 9me et la 12me minute qui suit la compression. Celle-ci est alors levée et les mesures sont poursuivies pendant encore un délai minimum de 10 minutes.

C) Méthode d'interprétation et analyse des résultats

1) Une rétention anormale de l'albumine marquée

Lorsque la perméabilité capillaire est normale (Fig. 1), la radioactivité retrouve très rapidement, dans un délai de 1 à 3 minutes, sa valeur initiale aux fluctuations statistiques près.

Lorsque la perméabilité capillaire est augmentée par contre, on démasque une cinétique de retour vers l'état basal initial, tout à fait ralentie avec la présence, encore à la 9me minute qui suit la levée du garrot, d'un résidu significatif d'albumine marquée (Fig. 2).

On peut chiffrer la valeur de cette rétention d'albumine technétée en pourcentage de la différence maximale d'activité mesurée en calculant simplement le rapport suivant :

$$R = \frac{(A_r - A_b)}{A_m - A_b} \times 100$$

où :

A_b valeur moyenne de la radioactivité basale mesurée avant la pose du garrot,

A_m radioactivité maximale obtenue après pose du garrot,

A_r valeur moyenne de la radioactivité de retour, après levée du garrot.

L'étude d'une population de 100 femmes nous a permis de montrer que dans les conditions normales, la rétention d'albumine marquée est quasi-nulle, sa valeur oscillant autour de 1 % avec $R = 3\% \pm 3$.

L'étude de 420 dossiers de patientes présentant un syndrome d'œdème cyclique orthostatique (OCO) non traité nous a permis quant à elle de constater la permanence d'une activité résiduelle avec un pourcentage de rétention à la 9me minute après levée de l'obstacle toujours supérieur à 8 %, $R > 8\%$, témoignant d'une perturbation de la perméabilité capillaire, avec fuite excessive d'albumine hors du compartiment vasculaire.

2) Des oscillations lymphatiques anormales

Chez ces mêmes patientes atteintes d'œdème cyclique orthostatique, nous avons pu constater en effet, en plus de cette rétention d'albumine, la présence de lentes oscillations lors de la phase de retour vers l'état initial, après levée du garrot.

Pour éliminer tout artefact et ainsi vérifier la réalité de ce phénomène, nous avons réalisé un test en double marquage, utilisant d'une part de l'albumine marquée ici par de l'iode 131 et d'autre part des hématies marquées par du technétium. Cette étude a été réalisée chez des sujets normaux et des sujets atteints d'œdème cyclique orthostatique. Le test a été répété en moyenne 6 semaines après le premier examen afin de vérifier la reproductibilité des résultats.

Comme on peut l'observer sur la figure 4, les résultats nous ont permis de confirmer l'existence de ces oscillations anormales, retrouvées uniquement sur les cinétiques obtenues par l'albumine marquée d'une part, et chez les patientes atteintes d'œdème cyclique orthostatique d'autre part.

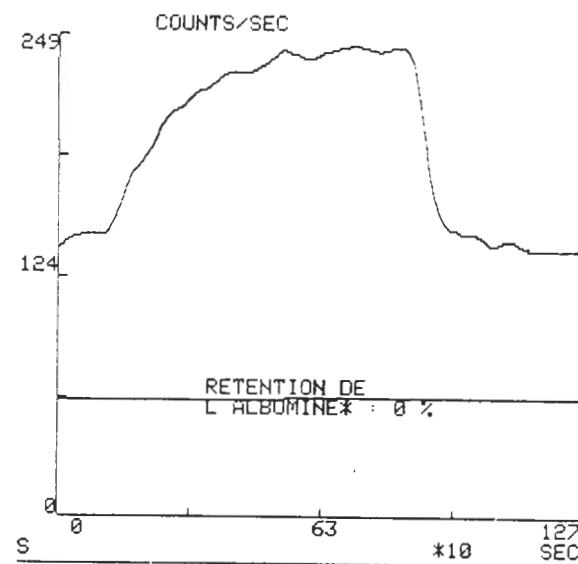


Fig. 1
Test de Landis normal.
Normal test : retention = 0 %.

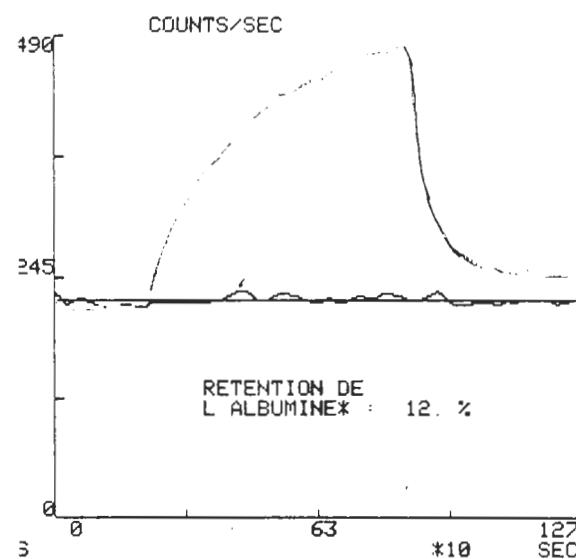


Fig. 2
Courbes d'un test de Landis pathologique.
Pathological test : retention = 12 %.

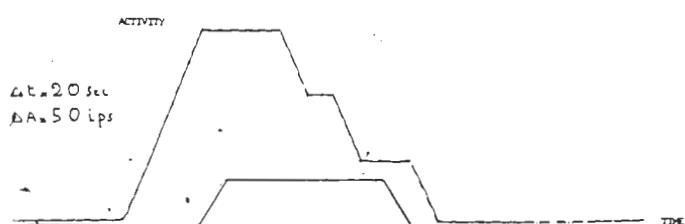


Fig. 3
Test de perméabilité capillaire en double marquage
(ligne supérieure : hématies technétierées -
ligne inférieure : albumine radioiodée)
réalisé sur un sujet sain volontaire.

Evaluation of the capillary permeability using a double labelling
(upper dashed line : red cells labelled with ^{99}Tc ,
lower plan line : radioiodinated albumin)
obtained in one healthy volunteer.

DISCUSSION

LANDIS le premier (1) a individualisé les phénomènes secondaires à la pose d'un garrot : il y a une distension des parois veineuses et capillaires en amont, et une augmentation locale du volume plasmatique, avec comme conséquence une augmentation de la pression capillaire.

A ce stade, si on utilise le modèle de TAYLOR (2, 3), il y a induction, même chez le sujet sain, d'un passage excessif de protéines dans le milieu interstitiel, par convection surtout, mais aussi par filtration au travers du réseau de pores (grands et petits). Cette filtration dépend du coefficient de filtration Kf (plus il est faible, plus le passage protéique est grand), le flux de protéines restant proportionnel au coefficient de partage. A la levée du garrot, il y a à la fois :

- 1) un retour rapide à une compliance veineuse normale, l'excès de sang chargé en albumine technétée quitte la zone étudiée. Il s'agit d'un « lavage » rapide, de quelques dizaines de secondes.
- 2) une baisse rapide aussi de la pression capillaire et donc, une diminution de la convection. Mais, en ce qui concerne la filtration, la fraction de protéines, qui a diffusé plus lentement à travers la barrière hémato-intersticielle, ne repassera pas du côté veineux (puisque le gradient de pression s'efface). Ces protéines ne peuvent quitter les tissus que par le réseau lymphatique, par la mise en action des pompes lymphatiques. La mise en route apparaît dès l'augmentation de pression dans les tissus, alors que l'évacuation de l'albumine, par exemple, prend plusieurs minutes. Elle peut être encore plus lente en cas de lymphœdème, comme le montre la lymphoscintigraphie (4).

Le test à l'albumine technétée permet de visualiser ces 2 cinétiques par deux méthodes différentes :

- 1) Chez tous les sujets, si on fait l'hypothèse d'une décroissance de la courbe, après levée du garrot, selon le mode expérimental, on peut alors visualiser par soustraction 2 exponentielles et donc 2 cinétiques différentes. En cas d'œdème cyclique orthostatique (5, 6), les décréments des 2 courbes sont très significativement différents ; tout se passe comme s'il s'agissait d'un modèle bi-compartimental. On peut affecter alors la composante rapide T_1 au compartiment plasmatique, et la courbe T_2 au compartiment extra-plasmatique. Dans ce cas, l'ordonnée à l'origine de T_2 est la quantité d'albumine qui a passé la barrière sous garrot, et la pente de T_2 , la cinétique d'élimination de l'albumine. Celle-ci peut être attribuée au pompage lymphatique sur les arguments suivants :
 - Aucune force n'existe pour repousser l'albumine filtrée vers le secteur plasmatique.
 - Il existe une différence significative entre les valeurs des pentes de T_2 des sujets sains et des patients atteints d'œdèmes cycliques, et ceci en fonction de l'intensité de l'œdème. Mais l'assimilation de la décroissance de la courbe temporelle à une famille d'exponentielles est expérimentalement inacceptable chez les sujets œdémateux si on tient compte des oscillations visibles, et dans les cas extrêmes, l'hypothèse exponentielle est franchement hasardeuse, d'où la deuxième méthode :
- 2) LE TEST AVEC MESURE DES OSCILLATIONS après la réalisation d'un graphe de fréquence par la Transformée de Fourier rapide :

Revenons ici sur les « oscillations lymphatiques » décrites plus haut. Pour comprendre ce phénomène, nous avons pratiqué, sur 10 sujets volontaires et 10 patientes atteintes d'œdème cyclique non traité, A LA FOIS un test à l'albumine marquée à l'iode et aux hématies autologues marquées au 99m Tc. Sur le graphe de fréquence, les 2 pics de grande amplitude dans la zone de haute fréquence sont toujours présents, et pour un même sujet, ces 2 pics se retrouvent dans les mêmes harmoniques. Dans la 2me zone de basse fréquence, on isole difficilement 1 ou 2 pics, à la limite du « bruit de fond », et ceci quel que soit le marqueur. On a exprimé

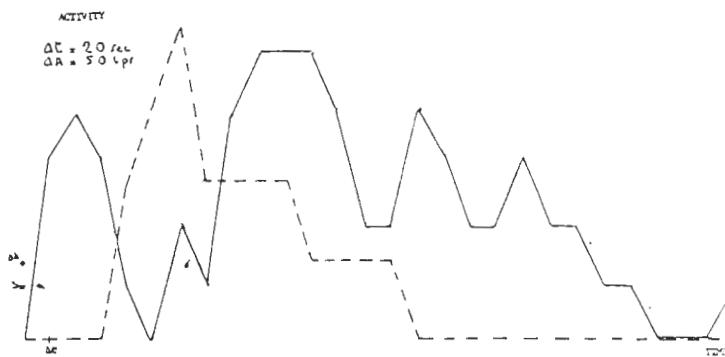


Fig. 4

*Test de perméabilité capillaire en double marquage
(ligne supérieure : hématies technétées -
ligne inférieure : albumine radioiodée)*

réalisé dans un cas d'œdème cyclique orthostatique.

*Evaluation of the capillary permeability using a double labelling
(upper dashed line : red cells labelled with 99m Tc,
lower plan line : radioiodinated albumin)
obtained in a case of orthostatic cyclic edema.*

Pour étudier ce phénomène, nous avons soumis toutes ces courbes temporelles de radioactivité à une Transformée de Fourier Rapide.

Cet opérateur mathématique nous permet de transformer un signal fondamental en deux spectres, de phase et de fréquence (Fig. 5). Le signal étudié ici est représenté par la partie descendante des courbes de radioactivité que nous mesurons et nous nous sommes intéressés essentiellement à la transformation de ce signal temporel en un graphe de fréquences.

FAST FOURIER TRANSFORM

$$\begin{array}{ccc} A(\varphi) & \text{PHASE SPECTRUM} \\ A(t) \xrightarrow{\quad} \beta(f) & \text{FREQUENCY SPECTRUM} \\ \beta(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} A(t) \exp(-j2\pi ft) dt \\ \text{FOR } N_1, N_2, N_3, \dots, N_p \\ \text{BANDE WIDTH : from } \frac{2\pi}{\Delta t} \text{ to } \frac{2\pi}{N_p \Delta t} \end{array}$$

IF $\Delta t = 10$ s and $N = 2$, FREQ = between 0,63 and 0,02 Hz

Pour un traitement du signal fondamental en 32 harmoniques, correspondant à des fréquences variant de 630 mHz à 2 mHz, nous avons retrouvé :

- d'une part, dans tous les cas normaux ou pathologiques, et quels que soient le traceur, l'albumine ou les hématies, l'existence de deux grands pics d'amplitude situés dans la gamme des hautes fréquences étudiées, soit de la fondamentale à l'harmonique 17 (de 630 mHz à 37 mHz). Ces deux grands pics, retrouvés constamment, nous semblent très probablement liés à la variation de compliance artério-veineuse.
- D'autre part, des résultats par contre tout à fait discriminants chez les sujets présentant un œdème cyclique orthostatique avec, dans la gamme des basses fréquences, situées entre les harmoniques 17 et 32 (de 37 mHz à 2 mHz), l'observation, chez tous ces sujets et uniquement avec le test à l'albumine marquée, d'au moins 3 pics anormaux, d'amplitude nettement supérieure à 1 % de la fondamentale.

l'amplitude de ces accidents sous forme d'un pourcentage par rapport au pic le plus élevé de la première zone ; on trouve ici, pour l'albumine comme pour les globules rouges, des valeurs de $0,42\% \pm 0,27\%$ à la première série, et $0,40\% \pm 0,23\%$ à la deuxième. Pour cette même zone, on trouve dans la série pathologique, les mêmes valeurs pour les globules rouges, mais de plus nombreuses « oscillations » (de 3 à 5) avec une amplitude relative plus élevée, de $1,82 \pm 0,61\%$ pour la 1^{re} série, et $1,90 \pm 0,63\%$ pour la deuxième série, dans le cas des tests à l'albumine (Fig. 6).

Comme pour l'étude de la courbe temporelle, on peut ainsi décrire après la levée du garrot, une phase de variation de compliance veineuse, marquée ici par ces 2 pics dans la zone de haute fréquence, et une phase différente, dans l'OCO liée à la fuite protéique, puisque visible uniquement sur les courbes après injection d'albumine, et qui prend l'aspect d'oscillations normales, compatibles avec les phases de saturation et de désaturation décrites par TAYLOR sous le nom de « cœur lymphatique périphérique ».

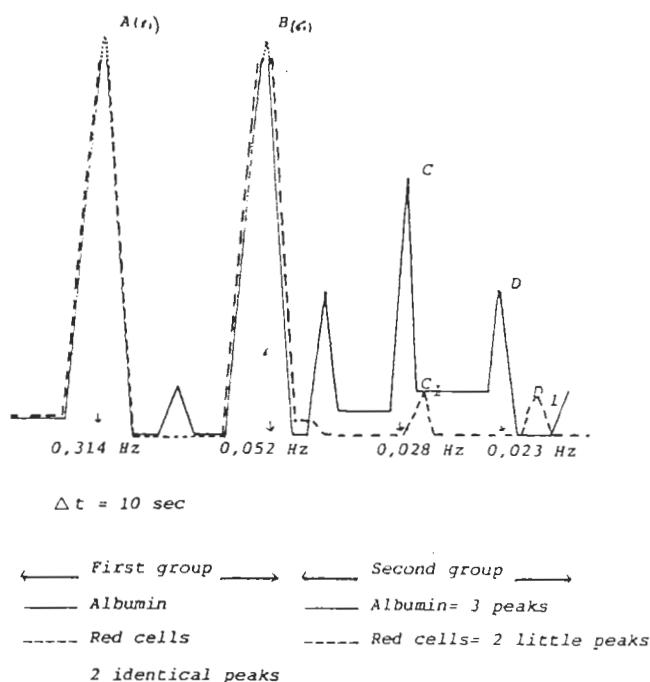


Fig. 6

Résultats de l'analyse de Fourier rapide appliquée aux données d'une étude de la perméabilité capillaire en double marquage (globules rouges technétiqués et albumine raioiodée) obtenu dans un cas d'œdème cyclique orthostatique.

$$\begin{array}{ll} L_1 / A_1 = 0,3 \% & D_1 / B_1 = 0,24 \% \\ L / A = 3,7 \% & D / B = 2,2 \% \end{array}$$

Results of the fast Fourier transform analysis applied to the data of a test of the capillary permeability with double labelling (red cells labelled with ^{99}Tc and radioiodinated albumin) obtained in a case of orthostatic cycle edema.

LES APPLICATIONS CLINIQUES

Nous avons, avec G. LAGRUE (7), proposé un cadre nosologique nouveau, celui des œdèmes par hyperperméabilité capillaire à l'albumine.

Dans ce cadre, prend place en premier lieu l'œdème cyclique orthostatique (OCO), décrit par MACH (8) et LAGRUE (9). Ici, le test est déterminant pour objectiver le trouble chez les femmes avec insuffisance lutéale, une poussée d'œdèmes en fin de cycle, aggravée par l'orthostatism. La dernière étude sur 300 dossiers supplémentaires retrouve un test constamment perturbé, et des oscillations perturbées, avec un rapport L.F./FOND supérieur à 1 %. Les OCO peuvent être intriqués avec une obésité. Ils constituent alors une des composantes de l'**« OBÉSITÉ PARADOXALE »** décrite par CREFF (10).

Le test permet enfin de discriminer ce groupe avec la maladie des diurétiques isolée : un tel abus existe aussi dans les OCO ; dans les 2 cas, il existe un hyperaldostéronisme secondaire induit mais seuls les OCO ont un test anormal. Dans ce cadre existent aussi les gammopathies monoclonales, le syndrome d'ATKINSON (d'évolution péjorative) et le syndrome de GLEICH ou hyperéosinophilie œdémateuse cyclique (de pronostic sévère).

Le test à l'albumine technétiquée rend service dans deux autres cas :

- Les œdèmes induits par les inhibiteurs calciques, au mécanisme incertain jusqu'à ce jour, et où nous proposons de compléter le modèle de GUSTAFFSON avec vasodilatation du versant artériel et augmentation de la pression capillaire moyenne, par une hyperperméabilité capillaire aux protéines et surtout un défaut de résorption lymphatique par sidération des pompes lymphatiques initiales (11).
- La microangiopathie diabétique : qu'ils soient ou non insulino-dépendants, les diabètes ont comme complication majeure la microangiopathie avec ses complications oculaires, cardiaques, vasculaires (dont l'H.T.A.) et rénales, et comme expression relativement précoce la microalbuminurie, témoin de la saturation du pompage lymphatique rénal du surplus de protéines dans l'espace interstitiel. Sur une série de patients diabétiques, nous avons trouvé, avec P. VALENSI (12), une bonne corrélation entre les anomalies des oscillations « lymphatiques » et une complication majeure comme l'H.T.A. Il existe aussi chez un petit nombre de patients une rétention anormale de l'albumine marquée. Le trouble des oscillations semble être un stigmate précoce, dépistable avant les manifestations cliniques classiques de la microangiopathie.

CONCLUSIONS

Le test à l'albumine technétiquée, de technique simple et de tolérance parfaite, est pratiqué à Paris depuis longtemps. Il a permis :

- de contribuer à l'édition du modèle physiologique du complexe capillaro-interstitiel humain, en soulignant le rôle fondamental joué par la résorption lymphatique.
- de valider une entité clinique au contour indécis auparavant : l'œdème cyclique orthostatique.
- de dépister le stigmate biologique de la microangiopathie diabétique naissante, comme celui de l'effet iatrogène des inhibiteurs calciques.

Ce test fait partie aujourd'hui, en routine, du diagnostic des œdèmes périphériques. Il est aussi un moyen puissant de tester les thérapeutiques proposées.

BIBLIOGRAPHIE

1. LANDIS E.M. — The capillary pressure in frog mesentery as determined by micro-injection method. *Am. J. of Physiol.*, 1926, **75**, p. 548.
2. TAYLOR A.E. — Starling forces and lymphatic flow. *Circ. Research*, 1981, **49**, p. 557-575.
3. TAYLOR A.E., TOWSLEY M.I., REED R.K. — Mechanisms of transcapillary exchange. *Int. J. of Micro.*, special issue, Zurich, 1990, **9**, supp. 1, p. 68.
4. ALBUQUERQUE M., PEDROSO J., CARDOSO A., CANHA N., BRANCO R. — Scintigraphic studies of the lymphatic articular function in normal and pathological knees. *Eur. J. of Lymph.*, 1990, **1**, n° 2, p. 33-36.
5. LABEYRIE E., MURPHY W., BEHAR A., BAILLET J. — Etude dynamique de la diffusion et de la clearance des protéines dans le tissu interstitiel humain. *C.R. Acad. Sciences*, 13 juin 1983.
6. BEHAR A., LAGRUE G., COHEN-BOULAKIA F., BAILLET J. — Capillary filtration in idiopathic cyclic edema effects of Daflon 500. *Nuclear Medicin*, 1988, **27**, p. 105-107.
7. LAGRUE G., BEHAR A., LAURENT J. — Les syndromes œdémateux par hyperperméabilité capillaire. *La Presse Médicale*, 18 juin 1988, **17**, n° 24, Editorial.
8. MACH R.S., FABRE J., MÜLLER A.F., NEHER R., BORTH R. — Œdèmes idiopathiques par rétention sodique avec hyperaldostéronisme. *B. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, **106**, P. 726-736.
9. LAGRUE G., BEHAR A., BAILLET J. — Idiopathic edema. *The Lancet*, 1978, **2**, p. 1188.
10. CREFF A.F., BEHAR A., NATHAN P. — Les obésités nutritionnellement paradoxales. *Rev. Fr. d'Endo. Clin.*, 1989, **30**, 6, p. 531-544.
11. BEHAR A., LAGRUE G., CHAABANE A., LAURENT J. — Calcium antagonists induced edema. *VIth Europ.-Am. Symp. of venous diseases*, Vienne, 7/10 nov. 1990.
12. VALENSI P., ATTALI P., BEHAR A., SEBAOUN J. — Isotopic test of capillary permeability to albumin in diabetes patients. Effects of hypertension microangiopathy and duration of diabetes. *Metabolism*, 1987, **36**, p. 824-839.

DIGEST OF METHODS AND RESULTS

After an intravenous injection of Tc albumin, the dose being between 74 and 111 Mega Bq, the examination with a gamma-camera is carried out after a ten minute pause, the time necessary for achieving a steady state, and for eliminating towards the bladder any eventual fraction of free Technetium.

Pictures are recorded every 10 seconds, the patient being seated in front of the gamma-camera with the arms at the level of the heart. After measuring basic radio-activity on both arms for 3 minutes, a tourniquet is placed on one arm, with compression of 133,000 Pa (80 mm of Hg). The increase in pressure and stasis bring about an increase in radio-activity for 12 minutes on this side, the other arm being used as a control, until stability is achieved, generally after between 9 to 12 minutes. Pressure is then removed and test continues for 9 minutes

IF CAPILLARY PERMEABILITY IS NORMAL : radio-activity returns to its initial level, apart from some statistical fluctuation, after 1 to 3 minutes.

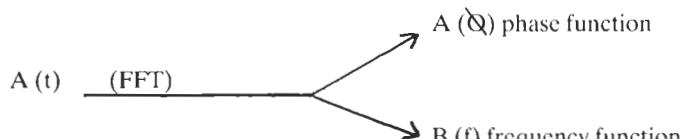
IF CAPILLARY PERMEABILITY IS ABNORMAL : the slope of component the kinetic curve of the return to the initial state is modified and there is significant residue 9 minutes after the removal of the tourniquet.

The value of this retention is then calculated, giving the extent of the protein leak and also that of labelled albumin retention.

If A is basal radioactivity, B the maximum value of the curve with tourniquet and C the mean value of radioactivity measured after between 6 and 9 minutes after the removal of the tourniquet, then :

$$\frac{C - A}{B - A} \times 100 = \dots \% \text{ of retention}$$

The study of a population of 100 women considered as normal showed that retention was $3\% \pm 3\%$. The study of 420 patients with untreated orthostatic cyclic edema (OCE) showed the permanency of residual activity with a percentage of retention significantly $\geq 8\%$.



Here, we are interested in the frequency graph, i.e. the transformation of the temporal curve into a frequency diagram :

$$B(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} A(t) \exp(-j2\pi ft) dt$$

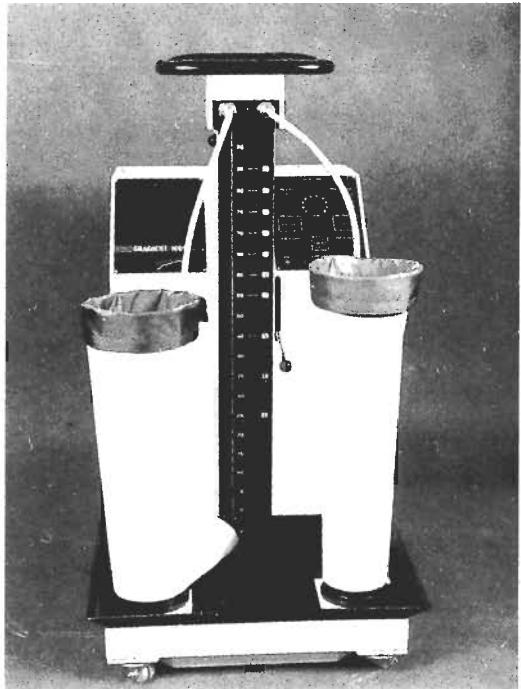
for a strip whose width is defined by the successive values N1, N2, N3... Np, from $2\pi/\Delta t$ to $2\Delta/N_p$. Δt : between 630 mHz for the fundamental and 2 mHz (the zone studied being between harmonics 17 and 32).

When the two distinct zones are compared :

- Between the fundamental value and harmonic 17 (from 630 to 37 mHz), in all cases (both normal and pathological) and whatever labelling is used (either albumin or red blood cells), there are two peaks of high amplitude which seem to be related to the variation in arteriovenous compliance.
- Between harmonics 17 and 32 (from 37 to 2 mHz), there are no noticeable peaks in normal subjects, all values being less than 1 % of one of the high frequency peaks. However, in subjects with OCE there are more than two peaks with high amplitude and with a constant value of $\geq 1\%$.

LA PRESSOTHÉRAPIE AU MERCURE

Méthode Cartier



- LYMPHOËDÈMES
- ULCÈRES REBELLES
- HYPODERMITES
- SÉQUELLES
DE PHLÉBITES
- PATHOLOGIE
POST-TRAUMATIQUE

GRADIENT 1000

Méthode Cartier

- Gradient de Pression évacuateur important.
- Moulage atraumatique régulier des membres supérieurs et inférieurs (hypodermites et ulcères).
- Technique fiable et rapide, donnant de 75 à 85 % de bons et très bons résultats selon la pathologie.

H.G. MEDICAL

65, AVENUE DE LA CHATRE - 36000 CHATEAUROUX

Tél. 54.34.24.00

Drainage lymphatique du lobe supérieur du poumon droit

Lymphatic drainage of the upper lobe of the right lung

RIQUET M. *, HIDDEN G. ** et DEBESSE B. *

(*) Service de chirurgie thoracique, Hôpital Laennec, 42, rue de Sèvres, Paris 7me

(**) Laboratoire d'Anatomie, UFR Biomédicale des Saints-Pères, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris

RÉSUMÉ

Afin de démontrer l'existence de collecteurs allant directement du poumon aux lymphonœuds médiastinaux, sans relais intermédiaire, et d'en préciser la fréquence, nous avons injecté 99 segments sur 98 lobes supérieurs du poumon droit. Le drainage lymphatique respectait la segmentation pulmonaire dans 97 % des cas. Des collecteurs rejoignant directement le lymphocentre médiastinal ont été observés 39 fois. La chaîne prétrachéale droite située dans la loge de Baréty a été injectée 87 fois : elle se drainait dans le confluent veineux sous-clavier droit, mais dans un tiers des cas également dans le confluent gauche par des voies croisées. La chaîne trachéo-œsophagienne était injectée 17 fois, le groupe des lymphonœuds intertrachéo-bronchiques (ITB) 25 fois, le groupe des nœuds sus-bronchiques gauches 14 fois, enfin la chaîne antéro-postérieure de la crosse de la veine Azygos (AzM) l'était dix fois.

Des collecteurs afférents s'abouchaient directement dans le Canal Thoracique au niveau du médiastin 7 fois : ils provenaient de la chaîne de la crosse de l'Azygos (AzM : chaîne azygote majeure) 5 fois, du groupe intertrachéobronchique dans un cas et du groupe bronchique supérieur gauche dans un autre cas.

L'existence de tels collecteurs explique la survenue possible de chylothorax compliquant les suites d'une exérèse du lobe supérieur du poumon droit associée à un curage ganglionnaire. Or ce curage est rendu nécessaire en cas de cancer par l'existence de collecteurs se drainant directement dans les nœuds du médiastin, qui constituent ainsi un premier relais de la lymphe pulmonaire dans 40 % des cas.

SUMMARY

In order to demonstrate lymph vessels skipping the intrapulmonary lymph nodes and running directly into mediastinal lymph nodes and to assess their frequency, we injected 99 lung segments in 98 right upper lobes. The colored material outlined the segmentation of the lung in 97 % of cases. The injected lymphatics skipped directly to the mediastinal lymph nodes in 39 cases. The right paratracheal lymph nodes (PTD) were injected 87 times and lymph opened into the deep right subclavicular veins (but also into the left in about 1/3 of the cases). Tracheo œsophageal nodes (TO) were injected in 17 cases, intertracheo bronchial nodes (ITB) in 25 cases, left superior bronchial nodes (BSG) in 14 cases and an anteroposterior lymph node chain running along the arch of the azygos veins (AZM) was injected in 10 cases.

Lymphatic drainage into the thoracic duct in the mediastinum was observed 7 times arising from AZM 5 times, from ITB once, and from BSG once. Existence of such lymph vessels explain chylothorax following right lung surgery with mediastinal lymph nodes resection. Nevertheless complete lymph node resection is a necessity in lung cancer surgery because of the lymph vessels directly running into mediastinal lymph nodes which are the first nodes encountered by tumor cells in 40 % of cases.

KEY WORDS : lung - lymphatics - cancer - chylothorax.

Reprints request :

Dr M. RIQUET

*Service de chirurgie thoracique, Hôpital Laennec,
42, rue de Sèvres, Paris (7me).*

INTRODUCTION

L'existence de collecteurs allant directement du poumon aux lymphonœuds du médiastin, sans intermédiaire, a été signalé par ROUVIERE (1) et transparaît dans le travail de CORDIER (2) notamment à partir de l'injection des segments du lobe supérieur droit. Ces travaux ont été réalisés chez le fœtus ou le mort-né. Nous avons recherché de tels drainages sur le sujet anatomique adulte.

MATÉRIEL et MÉTHODE

Nous avons étudié 98 cadavres de sujets adultes âgés de 40 à 103 ans (moyenne : 79 ans). Il s'agissait de 38 hommes âgés de 40 à 90 ans (moyenne 72 ans et 1/2) et de 60 femmes âgées de 45 à 103 ans (moyenne : 83 ans). Ces sujets étaient conservés par le froid, non embaumés et la manipulation a été réalisée dans des délais variant de 3 à 44 jours après le décès : moyenne 14 jours.

Sur le sujet en décubitus dorsal, était réalisée l'ablation du plastron sterno costal puis le réchauffement des viscères intra thoraciques. Après injection du lobe supérieur droit étaient repérés les lymphatiques superficiels des segments et ceux-ci étaient ensuite cathétérés par le matériel habituel utilisé en lymphographie pédieuse. On injectait alors une masse de Gérota modifiée (colorant) (1 à 2 cm³) puis le sujet était disséqué immédiatement.

ment les organes *in situ*, plan sur plan, et les injections lymphatiques étaient suivies jusqu'à leurs abouchements, dans la grande circulation veineuse.

RÉSULTATS

1) Lymphatiques superficiels

Ils ont été injectés au niveau de 99 segments : apical : 29 segments, dorsal : 40 segments, ventral : 30 segments. L'injection respectait la segmentation pulmonaire dans 97 % des cas, c'est-à-dire que la lymphe se rendait au médiastin par 1 trajet transfixiant ou superficiel restant cantonné au segment injecté. Dans 3 cas au niveau du segment dorsal, (2 fois par un trajet superficiel et 1 fois par un trajet transfixiant), le canal injecté débordait sur le territoire du segment apical.

2) Premiers lymphonœuds (LN) injectés

Après injection, le colorant se rendait soit pas un trajet transfixiant (suivant l'arbre broncho artériel ou les axes veineux intersegmentaires) soit par un trajet superficiel aux lymphonœuds :

- sous-segmentaires : 1 cas (1,01 %)
- segmentaires : 19 cas (19,19 %)
- lobaires : 33 cas (33,33 %)
- médiastinaux : 30 cas (30,30 %).

Dans 16 cas existaient 2 trajets associés (16,16 %).

Dans 9 cas, un trajet direct aux lymphonœuds du médiastin s'associait à des trajets aux lymphonœuds lobaires : 8 fois, et segmentaires : 1 fois.

Dans 7 cas, des trajets avec relais lymphonodal intra pulmonaire coexistaient : 5 fois. Il s'agissait de LN lobaires essentiellement, 2 fois de LN segmentaires et lobaires.

3) Les lymphocentres du médiastin

recevant la lymphe du LSD étaient :

paratrachéal droit (PTD), trachéo œsophagien (TO), azygotique majeur (AZ), phrélique droit (PH), intertrachéo bronchique (ITB), bronchique supérieur gauche (PSG), pré aortocarotidien (AO), juxta œsophagien (OESO) et du ligament triangulaire (LT) et canal thoracique (CT).

* Trajets directs aux lymphonœuds du médiastin (TD)

Ils étaient observés 39 fois : isolés 22 fois, dédoublés 8 fois et associés à d'autres trajets intrapulmonaires 9 fois (Tableau I).

Du fait des chaînes dédoublées, 49 groupes lymphonodaux médiastinaux étaient ainsi injectés : PTD : 31, AZM : 6, TO : 4, ITB : 5, CT : 1 et sus-clavier : 2 (ce qui déborde donc le cadre des lymphonœuds du médiastin) (tableau II).

* Lymphocentres injectés en tant que premier relais lymphonodal du médiastin

PTD : 64 ; ITB : 3 ; PH : 1 ; AZM : 2 ; TO : 2 ;

PTD + ITB : 11 (anastomoses 4 fois)

PTD + TO : 4

PTD + AZM : 2

ITB + AZM : 3

PTD + PH : 3

TO + AZM + ITB : 1

PTD + ITB + TO (anast) : 1

TO + PTD + PH : 1

Ainsi donc les différentes chaînes étaient injectées en 1er relais : PTD 87 fois, ITB 20 fois, TO 9 fois, AZM 9 fois, PH 5 fois (Tableau III).

A partir de ces premiers lymphocentres, le colorant pouvait progresser vers d'autres lymphonœuds.

Etaient ainsi injectés en 2me relais :

à partir d' ITB

TO : 3 fois

TO + BSG : 3 fois

TO + OESO : 1 fois

BSG : 3 fois

OESO + LT : 1 fois

à partir de PDT

AZM : 1 fois

BSG : 5 fois

ITB : 2 fois

PH : 4 fois

ITB + BSG : 3 fois

Ainsi étaient de nouveau injectés (Tableau III) : TO 7 fois, AZM 1 fois, PH 4 fois et ITB 5 fois ; de nouveaux lymphocentres sont injectés : OESO 1 fois, LT 1 fois et BSG 14 fois. Ce dernier site réalise 1 drainage contralatéral de la lymphe au médiastin.

On voit ainsi l'importance des trajets ascendants vers le médiastin supérieur droit, d'autant plus que ITB est habituellement injecté en même temps que ces trajets.

4) Description des principaux lymphocentres

PTD : la chaîne prétrachéale droite de la loge de Barey est injectée 87 fois, toujours en tant que 1er relais ganglionnaire du médiastin.

Macroscopiquement il s'agit d'une chaîne plurinodale sans aspect particulier.

- Dans 24 cas, elle ne s'abouche pas aux éléments veineux du cou ; dans 1/4 des cas elle atteint pourtant les lymphonœuds sus-claviculaires.
- Dans 15 cas, elle donne une chaîne lymphonodale du médiastin en 2me relais.
- Dans 42 cas, elle s'abouche dans les éléments veineux du creux sus-claviculaire droit, dans 20 cas à la fois dans le creux sus-claviculaire droit et gauche et dans 1 cas (à partir d'1 segment dorsal) dans le creux sus-claviculaire gauche seul (Fig. 1).

TO est injecté 17 fois : 9 fois en premier relais et 7 fois à partir d'1 ITB injecté par PTD (segment ventral) (Fig. 2).

La chaîne est formée d'un canal unique 16 fois : sans LN intermédiaire avec LN du défilé cervico-thoracique : 6 cas ; sans aucun lymphonœud : 3 cas ; avec LN intermédiaire : 5 cas ; avec LN rétrobronchique : 1 cas ; incomplète : 1 cas.

- Elle est double sans LN intermédiaire 1 fois.

- Elle s'abouche au creux sus-claviculaire droit 1 fois.

- Dans 12 cas elle coexiste avec PTD et s'anastomose avec elle 8 fois.

BSG : injecté 14 fois en 2me relais, le colorant reste aux LN 9 fois, la progression se fait : au CT dans le médiastin 1 fois, au AO 1 fois et s'arrête au niveau du cou à gauche 3 fois (Fig. 3).

AZM est injecté 10 fois et s'abouche dans 5 cas au CT.

PH est injecté 9 fois.

ITB est injecté 25 fois et rarement en 1er relais.

OESO 1 ou 2 fois et **LT** : 1 fois toujours à partir du ventral.

5) Les abouchements au CT du médiastin

ont été observés 8 fois,

5 fois à partir d'AZM, 1 fois à partir ITD, 1 fois à partir de BSG et 1 fois par trajet direct à partir d'1 segment dorsal.

DISCUSSION

Il est impossible d'injecter directement les segments du poumon de l'adulte comme cela est réalisable chez le fœtus ou le mort-né dont le poumon qui n'a pas encore respiré se comporte comme un organe plein (CAPLAN, 1979). Le cathétérisme des lymphatiques superficiels qui communiquent largement avec les lymphatiques profonds a déjà été utilisé dans le cadre d'études anatomoradiographiques de l'anatomie des lymphatiques intrapulmonaires (PENNELL, 1966). Nous n'avons pas observé de lymphatiques sous-pleuraux, comme HOVELACQUE (1912) qui les avait recherchés mais ceux-ci sont habituellement situés au niveau des lobes inférieurs, même si certains cas cliniques où ils siègent au niveau des lobes supérieurs ont été rapportés (RIQUET, 1988).

Les trajets directs de la lymphe du segment pulmonaire aux lymphocentres médiastinaux ont été observés dans plus de 2 / 3 des cas et expliquent l'existence de métastases aux lymphonœuds du médiastin alors que les lymphonœuds intra-pulmonaires et du hile sont sains (MARTINI, 1987 - LIBSHITZ, 1986 - RIQUE, 1988) qui ont été observées, dans un pourcentage de cas tout aussi voisin. Il faut souligner l'existence dans 2 cas d'un trajet direct vers le creux sus-claviculaire droit et dans 1 cas dans le canal thoracique au médiastin. L'existence des trajets directs aux lymphocentres de médiastin rendent nécessaire la pratique du curage systématique de ces lymphocentres dans la chirurgie d'exérèse du cancer bronchique.

Les drainages de la lymphe vers la chaîne pré-trachéale droite et le groupe des lymphonœuds intertrachéo-bronchiques sont connus de longue date (HOVELACQUE, 1912 - ROUVIERE, 1932). CORDIER (1958) est le premier à avoir observé des trajets lymphatiques vers les chaînes du médiastin antérieur (phrénique pré-cave). Ce courant lymphatique rare est ensuite rapporté également par SARRAZIN (1974) et observé par CAPLAN (1979).

Les injections de la voie trachéo-œsophagienne ont été rapportées par SARRAZIN (1974) et CAPLAN (1979). Elles étaient déjà signalées par ROUVIERE (1929) qui les considérait comme une anastomose entre le groupe des lymphonœuds intertrachéo-bronchiques et la partie haute de la chaîne pré- ou paratrachéale droite. Nous avons observé des anastomoses à ce niveau mais cette chaîne est une entité propre avec ses propres abouchements veineux droits.

Les collecteurs antéro-postérieurs qui suivent la crosse de la veine azygos ont été signalés par CAPLAN (1979) qui en rapporte 2 cas sur 50 lobes supérieurs droits injectés. Il est particulièrement intéressant de souligner que ces collecteurs s'abouchent dans le canal thoracique au médiastin. Les abouchements au canal thoracique dans le médiastin se voient plus rarement à partir d'ITB, de BSG et des ligaments triangulaires et expliquent comme nous l'avons observé en clinique (RIQUET, 1989) la survenue de chylothorax par reflux dans des collecteurs incontinents après exérèse en chirurgie pulmonaire.

A partir des lymphocentres du médiastin droit, des collecteurs peuvent rejoindre les lymphocentres gauches soit au niveau du groupe bronchique supérieur gauche, soit par la chaîne médiastinale transverse vers le creux sus-claviculaire gauche. CORDIER (1958) signale un passage sus-bronchique gauche à partir d'ITB lors de l'injection d'un segment ventral. SARRAZIN (1974) rapporte de tels drainages controlatéraux dans 4 à 9 % des cas. CAPLAN (1979) le signale aux deux niveaux. Ces drainages nous ont paru très fréquents (33 % à l'étage supérieur, 25 % à l'étage moyen). En cancérologie ils intéressent des sites inaccessibles aux curages habituels et NARUKE (1988) a proposé des curages controlatéraux par sternotomie dans la chirurgie du cancer. SARRAZIN (1974) avait constaté qu'à partir de 1950 l'anatomie n'était plus suffisante pour comprendre l'aspect dynamique du drainage de la lymphe du poumon, notre étude chez l'adulte qui infirme cette constatation vient donc compléter les travaux antérieurs.

CONCLUSION

L'étude chez l'adulte du drainage lymphatique du segment pulmonaire permet de comprendre l'anatomie fonctionnelle de ces drainages et leur aspect dynamique. L'existence de trajets directs de la lymphe aux lymphocentres du médiastin sans relais lymphonodaux rend nécessaires des curages de ces lymphocentres dans la chirurgie du cancer. L'existence de collecteurs s'abouchant dans le canal thoracique au médiastin explique la survenue possible de chylothorax pouvant compliquer les suites d'une exérèse du lobe supérieur du poumon droit.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CAPLAN I. — Révision anatomique du drainage lymphatique des lobes pulmonaires. Etude et recherche de 250 cas. *Travail du Laboratoire d'Anatomie, Faculté de Médecine, Université de Buenos-Aires, Argentine*, 1979, 134 p.
2. CORDIER G., PAPAMILTADIES M., CEDARD CI. — Les lymphatiques des bronches et des segments pulmonaires. *Bronches*, 1958, 8, 8-52.
3. HOVELACQUE A. — Anatomie macroscopique des lymphatiques du poumon, vaisseaux et ganglions. Etude faite sur le fœtus et le nouveau-né. *Bibliographie Anat.*, 1912, 22, 265-308.
4. LIBSHITZ H.I., MC KENNA R.J., MOUNTAIN C.K. — Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1986, 90, 229-232.
5. MARTIN N., FLEHINGER B.J. — The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg. Clin. North Amer.*, 1987, 67, 1033-1049.
6. NARUKE T., GOYA T., TSUCHIYA R., SUEMASU K. — The importance of surgery to non small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann. Thorac. Surg.*, 1988, 46, 603-610.
7. PENNELL T.C., BRADSHAW H.H. — Anatomical study of the peripheral pulmonary lymphatics. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1966, 52, 629-634.
8. RIQUE M., DEBESSE B., HIDDEN G., DUJON A., MANACH D., BONNETTE P., ETIENNE G. — Le drainage lymphatique médiastinal direct des carcinomes pulmonaires primitifs. Etude anatomique et chirurgicale. *Ann. Chir. : Clin. Thorac. cardio-vasc.*, 1988, 42, 574-585.
9. RIQUE M., FROMENTIN J., ECHARD Y., CARNOT F., HIDDEN G., DEBESSE B. — Ganglions intra-pulmonaires périphériques sous-pleuraux (A propos d'une observation clinique et d'un cas anatomique). *Rev. Pneumol. Clin.*, 1988, 44, 181-186.
10. RIQUE M., HIDDEN G., DEBESSE B. — Les collatérales du canal thoracique d'origine ganglio-pulmonaire. Etude anatomique et chylothorax après chirurgie pulmonaire. *Ann. Chir. : Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1989, 43, 646-657.
11. ROUVIERE H. — Les vaisseaux lymphatiques des poumons et les ganglions viscéraux intrathoraciques. *Ann. Anat. Path.*, 1929, 6, 113-158.
12. ROUVIERE H. — Anatomie des lymphatiques de l'homme. *Masson & Cie Edit.*, 1932, Paris, 489 p.
13. SARRAZIN R., VOOG R., DYON J.F. — Contribution à l'étude des lymphatiques du poumon. *Poumon-Cœur*, 1974, 30, 289-299.
14. TRAPNELL D.H. — The peripheral lymphatics of the lung. *Brit. J. Radiol.*, 1963, 36, 660-672.

TABLEAU I - TABLE I

Trajets directs aux lymphonœuds du médiastin.
 TD : trajet direct - LSD : lobe supérieur droit - Nb : nombre.
 Direct pathways to the mediastinal lymph nodes
 from right upper lobe segments.
 TD : Direct pathway - LSD : right upper lobe - Nb : number.

	T.D.		
	Segment	Nb	injecté
	Apical LSD	Dorsal LSD	Ventral LSD
Superficiel			
simple	8	4	1
associé	2	0	4
multiple	0	3(×2) 2(×3)	2(2)
Total	14	16	9

TABLEAU II - TABLE II

LSD : lobe supérieur droit - PTD : chaîne prétrachéale droite -
 TO : chaîne trachéo-œsophagienne -
 AZ : chaîne de la crosse de la veine azygos -
 ITB : groupe des lymphonœuds intertrachéo-bronchiques -
 CT : canal thoracique - S. Clav. : veine sous-clavière -
 TD : trajet direct.

Direct pathways from right upper lobe
 into the mediastinal lymph nodes.

LSD : right upper lobe - PTD : right pretracheal nodes -
 TO : tracheo-oesophageal nodes - AZ : azygos venous arch nodes -
 ITB : intertracheobronchial nodes - CT : thoracic duct -
 S. Clav. : subclavian vein - TD : direct pathway.

Lymphonœuds du médiastin injectés par TD

Segment LSD	PTD	TO	AZ	ITB	CT	S.clav	Total
Apical	12	2	0	0		0	14
Dorsal	11	2	5	3	1	1	23
Ventral	8	0	1	2		1	12
Total	31	4	6	5	1	2	49

TABLEAU III - TABLE III

Lobe supérieur droit.
 PTD : chaîne prétrachéale droite ;
 TO : chaîne trachéo-œsophagienne ;
 AZ : chaîne de la crosse de la veine azygos ;
 ITB : groupe des lymphonœuds intertrachéo-bronchiques ;
 CT : canal thoracique ;
 S. Clav. : veine sous-clavière ;
 TD : trajet direct.

Direct pathways from the right upper lobe
 into the mediastinal lymph nodes.

LSD : right upper lobe ;
 PTD : right pretracheal nodes ;
 TO : tracheo-oesophageal nodes ;
 AZ : azygos venous arch nodes ;
 ITB : inter-tracheobronchial nodes ;
 CT : thoracic duct ;
 S. Clav. : subclavian vein ;
 TD : direct pathway.

Chaînes médiastinales injectées	En premier relais	En deuxième relais
PTD	87	0
ITB	20	5
TO	9	7
AZM	9	1
PH	5	4
OE	0	1
LT	0	1
BSG	0	14

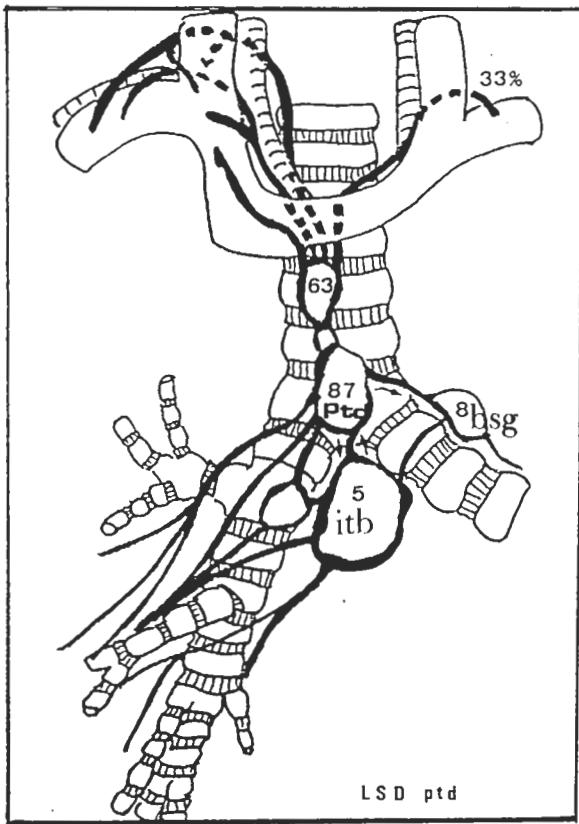


FIGURE 1

Chaîne prétrachéale droite (PTD) :
87 injections ont été obtenues avec abouchement dans les confluents veineux cervicaux (63 fois) dont 1/3 controlatéraux sont également injectés ; ganglions intertrachéaux bronchiques (ITB) et groupe bronchique supérieur gauche (BSG) (controlatéral).

Right pretracheal nodes (PTD) :
87 injections were observed opening into the venous jugular and subclavian junction in 67 cases (and also into the left in 33 % of those cases).
From PTD, intertracheobronchial nodes (ITB) and left superior bronchial nodes (BSG) may be injected too (arrows).

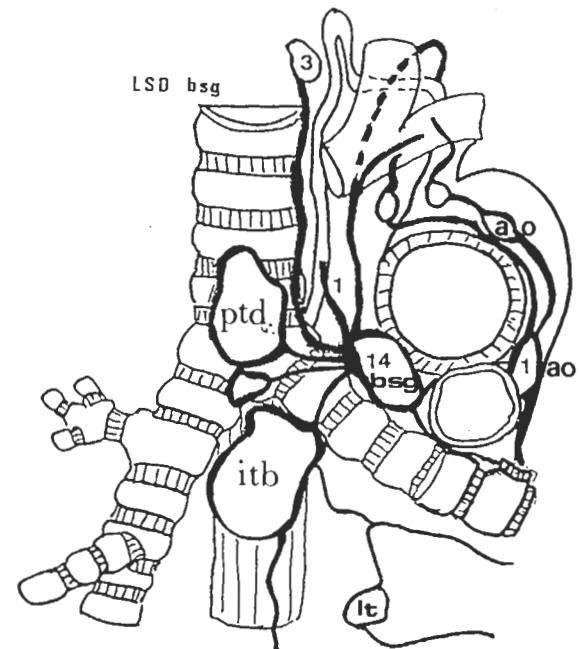


FIGURE 3

Chaîne bronchique supérieure gauche (BSG).
Il s'agit d'un drainage controlatéral.
La lymphe rejoint ensuite la chaîne récurrentielle gauche (3), le canal thoracique au médiastin (1) et la chaîne pré-aortocarotidienne (1).
PTD : chaîne prétrachéale droite,
ITB : lymphonœud intertrachéobronchique,
LT : lymphonœud du ligament triangulaire,
AP : artère pulmonaire gauche.

Left superior bronchial nodes (BSG).
This injection realizes contralateral drainage.
From BSG, the lymph runs into left recurrent nodes (3), thoracic direct in the mediastinum (1) and aortic arch nodes (1, AO).
PTD : right pretracheal nodes,
ITB : intertracheobronchial nodes,
LT : left inferior pulmonary ligament nodes,
AP : left pulmonary artery.

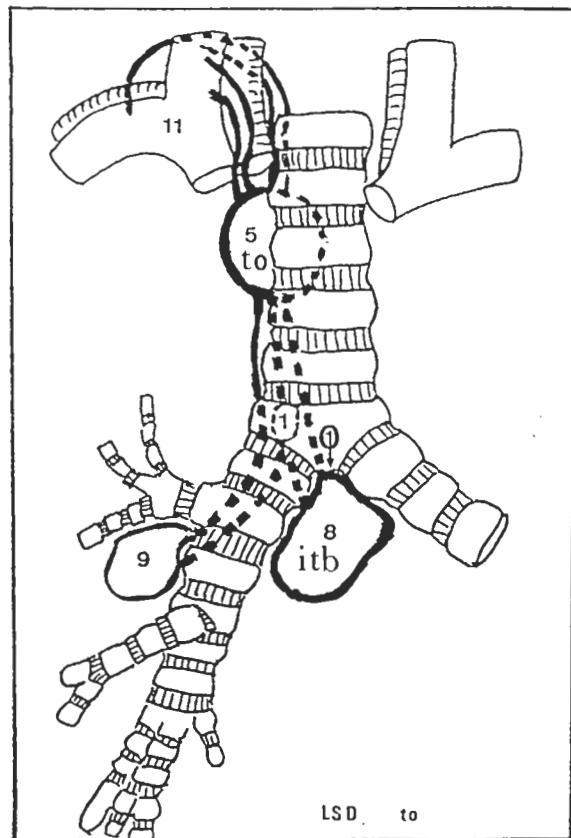


FIGURE 2

Chaîne trachéo-aesophagienne (TO).
La lymphe provient du poumon dans 9 cas mais transite par le groupe intertrachéobronchique (8 fois) (ITB).
Dans 1 cas, TO est injectée des 2 façons.

Tracheoæsophageal chain (TO).
The lymph comes out from the lung directly in 9 cases and from the intertracheobronchial nodes (ITB) in 8 cases.
TO is injected by both ways once.

Chylorrhée intestinale par rupture des chylifères de l'intestin grèle et avec hypoprotéinémie significative : à propos de 3 observations et de leur traitement par les protéines de soja.

Intestinal chylorrhea by rupture of the lacteals in the small intestine producing significant hypoproteinemia : a report of three cases and of their treatment by the protides of soja.

Marceau SERVELLE et Luc TURPYN

*Centre Chirurgical du Val d'Or
Rue Pasteur, 16 - 92211 Saint-Cloud.*

RÉSUMÉ

Depuis 26 ans nous avons étudié 300 malformations des chylifères par le test d'hyperlipidémie provoquée, la lymphographie pédieuse, la lymphographie de l'intestin grèle au cours de 100 laparotomies après repas gras et enfin par des biopsies clampées de l'intestin grèle. Dans ces malformations des chylifères existe un double barrage à l'écoulement du chyle : 1) l'hypoplasie de la citerne de Pecquet ; 2) une anomalie des lymphatiques mésentériques. Ce double barrage à l'écoulement du chyle entraîne une dilatation de tous les chylifères aussi bien dans le mésentère que dans les parois de l'intestin grèle. Ces lymphatiques intestinaux dilatés peuvent se rompre dans la cavité péritonéale produisant un chyloperitone. Les lymphatiques centraux des villosités également dilatés peuvent se rompre dans la lumière intestinale produisant une perte importante de chyle d'où l'apparition d'une hypoprotéinémie qui peut être sévère (35 à 55 g/l) comme dans les 3 observations que nous rapportons. Pendant 24 ans nous avons traité ces hypoprotidémies sévères par des perfusions d'albumine qui sont très onéreuses. Depuis 2 ans un régime riche en protéines du soja nous a permis de supprimer ces perfusions d'albumine avec des résultats cliniques équivalents.

SUMMARY

During the last 26 years we have studied 300 congenital malformations of the chyliferous vessels by the induced hyperlipidemia test, the pedal lymphography, the lymphography of the small intestine during 100 laparotomies after a fat meal and finally by clamped biopsies of the small intestine. With clamped biopsy the histologist can observe non collapsed lymphatic vessels in the tunica muscularis and in the mucosa of the small intestine. The induced hyperlipidemia test permits an easy biological diagnosis of the malformation of the chyliferous vessel. The lymphography demonstrate that in congenital malformation of the chyliferous vessels there is a double stenosis on the flow of chyle : 1) the most important is an hypoplasia of the cisterna chyli ; 2) the second one is an anomaly of the mesenteric lymphnodes. This double stenosis on the flow of chyle produces a dilatation of all chyliferous vessels not only in the mesentery but also in the wall of the small intestine. These dilated chyliferous vessel can rupture in the peritoneal cavity producing a chyloperitone. The big lymphatic of the intestinal mucosa can

rupture into the intestinal lumen : so appear a loss of chyle producing an hypoproteinemia. In most cases this chylous loss is not too important, the hypoproteinemia is close to normal and give no trouble. But in 3 cases, the loss of chyle was very important, so appear a severe hypoproteinemia (35 to 55 g/l). During 24 years we treated these severe hypoproteinemia by perfusion of albumin (2 bottle a day during 10 days). But this treatment is very expansive. Since 2 years we used a special diet with protein of soya beans and we did no more albumin perfusion. Our results are very interesting. We must point out that the rupture of the central lymphatic of intestinal mucosa into the intestinal lumen can produce mesenteric lymphangitis that must be carefully treated by antibiotic therapy.

KEY WORDS : protein loosing enteropathy
intestinal chylorrhoea

*Reprints request :
Docteur Marceau SERVELLE
Rue Spontini, 16 - 75116 Paris.*

Depuis 1964 nous avons étudié 300 malformations des chylifères par le test d'hyperlipidémie provoquée, par la lymphographie pédieuse, surtout par la lymphographie de l'intestin grèle au cours de laparotomies après repas gras et enfin par des biopsies clampées de l'intestin grèle. Un tiers de ces malades ont été opérés. Nous devions ainsi constater que dans ces malformations des lymphatiques de l'intestin grèle existe un double barrage à l'écoulement du chyle :

- 1) le plus important est l'hypoplasie de la citerne de Pecquet, rarement injectée sur les lymphographies ;
- 2) l'anomalie des ganglions mésentériques.

Ces 2 anomalies entraînent l'apparition des affections suivantes : chyloperitone, entéropathie exsudative, chylurie, chylothorax, chylopericarde, reflux du chyle dans les lymphatiques pulmonaires, lymphœdème avec reflux du chyle (chyloragies et chylarthrose).

Dans la cavité abdominale, l'hypoplasie de la citerne de Pecquet entraîne une dilatation de tous les lymphatiques intestinaux, non seulement dans le mésentère mais dans toutes les parois de l'intestin grêle (Figure 1).

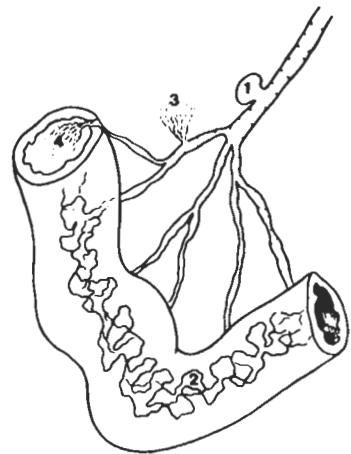


FIGURE 1

Modifications des chylifères dans la cavité abdominale en cas d'hypoplasie de la citerne de Pecquet. Les lymphatiques de l'intestin grêle se dilatent et perdent leur jeu valvulaire : une stase importante du chyle apparaît. Elle peut produire :

- 1) une dilatation localisée : kyste chyleux du mésentère ;
- 2) une disposition en mailles de filet des lymphatiques sur l'intestin grêle ;
- 3) rupture d'un chylifère dans la cavité péritonéale : chyloperitoneum ;
- 4) rupture d'un lymphatique central d'une villosité dans la lumière intestinale : entéropathie exsudative.

Modifications of the chyliferous vessels in the abdominal cavity in case of hypoplasia of the cisterna chyli. The lymphatics of the small intestine dilate and loose their valvular function : considerable stasis of the chyle producing :

- 1) localized dilatation : chylous cyst of the mesentery ;
- 2) reticulated pattern on the small intestine ;
- 3) rupture of a chyliferous vessel : chyloperitoneum ;
- 4) rupture in the intestinal lumen : exsudative enteropathy.

Cette dilatation plus marquée en un point produit le **kyste chyleux du mésentère**. Ces chylifères dilatés peuvent se rompre dans la cavité péritonéale produisant un **chyloperitoneum**. Au niveau de la muqueuse intestinale, les lymphatiques centraux des villosités également très dilatés peuvent se rompre dans la lumière intestinale entraînant une perte importante de chyle : c'est l'**entéropathie exsudative** ou *protein losing enteropathy* des auteurs anglo-saxons. Or seule la lymphe peut filtrer à travers les parois des lymphatiques ; le chyle ne peut sortir des lymphatiques qui le contiennent que par rupture de leur paroi. Les termes d'**entéropathie par perte de chyle** ou **chyle loosing enteropathy** seraient préférables. Surtout cette rupture des chylifères dans la lumière intestinale très septique entraîne l'apparition de **lymphangites mésentériques** fréquentes et graves. Mais le phénomène biologique important secondaire à cette perte de chyle dans la lumière intestinale est l'**hypoprotidémie** souvent accompagnée d'**hypocalcémie**. L'abondance de ces pertes de chyle dans l'intestin varie d'un cas à l'autre. Dans la plus importante que nous ayons opérée en 1964 (fistules chyo-duodénales), avant l'intervention, l'aspiration après tubage gastro-duodénal ramenait une quantité importante de chyle. Dans les 3 observations rapportées

ici, les fuites chyleuses sont notables. Mais dans un grand nombre de ces malformations des lymphatiques intestinaux, ces fuites chyleuses sont peu importantes et n'entraînent qu'un abaissement modéré des protides sanguins.

Par **hypoprotidémie sévère** nous entendons des dosages de protides sanguins oscillant entre 35 et 55 grammes. Cette chute des protides au dessous de 55 grammes entraîne de l'adynamie, une asthénie marquée, de l'œdème des membres ou une accentuation nette d'un œdème préexistant, souvent une dyspnée que rien n'explique et enfin de nombreuses poussées de température. Rarement l'hypocalcémie détermine des contractures des muscles des mains. Nous rapportons 3 observations où existe une hypoprotidémie sévère depuis 16, 17 et 18 ans. Pendant des années nous avons traité ces hypoprotidémies importantes par des perfusions d'albumine : pendant 10 jours nous perfusions par voie intraveineuse 2 flacons par jour de 120 ml d'albumine humaine à 20 %. Depuis 2 ans nous avons remplacé ces perfusions très onéreuses par le **régime riche en protéines de soja** : celui-ci comporte soit un litre de lait de soja, du pain de soja, un yaourt au soja aux 2 principaux repas, des desserts à base de soja, soit 2 cuillerées à soupe et 2 gélules de protéines de soja à chaque repas.

OBSERVATION 1

Mme BOT..., 46 ans, nous est adressée en novembre 1975 (Pr. PIERON) pour chylothorax bilatéral, chyloperitoneum et lymphœdème bilatéral. Le lymphœdème est apparu au membre inférieur droit à 9 ans et s'est bilatéralisé à 14 ans. En 1958, thyroidectomie totale pour cancer.

Examen (24 novembre 1975) : lymphœdème important des 2 membres inférieurs. Epanchement pleural bilatéral. Abdomen météorisé avec matité dans les flancs. Protides sanguins : 47 g/l. Calcémie : 78 mg.

Test d'hyperlipidémie provoquée : courbe en plateau typique d'une malformation des lymphatiques de l'intestin grêle. (Figure 2).

Ponctions pleurales (25 novembre 1975) : à gauche : 360 ml de chyle ; à droite : 625 ml de chyle. Le même jour, ponction péritonéale : 100 ml de chyle.

Laparotomie après repas gras (1 décembre 1975) : aspiration de 500 ml de chyle dans le péritoine. Aspect en mailles de filet des

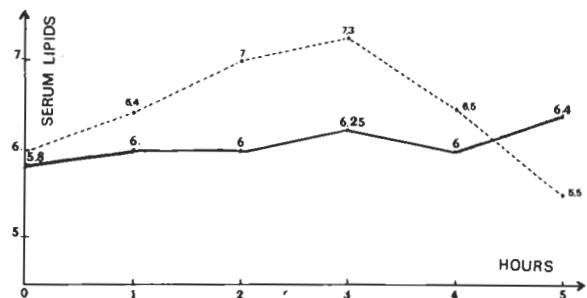
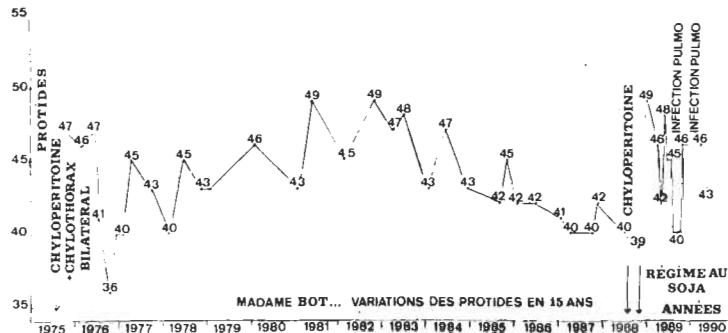


FIGURE 2

Mme BOT... Test d'hyperlipidémie provoquée. En pointillé : la courbe d'un sujet normal : 6 gr à jeun, sommet à 7,3 g/l à la troisième heure, 5,5 g/l à la cinquième heure. En trait plein, la courbe de Mme BOT... : courbe en plateau typique de malformation des lymphatiques de l'intestin grêle.

Mrs. BOT... Induced hyperlipidemia test. In dotted line : the curve of a normal person : in the fasting position : 6 g/l ; peak at the third hour : 7.3 g/l ; at the 5th hour : 5.5 g/l. In continuous line, the curve of Mrs. BOT... : a plateau-shaped curve typical of malformation of the lymphatics of the small bowel.

chylifères sur le grêle. **Lymphographie intestinale** : passage immédiat du lipiodol vers le foie puis le diaphragme : citerne de Pecquet non injectée. **Biopsie clampée de l'intestin grêle** : œdème des villosités, lymphatiques muqueux et sousmuqueux distendus et nombreux.



COURS 1

Mme BOT... Variations des protides au cours des 15 dernières années : ils oscillent entre 36 et 49 g/l.

CURVE 1

Mrs BOT... Variation of protides during the last 15 years : they oscillate between 36 and 49 g/l.

Pendant les 5 années suivant l'intervention, les protides oscillent entre 36 et 46 g/l (voir la courbe 1). L'accentuation de l'hypoprotidémie entraîne une augmentation du lymphœdème et apparition d'œdème du pubis et de la partie inférieure de la paroi abdominale : l'asthénie est plus marquée. **Pendant les 13 premières années**, les protides oscillent entre 40 et 49 g/l : **32 perfusions d'albumine** seront nécessaires. En juillet 1988 apparaît un **second chyloperitone** : un drain de Redon introduit dans la cavité péritonéale à travers un trocart aspire 600 ml de chyle : protides sanguins : 44 g/l ; les 2 dernières perfusions d'albumine seront faites en octobre et novembre 1988.

Depuis novembre 1988 la malade est mise au **régime avec les protides de soja**. L'état général s'améliore, les protéines varient de 42 à 49 g/l. Ils s'abaissent à l'occasion de 2 infections pulmonaires. Depuis deux ans le régime au soja a eu le plus heureux effet (voir la courbe 1). En juin 1990 apparaît un **3^{me} chyloperitone** peu important : il ne sera pas ponctionné. Début juillet 1990, protides : 45 g/l, calcémie : 68 mg entraînant des crises de tétanie au niveau des mains qui disparaissent avec des injections de calcium intraveineux. Début novembre 1990, 2 ans après le début du régime au soja, la malade va bien, elle n'a pas eu besoin de perfusion d'albumine : protides : 45 g/l, calcémie : 77 mg.

OBSERVATION 2

Enfant DEZ... 13 ans, nous est adressé en juin 1974 (Pr. ROSIER) pour **lymphoedème des organes génitaux** et du **membre inférieur gauche** avec **reflux du chyle** dans les lymphatiques jambiers apparu à l'âge de 4 ans. Le membre inférieur est plus long que le droit : **veinographie** : malformation de la veine poplitée gauche que nous opérons le 10 juillet 1974. En même temps, nous dénudons un ganglion inguinal pour faire la **lymphographie** : reflux du colorant dans les lymphatiques des bourses ; sur les films : très gros lymphatiques inguinaux,iliaques et lombaires, pas d'injection de la citerne de Pecquet ; canal thoracique fin ; injection des lymphatiques du pancréas, du rein, du foie, du diaphragme, de plusieurs lymphatiques intercostaux, des lymphatiques mammaires internes et d'un lymphatique pulmonaire. **Test d'hyperlipidémie provoquée** : courbe des lipides totaux en plateau typique d'un blocage des chylifères.

30 juin 1975 : **résection de gros lymphatiques latéro-aortiques** par voie sous-péritonéale gauche après repas gras. En fin d'intervention, ouverture du péricitone : **chylifères très anormaux** dans le mésentère et sur le grêle.

10 juin 1976 : **lymphangiectomie superficielle totale des organes génitaux** en raison de chylorragies importantes. Protides : 58 g/l.

22 juin 1977 : **résection des lymphatiques latéro-caves** par **laparotomie** après repas gras. **Lymphographie intestinale** : reflux du colorant vers l'intestin grêle, vers l'ensemble du colon et vers l'estomac ; les clichés montrent une bande de gros lymphatiques de 12 centimètres de hauteur sur 8 de large devant L1, L2, L3. La citerne de Pecquet n'est pas injectée. Drainage des chylifères vers le foie, la queue du pancréas et les lymphatiques du diaphragme ; reflux du lipiodol dans les lymphatiques du poumon droit (Figure 3). Les 2 années suivantes, les protides sont proches de la normale, le malade peut travailler.

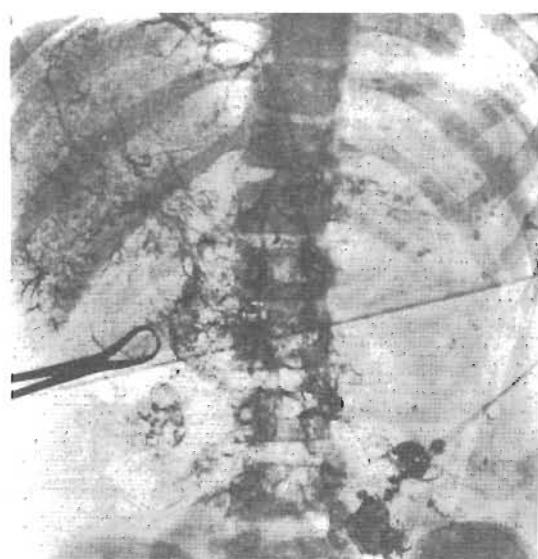


FIGURE 3

Mr DEZA... **Lymphographie de l'intestin grêle** après injection de lipiodol ultrafluide dans un ganglion mésentérique visible sur cette radiographie au bord gauche de L4. Large bande de lymphatiques devant la colonne lombaire.
Pas d'injection de la citerne de Pecquet.
Drainage du produit opaque à travers le foie vers le diaphragme.
Bonne injection des lymphatiques du foie et de la queue du pancréas.

Mr DEZA... **Lymphography of the small bowel after injection of ultra-fluid lipiodol in a mesenteric lymph node located on this film at the left border of L4.** The lumbar lymphatics are very numerous along the aorta.

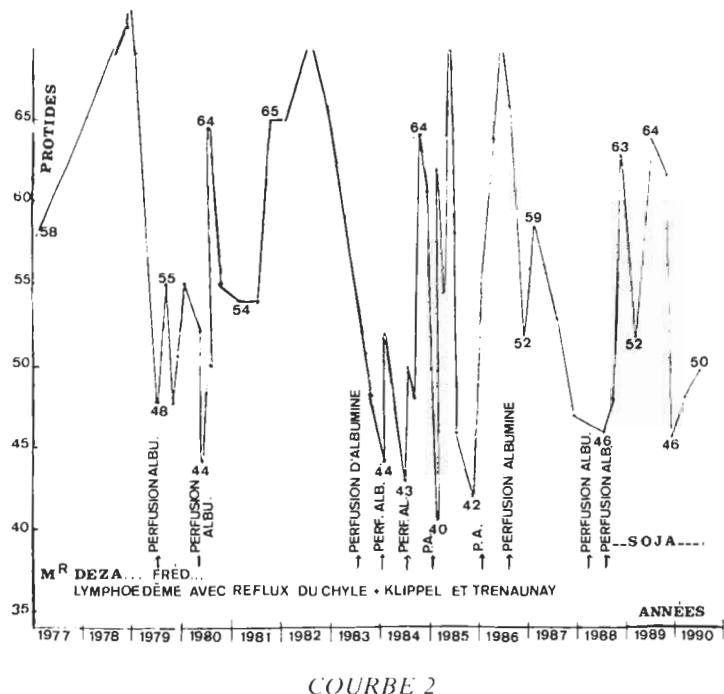
No injection of the cisterna chyli. Drainage of the opaque product through the liver to the diaphragm.
Good injection of the lymphatics of the liver and of the tail of the pancreas.

18 juin 1979 : protides : 46 g/l. Découverte de sang dans les selles : transfusion et perfusion d'albumine.

3 juillet 1980 : **laparotomie après repas gras** en raison de la persistance des hémorragies intestinales : résection de 50 centimètres d'intestin grêle paraissant anormal.

De 1983 à 1985, les protides oscillent entre 44 et 62 g/l obligeant à faire 4 perfusions d'albumine. Au cours des 5 dernières années, les protides entre 46 et 64 g/l : 4 perfusions d'albumine seront

faites (janvier et août 1986, mars et juillet 1988). Depuis septembre 1988, ce garçon suit le régime avec les protides de soja. Au cours des 2 dernières années, il n'a pas été fait de perfusion d'albumine : les protides oscillent entre 46 et 64 grammes et le malade travaille régulièrement (Courbe 2).



Mr DEZA... Variations des protides au cours des 13 dernières années. Ils varient de 40 à 70 grammes, contrairement à la courbe 1 où le maximum des protides était à 48 g/l. Les flèches au-dessous de la courbe indiquent les perfusions à l'albumine.

CURVE 2

Mr DEZA... Variation of the protein during the last 13 years. They vary from 40 to 70 g/l, contrary to the curve 1 where the maximum of the protein were 48 g/l. The arrows under the curve point out the perfusions of albumine.

OBSERVATION 3

Mme KERI... 39 ans, consulte en 1976 pour varices : incidemment elle signale que depuis 1972 on lui a découvert une **hypoprotidémie** et une **hypocalcémie**. Depuis toujours elle digère mal et est adynamique.

Examen (12 octobre 1976) : asthénie importante, station debout prolongée pénible. En dehors de quelques varices thrombosées aux membres inférieurs, le bilan clinique est normal. Protides : 48 g/l ; calcémie : 78 mg.

Test d'hyperlipidémie provoquée : courbe des lipides totaux en plateau.

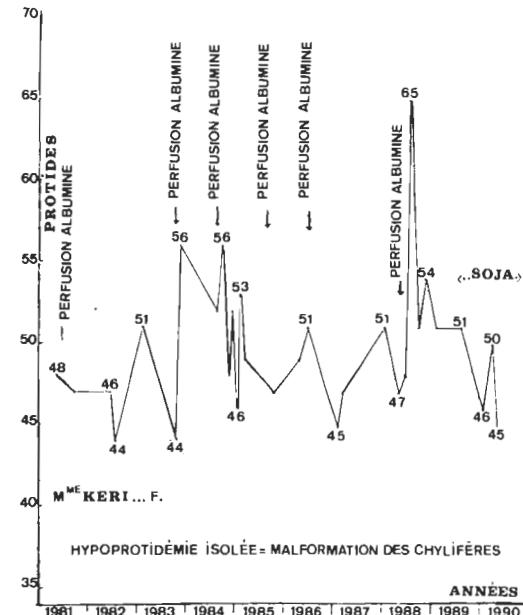
Laparotomie après repas gras (18 octobre 1976) : sur l'intestin grêle, les chylifères forment un dessin en résille typique d'une malformation des lymphatiques intestinaux. Sur le mésocolon transverse et devant l'aorte existent de gros chylifères sinueux. Les ganglions mésentériques sont de petit calibre. Injection de lipiodol ultrafluide mélangé à du bleu Evans dans un lymphatique cheminant sur l'intestin grêle : le colorant reflue loin dans les lymphatiques situés sur l'intestin. Les radiographies montrent de gros lymphatiques dans le mésentère et devant l'aorte abdominale. La citerne de Pecquet n'est pas injectée. On réalise une

libération des chylifères de suppléance à la partie haute du mésentère.

Trois ans après cette intervention, en raison de troubles douloureux secondaires aux thromboses veineuses, on réalise, après repas gras, une **sympathectomie lombaire droite par voie médiane** (2 avril 1979) : l'intestin grêle est moins œdématisé, les chylifères ont diminué de calibre.

Deux ans plus tard, la malade ne souffre plus de la jambe. Les protides sont à 54 g/l.

Au cours des 9 dernières années, Mme KERI... a eu 33 dosages des protides dont les résultats sont résumés dans la courbe 3. Cette malade a reçu 4 perfusions d'albumine, la première en 1981, une en 1983, une autre en 1984 et la dernière en 1988 : cette dernière a fait passer les protides de 47 à 65 g/l. Depuis cette date, la protidémie oscille entre 46 et 50 g/l. Il n'a pas été utile de refaire des perfusions d'albumine.



Mme KERI... Variations des protides au cours des 10 dernières années.

Pendant les 7 premières années, les protéines varient de 44 à 56 g/l. En 1988, après une perfusion d'albumine, les protides montent à 65 g/l.

CURVE 3

Mrs KERI... Variation of the protide during the last 10 years. During the first 7 years, the protide vary from 44 to 56 g/l. In 1988, after a perfusion of human albumin, the protide go up to 65 g/l.

La malade nous ayant signalé que son fils présentait également des troubles digestifs et de l'asthénie, nous l'examinons en avril 1978 : les protides sanguins sont à 58 g/l et le test d'hyperlipidémie provoquée révèle une courbe des lipides totaux en plateau typique d'une malformation des lymphatiques de l'intestin grêle.

COMMENTAIRES

Chez ces 3 malades, le test d'hyperlipidémie provoquée avec sa courbe en plateau confirme le diagnostic de malformation des lymphatiques de l'intestin grêle. La lymphographie intestinale dans ces 3 cas révèle l'absence d'injection de la citerne de Pecquet et dessine les voies de suppléance péri-aortiques.

pancréatiques et hépatiques drainant le chyle vers les lymphatiques du diaphragme qui s'évacuent eux-mêmes vers la région cervicale par les lymphatiques mammaires internes et médastinaux.

Dans la première observation, le barrage sur la circulation du chyle est très marqué. Sur la lymphographie intestinale, la citerne de Pecquet n'est pas injectée comme chez les 2 autres opérés, mais les voies de dérivation du chyle (lymphatiques pancréatiques, hépatiques et lombaires) sont bien visibles sur les clichés, mais elles sont de petit calibre. Sur la première radiographie, les lymphatiques du diaphragme ne sont pas encore injectés. L'évacuation du chyle est donc très ralentie, d'où la dilatation des lymphatiques du mésentère et de la muqueuse intestinale. A 3 reprises, les lymphatiques du mésentère vont se rompre dans la cavité péritonéale entraînant chaque fois un chyloperitoine. Quant au chylothorax bilatéral qui accompagnait le premier chyloperitoine, il était produit par la rupture de lymphatiques de la coupole diaphragmatique dilatés et remplis de chyle. Les lymphatiques de la muqueuse intestinale, également très dilatés et remplis de chyle, se rompent dans la lumière intestinale entraînant l'hypoprotidémie la plus marquée avec des taux de protides oscillant au cours des 15 dernières années entre 36 et 49 g/l. Pendant cette même période, cette hypoprotidémie va nécessiter 33 perfusions d'albumine. A partir de novembre 1988 jusqu'à maintenant, cette patiente a été mise au régime avec les protides de soja. Depuis 18 mois il n'a pas été nécessaire de refaire des perfusions d'albumine. Début juillet 1990, alors que les protides sont à 45 g/l, la calcémie à 68 mg entraînait des crises de tétanie qui disparurent avec 2 injections intra-veineuses de calcium par jour pendant une semaine alors que la calcémie remontait à 78 mg.

Dans la seconde observation, l'enfant présente à 13 ans un lymphœdème des membres inférieurs et des organes génitaux. La lymphographie intestinale de ce garçon est une des plus belles que nous ayons réalisée. Dès le premier cliché, les voies de suppléance de l'hypoplasie de la citerne de Pecquet sont toujours injectées et de bon calibre. Les lymphatiques du diaphragme sont bien visibles. Nous avons donc ici un bien meilleur développement de ces voies de suppléance que chez la première malade. Aussi ce garçon ne présentera ni chylothorax ni chyloperitoine, mais seulement une perte modérée de chyle dans la lumière

intestinale. Pendant les 11 années suivant cette lymphographie, le malade ne recevra que 10 perfusions d'albumine, alors que la précédente en a reçu 33.

La troisième malade présentait depuis 1972 une hypoprotidémie essentielle. Quatre ans plus tard, le test d'hyperlipidémie provoquée nous démontre que cette hypoprotidémie est secondaire à une malformation des lymphatiques de l'intestin grêle. Au cours des 9 dernières années, cette patiente a subi 33 dosages des protides sanguins : ils n'ont jamais été inférieurs à 44 g/l. Une fois ils ont atteint 65 g/l. La malade suit régulièrement le régime avec les protides de soja depuis juillet 1989. Elle n'a plus besoin de perfusion d'albumine. Elle a présenté récemment une période d'asthénie marquée mais elle n'a jamais eu de chyloperitoine ni de chylothorax.

Dans ces 3 observations, la lymphographie intestinale est très différente, mise à part l'absence constante d'injection de la citerne de Pecquet. Ce qui diffère, c'est l'importance et le calibre des voies de suppléance drainant le chyle vers le diaphragme à travers les lymphatiques péri-aortiques, pancréatiques et hépatiques. Lorsque ces voies de dérivation sont peu développées, la perte de chyle dans l'intestin est importante et les complications cliniques nombreuses. Dans l'observation 2, ces voies de suppléance sont bien développées, l'hypoprotidémie est modérée : seulement 10 perfusions d'albumine ont été nécessaires en 13 ans. Dans l'observation 1 ces voies de suppléance sont fines : la perte de chyle dans l'intestin est importante ; il apparaît un chylothorax bilatéral et 3 chyloperitoines successifs. Trente-trois perfusions d'albumine seront nécessaires en 15 ans. Dans l'observation 3, les voies de suppléance sont assez importantes ; seulement 10 perfusions ont été nécessaires en 14 ans.

Chez ces 3 malades, la mise en route du régime avec les protides de soja nous a permis de supprimer ces perfusions d'albumine très onéreuses. Actuellement, nous réservons les perfusions aux seuls cas où une intervention chirurgicale est urgente.

Nota — Les protéines de soja utilisées dans ce travail sont : Protéines de soja en poudre, fabriquées par Dietacaron, 67, Boulevard de la République - 93130 Noisy-le-Sec, France.

RÉFÉRENCES

- 1) SERVELLE M., PERROT H., DESBUQUOIS G. — Fistule chylodudéale déterminant une entéropathie exsudative avec hypoprotéinémie. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1966, 117, 2, 107-126.
- 2) SERVELLE M. et NOGUÈS C. — Les chylifères. — *Expansion Scientifique Française*, Paris, 1982.
- 3) SERVELLE M., SOULIER J., COUPIER J. — Le test d'hyperlipidémie provoquée, dix ans d'expérience. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1978, 41-42, 1238-1242.
- 4) SERVELLE M., ROUFFILANGE F., ANDRIEUX J. — Lymphographie des chylifères. — *Gazette Médicale de France*, 1968, 175, 31, 6393-6414.
- 5) SERVELLE M., POURRIAS B. — Les malformations des chylifères. — *Phlébologie*, 1980, 33, 65-70.
- 6) SERVELLE M., ROUFFILANGE F., ANDRIEUX J. — Physiopathology of intestinal lymphatic vessels. — *Journal of Cardiovascular Surgery*, 1968, 9, 4, 310-318.
- 7) SERVELLE M., PÉQUIGNOT H., BÉROUD C. — Chyloperitoine entraînant une occlusion intestinale. — *Semaine des Hôpitaux*, 1976, 52, 43, 2465-2470.

Lymphoscintigraphic and morphometric study of synovial membrane in the osteoarthritic knee

Etude morphométrique et lymphoscintigraphique de la membrane synoviale de genoux ostéoarthritiques

MAMEDE de ALBUQUERQUE*, S. CABRITA**, J. PEDROSO de LIMA***, NORBERTO CANHA*

(*) Depart. of Orthop. and Traumat., University Hospital

(**) Inst. of Pathology

(***) Inst. of Nuclear Med., University of Coimbra

SUMMARY

The present work reports the study of 53 synovial membranes using histology and morphometry.

The synovial membrane was collected in osteoarthritic knee which presented lymphoscintigraphic abnormalities. The morphometric study showed inflammatory infiltrate, congestive vessels and fibrosis. The articular lymphoscintigraphy, with $99m\text{Tc}$ labelled dextran, demonstrated that tracer disappeared at 24 hours more slowly from the abnormal joint but accumulated more intensely in regional lymph nodes on the pathological side. The statistical analysis of the morphometric and lymphoscintigraphic data shows a significant correlation between the lymphatic dysfunction and the synovial membrane fibrosis. There is no significant correlation between other morphometric data (vessels and inflammatory infiltrate) and articular lymphoscintigraphic results.

RÉSUMÉ

Le présent travail porte sur l'étude morphométrique et histologique de 53 cas de membranes synoviales obtenues au niveau de genoux ostéoarthritiques présentant des anomalies à l'étude lymphoscintigraphique.

L'étude morphométrique montrait : infiltrat inflammatoire, vaisseaux congestifs et fibrose. La lymphoscintigraphie articulaire au dextran technétien démontrait : une disposition retardée du tracé au niveau de l'articulation pathologique mais une accumulation ganglionnaire plus marquée du même côté. L'analyse statistique des données morphométriques et lymphoscintigraphiques démontre une corrélation significative entre la dysfonction lymphatique et le degré de fibrose. Aucune autre corrélation significative n'a pu être établie.

KEY WORDS : Articular Lymphoscintigraphy, Morphometry of Synovial Membrane, Osteoarthritis of the Knee, Chronic Synovitis, Degenerative Knee Arthropathy.

Reprints request :

Mamede de Albuquerque

Depart. of Orthop. and Traumat., University Hospital
Coimbra

1. INTRODUCTION

The relationship synovial-osteoarthritis is not completely clarified. That's why the author tried to settle a correlation between the data obtained by the morphometry of the synovial and the articular lymphoscintigraphy. It was necessary to know the histological behavior of the synovial corresponding to the lymphatic dysfunction of the osteoarthritic joints - subject already explained in a former paper (1).

2. MATERIAL AND METHODS

The study group included 53 pathologic knees (35 male patients) with degenerative arthropathy. The diagnosis of joint disease was made clinically, radiographically, and verified by notable cartilage damage at time of arthrotomy *. The range in age was from 19-74 years (mean 44). During the operatory procedures ** the synovial tissue is collected. The specimens were taken from the condilar part of the knee joint at the attachment of the condilar fibrous capsule in the compartment of the knee where the degenerative disease was more visible. The synovial was fixed in 10 % neutral buffered formalin and embeded in parafin wax. Sections for light microscopy were prepared from all the specimens ($5 \mu\text{m}$), stained with hematoxilin-eosine, Mac Manus and Van Giemsa methods and used for histological and morphometrical analysis. With the morphometric study was determined the volume percentage (VV %) of fibrosis, vascularization and inflammatory infiltrate, according to Weibel (2) - point counting was used for measured volume percentage. A multipurpose test was superimposed on a TV screen on microscopic image-magnification $\times 400$.

A previous lymphoscintigraphic articular study was made in all the patients studied according to the method described in a former paper (1).

(*) According to this data the studied knees were classified in three groups :
Initial Chondropathy (cartilage edema - n = 11) ;
Advanced Chondropathy (cartilage fissuration - n = 18)
and Osteo-arthritis (cartilage erosion - n = 23).

(**) Meniscectomy, ligamentoplasty, synovectomy, shaving of the cartilage with retinaculum elongation or Maquet procedure, osteotomy or prosthetic substitution.

3. RESULTS

The synovial samples studied, showed always a moderate chronological synovitis (fig. 1). The presence of a chronological irritative process of the synovial was substantiated by the presence of lymphocytes and plasma cells. The infiltrate was diffused with a little agglomeration of lymphoides all over the vessels. Add to this infiltrate there were always the other typical aspects of chronological nonspecific synovitis, that is to say the vascular ectasia, and an increase of synovial fibrosis. But, if the histologic study not quantitative, was enough to show clearly structural changes, it did not allow to determine the real depth of the articular injury. Trying to prevent this kind of difficulties, it was made a morphometric study of the cellular populations of the inflammatory infiltrate in order to find additional and more clear information concerning the type of histological changes. With this purpose the morphometric parameters studied in the synovial samples were the fibrosis, the vascularization and the inflammatory infiltrate. The values obtained in this study are presented in Table I.

The lymphoscintigraphic study (fig. 2) shows that in contrast to the normal knee, the radiopharmaceutical disappeared more slowly from the pathologic joint (tracer retention $86,9 \pm 3,3\%$ - $p < 0,01$ - in the studied pathologic knees (vs $77,44 \pm 4,6\%$; $p < 0,01$ in the normal knee (1). The tracer also accumulated more in the regional nodes draining the studied pathological knees ($4,74 \pm 2,7\%$; $p < 0,01$) as compared to the normal side (vs $1,88 \pm 0,209\%$; $p < 0,01$ in the normal side (1).

The statistical analysis showed no correlation among values of the 24 hours lymphoscintigraphic articular quantification and the histological morphometric parameters of the infiltrate and vessels. In the fibrosis case, the results allowed us to conclude a linear relationship between the morphometric fibrosis values - indicated on fig. 3 by y - and the lymphoscintigraphic values of the lymph node accumulations - indicated on fig. 3 by x.

4. DISCUSSION

In spite of the lack of interest manifested in orthopaedics towards the lymphatic system, we consider that it plays an important role in joint function and its study might clarify some pathological findings (3). This is why we have tried to find more satisfactory

means of displaying possible abnormalities of joint function. Even though in the osteoarthritis the synovial reaction was rarely severe in all the studied cases, the presence of light or mild synovial changes was expressed as an unspecific chronological synovitis with edema and lymphoplasmocitary infiltration (4). In the course of time, this inflammatory reaction of the synovial ends to consolidate causing a structural alteration with congestion and fibrosis, most of the times with perivascular organization. According to some authors opinion, there are an existence of low oxygen tension on the articular fluid (5) and an abnormal protein pattern in osteoarthritis (6) suggesting an increased capillary permeability in the synovial membrane owing to capillary dilatation and stasis. These synovial changes may be relevant in the joint and determinative concerning the future compromise of articular cartilage.

Would it be the articular lymphatic dysfunction described by us (1, 7) strictly connected to the cellular populations alterations morphometrically verified in the knee arthropathy ? The answer to this question can be found in the morphometric quantified data found. The statistic analysis showed to the fibrosis a significant correlation between articular lymphoscintigraphy-synovial morphometry, when the lymph nodes accumulation values were considered. No correlation could be demonstrated among the values of synovial vascularization or synovial cellular infiltrated and articular lymphoscintigraphy.

It seems obvious that the failure of lymphatic articular system causes an increase of the articular interstices fibrosis. This is in agreement with the findings concerning the lymphatic function in other organs.

5. CONCLUSIONS

- 1) In patients with knee osteoarthritis, the histological examination of the synovium shows a picture of a moderate inflammatory reaction with edema, lymphoplasmocitary infiltration, venous stasis and fibrosis.
- 2) The synovial fibrosis seems to correlate with the lymphoscintigraphic accumulation values obtained in the regional nodes draining the pathological knees.

REFERENCES

- 1) ALBUQUERQUE M., LIMA J.P., CARDOSO A., CANHA N., BRANCO JR. (1990) — Scintigraphic studies of the lymphatic articular function in normal and pathological knees. — *Eur. Journ. of Lymph. and Rel. Probl.*, **1** - **2**, 33-38.
- 2) WEIBEL E.R. (1979) — Stereological Methods - Vol. 1, Academic Press, London.
- 3) ALBUQUERQUE M., LIMA J.P., CARDOSO A., FERREIRA M., PIRES J., CANHA N., BRANCO J.R. (1990) — Indirect joint lymphoscintigraphy with $99m$ Tc-labelled dextran 70,000 in the dog. — *The French Journ. of Orthop. Surg.*, **4** - **1**, 85-89.
- 4) KENNEDY T.D., ZIBERK C.P., PARTRIDGE T.A., WOODROW D.F., MAINI R.N. (1988) — Representative sample of rheumatoid synovium : a morphometric study. — *J. Clin. Pathol.*, **41**, 841-850.
- 5) LUND-OLESEN K. (1970) — Oxygen tension in synovial fluids. — *Arth. Rheum.*, **13**, 769-774.
- 6) REIMAN I., ARNOLDI C.C., NIELSEN O.S. (1980) — Permeability of synovial membrane to plasma proteins in human coxarthrosis : relation to molecular size and histologic changes. — *Clin. Orthop.*, **147**, 296-300.
- 7) ALBUQUERQUE M., LIMA J.P. (1990) — Articular lymphoscintigraphy in human knees using radiolabelled dextran. — *Lymphology*, **23**, 215-218.

PAT.			Synovial Morfom.			Articular Lymphosc. 24 H. Quant.		SURGICAL	PROCEDURE
NAME	AGE	SEX	Infiltr.	Fibrosis	Vessels.	Knee	Inguinal	Type of surgical intervention	Cartilage lesion seen during surgical arthroscopy
CAS	45	F	5,60	16,70	22,20	84,99	3,28	Valgus Osteotomy	Advanced Chondropathy
HA	65	M	11,10	33,30	8,30	81,03	4,26	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
JRM	40	M	16,70	16,70	2,80	83,93	3,12	Varus Osteotomy	Advanced Chondropathy
JIP	48	M	11,10	22,20	16,70	89,78	3,92	Shaving + Ret. Elong.	Advanced Chondropathy
MEDR	51	F	2,80	5,60	5,60	81,03	2,05	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
MAC	36	M	16,70	38,90	13,90	89,39	2,63	Valgus Osteotomy	Advanced Chondropathy
LMRD	29	F	8,30	13,90	11,10	87,92	2,17	Meniscectomy	Initial Chondropathy
FR	24	M	2,80	13,90	5,60	84,68	2,35	Synovectomy	Initial Chondropathy
FLPL	32	F	8,30	16,70	5,60	88,31	2,62	Shaving + Maquet	Advanced Chondropathy
JMN	69	M	2,80	22,20	5,60	93,28	11,92	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
MAN	60	F	5,60	44,40	22,20	92,34	8,06	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
MLM	49	F	2,80	11,10	8,30	85,34	2,85	Valgus Osteotomy	Advanced Chondropathy
LM	69	F	8,30	36,10	2,80	93,73	8,12	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
MSS	50	F	11,10	16,70	16,70	83,10	2,23	Synovectomy	Initial Chondropathy
ARJ	32	M	8,30	14,70	8,30	89,38	3,28	Shaving + Ret. Elong.	Advanced Chondropathy
AASP	35	M	22,20	11,10	2,80	84,35	2,39	Meniscectomy	Initial Chondropathy
CMPM	19	M	2,80	13,90	2,80	87,38	2,03	Ligamentoplasty	Initial Chondropathy
AG	69	M	8,30	38,90	2,80	95,86	8,80	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
SSMS	44	F	16,70	33,30	8,30	96,45	5,48	Ligamentoplasty	Initial Chondropathy
CAP	24	F	16,70	5,60	2,80	88,21	2,92	Meniscectomy	Initial Chondropathy
JE	65	M	5,60	16,70	22,20	89,84	6,48	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
APL	25	F	11,10	27,80	22,20	88,08	3,15	Shaving + Maquet	Advanced Chondropathy
ERG	51	M	8,30	33,30	16,70	91,23	6,90	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
MCMG	26	F	5,60	5,60	16,70	89,95	2,07	Meniscectomy	Initial Chondropathy
MJEL	53	M	11,10	16,70	5,60	83,99	2,96	Meniscectomy	Initial Chondropathy
ACR	26	M	11,10	22,20	11,10	86,39	3,24	Shaving + Maquet	Advanced Chondropathy
AMPV	25	M	8,30	22,20	22,20	81,71	3,35	Shaving + Ret. Elong.	Advanced Chondropathy
AGMO	37	M	5,60	44,40	5,60	89,11	12,19	Prosthetic Replacement	Osteo-arthritis
MHSV	33	M	2,80	18,70	8,30	87,22	4,03	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
JPT	46	M	2,80	11,20	22,20	85,67	2,53	Valgus Osteotomy	Advanced Chondropathy
AJL	48	M	5,60	44,40	11,10	84,75	3,34	Varus Osteotomy	Advanced Chondropathy
MFMC	28	M	11,10	5,60	16,70	82,70	2,05	Ligamentoplasty	Initial Chondropathy
AMRV	27	M	11,10	8,30	2,80	85,05	2,13	Shaving + Ret. Elong.	Advanced Chondropathy
JABA	34	M	5,60	16,70	11,10	79,89	1,77	Shaving + Maquet	Advanced Chondropathy
CMCC	30	M	2,80	33,30	18,70	87,40	4,56	Valgus Osteotomy	Advanced Chondropathy
FPI	28	M	2,80	16,70	8,30	85,54	3,94	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
GA	41	M	11,10	22,20	13,90	80,63	3,11	Synovectomy	Advanced Chondropathy
DSC	27	M	5,60	44,40	13,90	89,23	4,58	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
DT	62	M	16,70	44,40	22,20	79,98	6,18	Prosthetic Replacement	Osteo-arthritis
MSN	51	F	5,60	11,10	16,70	85,45	6,09	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
LFM	35	M	16,70	24,20	2,80	83,21	10,63	Shaving + Maquet	Osteo-arthritis
CN	64	F	2,80	11,10	5,60	89,87	6,61	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
MAFM	69	F	5,60	22,20	5,60	86,17	5,16	Shaving + Ret. Elong.	Osteo-arthritis
IPF	24	F	11,10	22,20	16,70	84,05	2,53	Shaving + Maquet	Advanced Chondropathy
VMPF	26	M	2,80	8,30	2,80	91,47	3,61	Valgus Osteotomy	Advanced Chondropathy
MJV	69	F	11,10	33,30	2,80	91,87	8,95	Prosthetic Replacement	Osteo-arthritis
MR	63	M	5,60	16,70	16,70	87,31	4,93	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
NC	48	M	11,10	22,20	5,60	86,63	8,84	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
EES	60	M	11,10	16,70	8,30	84,03	2,90	Varus Osteotomy	Advanced Chondropathy
AD	61	M	2,80	33,30	22,20	92,11	9,35	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
MO	74	M	5,60	27,80	8,30	87,11	5,75	Valgus Osteotomy	Osteo-arthritis
LSS	60	F	5,60	22,20	8,30	88,16	5,72	Varus Osteotomy	Osteo-arthritis
JACC	36	M	2,8	5,60	5,60	82,44	2,09	Meniscectomy	Initial Chondropathy

TABLE I - TABLEAU I

A comparison between the values of synovial morphometry and the articular lymphoscintigraphy.

Knee : Disappearing joint radioactivity - percentage of radioactivity which remained in the knee as a function of the amount initially injected.

Inguinal : Regional nodal uptake - percentage of activity accumulated in the nodes in relation to the tracer activity initially injected in the knee.

Comparaison entre les valeurs de la histomorphométrie synoviale et la lymphoscintigraphie.

Genou : Disparition de l'activité - pourcentage de l'activité retenue dans le genou comme fonction de la quantité injectée initialement.

Inguinal : Imprégnation ganglionnaire - pourcentage de l'activité accumulée dans les ganglions inguinaux en relation avec l'activité injectée initialement dans le genou.

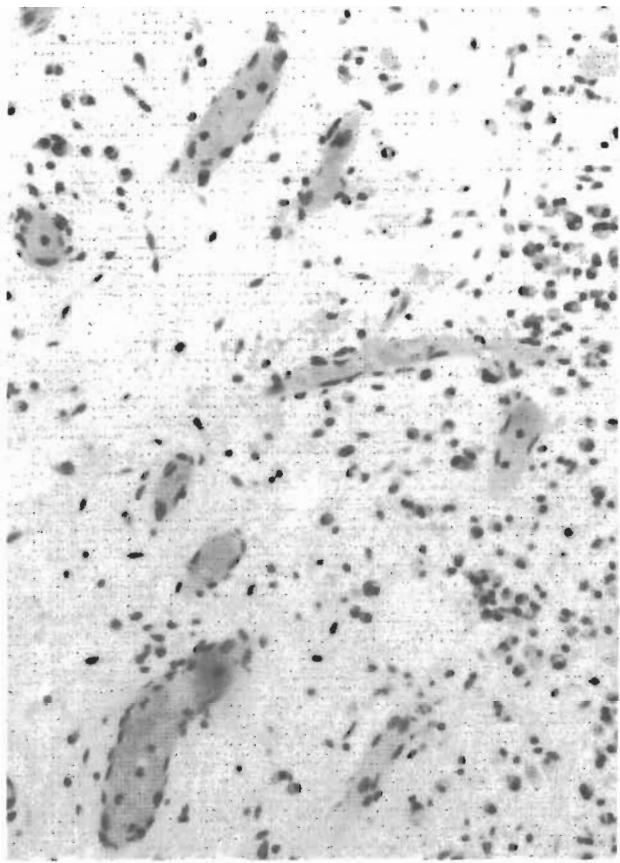


FIGURE 1

Long term chronic synovitis of the osteoarthritis.
Synovial aspect : mononuclear cells infiltration ;
marked venous stasis and capillary dilatation -
(Patient : NC - hematoxylin and eosin - magnification $\times 100$).

Synovitis chronique.

Aspect histologique habituel : infiltrations par cellules mononucléaires ; congestion veineuse ; dilatation capillaire -
(Malade : NC - hematoxilin et éosine, $\times 100$).

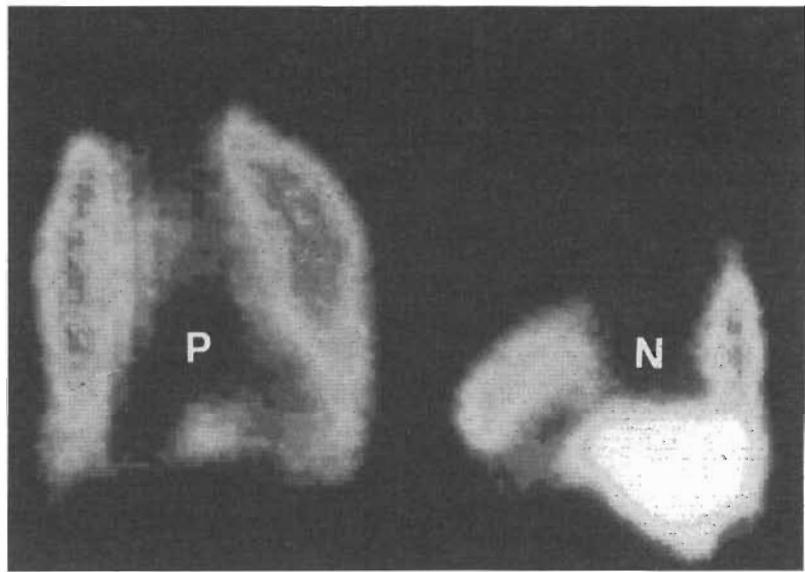


FIGURE 2

Articular lymphoscintigraphy (99mTc -labelled dextran) :
demonstrating images at 6 hours after tracer injection
into the knee joint in a patient with degenerative arthropathy (P)
and joint enlargement of the articular space after long term
chronic synovitis (Patient JPL).

P - Pathologic knee
N - Normal joint.

Etude lymphoscintigraphique articulaire
(Dextran marqué au 99mTc). Images obtenues 6 heures
après l'injection du produit marqué dans les genoux.
Augmentation de l'espace articulaire du côté malade (P)
par synovitis chronique à longue durée
(Malade JPL).

P - Genou pathologique
N - Genou normal.

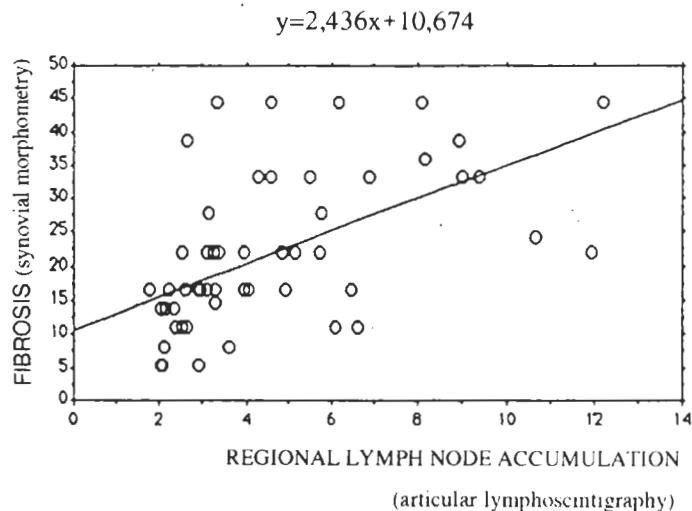


FIGURE 3

Linear regression represented by the straight line
between the values of fibrosis
and regional lymph node accumulation.

Régression linéaire représentée par la ligne droite d'ajustement
entre les valeurs de la fibrose et de l'accumulation ganglionnaire.

The effect of the addition of calcium to monocyte phagocytosis suppressed by the chelating agents citrate and EDTA.

Effet de l'addition de calcium sur la phagocytose monocyttaire et sa suppression par les agents chélatants citrate et EDTA.

L. BJERMER² M.D. Ph.D., A. WALLIN² M.D., K. SONDELL³ M.D. and B. NORBERG¹ M.D. Ph. D.

Department of Internal Medicine¹, Lung Medicine² and Blood Center³,
University Hospital,
S-901 85 Umeå, Sweden

SUMMARY

The importance of extracellular calcium on monocyte phagocytosis was further investigated in this study. The chelating agents EDTA and citrate, dominating anticoagulants in clinical routine, were added to adherent monocytes in concentrations estimated to bind approximately 95 % of all extracellular free calcium. The monocyte engulfment of complement opsonized yeast cells were suppressed more than 80 % when 1 mM EDTA was added, while maximum suppression for the highest concentration of citrate (10 mM) was around 40 %.

When extra calcium was added to the culture in final concentration 1 mM, the suppression by both EDTA and citrate was completely reversed. EDTA with its higher calcium affinity is a more potent agent than citrate possible due to its ability to extract calcium, not only from the extracellular pool, but also to affect the calcium balance on the cell surface and within the cell. We conclude that extracellular calcium is important for the complement dependent yeast cell monocyte phagocytosis.

RÉSUMÉ

L'importance de la concentration en calcium extra cellulaire sur la phagocytose monocyttaire a été étudiée dans la présente étude. Les agents chélatants EDTA et citrate, anticoagulants d'usage généralisé en routine clinique, ont été ajoutés à des monocytes adhérents en concentrations estimées lier approximativement 95 % de tout le calcium extracellulaire libre. L'ingestion, l'incorporation de cellules opsonisées par le complément fut supprimée à plus de 80 % quand 1 mM EDTA était ajoutée, alors que la suppression maximale fut d'environ 40 % pour la plus haute concentration en citrate (10 mM).

Quand du calcium est ajouté à la culture en concentration finale égale à 1 mM, la suppression tant par le citrate que par l'EDTA fut complètement annulée. L'EDTA avec sa plus grande affinité pour le calcium est un agent plus puissant que le citrate, probablement eu égard à sa capacité d'extraire le calcium non seulement du pool extracellulaire mais également par sa capacité d'affecter la balance calcique sur la surface cellulaire et dans la cellule même.

Il en est conclu que le calcium extracellulaire est important dans la phagocytose monocyttaire dépendant du complément.

INTRODUCTION

Blood clotting in laboratory specimens is routinely prevented by defibrination, by adding heparin or the calcium chelators citrate or EDTA. In a previous study (1), the calcium chelators EDTA and EGTA were found to reversibly suppress monocyte phagocytosis in the engulfment phase.

The HED technique (2) of measuring neutrophil phagocytosis was applied to monocyte phagocytosis of yeast cells. The aim of the present study was to extend previous observations to the routine anti-coagulant citrate and to explore the reversibility more closely.

METHODS

Blood sampling

Heparinized blood, 16 IU/ml, was obtained from healthy blood donors at the Blood Centre.

Isolation of mononuclear leukocytes

Mononuclear leukocytes (L-MNs) were isolated from peripheral blood by the one-step metrizoate-Ficoll procedure, using Lymphorep[®] Nyegaard, Oslo, Norway). The L-MNs were then washed twice in « complete medium » (see below) and resuspended to a concentration of 5×10^6 cells/ml.

Incubation for monocyte adherence to the glass surface

L-MNs 1×10^6 cells in 200 ul complete medium, were then seeded on sterile slides in Petri dishes and incubated in a humidified chamber with 5 % CO₂ at 37° C for 30 minutes to allow the monocytes to adhere to the glass surface.

KEY WORDS : Calcium, Citrate, EDTA,
Monocyte phagocytosis.

Reprints request to :

Leif Bjemer, Assoc. prof.

*Dept of Lung Medicine - University Hospital
S-901 85 Umeå - Sweden*

Lymphocytes were removed by rinsing the slides with pre-warmed complete medium at 37° C. Attached to the glass remained 2.5-5 % of the cells.

Pre-incubation with test substances

Control slides were again incubated in complete medium for 30 min. at + 37° in 5 % CO₂ in humidified chambers. Test slides were incubated likewise with the test substances added as indicated below.

Preparation of yeast cell suspension

Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) was suspended in saline, washed twice, boiled 30 min., washed twice again, and labelled with fluorescein isothiocyanate, FITC (Merck, Darmstadt, FRG) in a carbonate buffer (pH 10.2), 10⁸ cells per ml of FITC with a FITC concentration of 0.1 mg/ml for 60 min. at 37° C. The cells were washed three times with saline, re-diluted to 10⁸ cells/ml and frozen at -17° in 0.5 ml aliquots. Before the experiment the FITC-labelled yeast cells were opsonized with autologous serum. Serum, 0.5 ml, was mixed with 0.5 ml of the FITC-labelled yeast cells, and the mixture was incubated at + 37° for 30 min. The cell suspension was then washed twice and resuspended in 2 ml of saline. Ultrasonication was performed to prevent yeast cell aggregation.

Phagocytosis experiments

Yeast cells labelled with FITC and opsonized with human serum were added to slides, 2.5 × 10⁷ yeast cells, in 200 µl saline. Yeast cell suspension was added to the slides and incubated for 30 min. at + 37 ° in 5 % CO₂. The phagocytosis was stopped by dipping the slides in ice-cold phosphate buffered saline, pH 7.44, with 1 mM EDTA. The fluorescence of non-ingested yeast cells was then quenched by dripping trypan blue, 0.5 mg/ml, in saline (Sigma chemical Co, St Louis Mo), into the slides. The staining time was 10s. The stain was decanted and the preparation was sealed with a coverslip. Monocyte-adherent yeast cells (brown) and ingested yeast cells (fluorescent) (2) were then counted in 50 consecutive monocytes at 320× magnification with a Zeiss incident-light microscope. The distance between the yeast cells on the slide was estimated to be 20-50 µm, but the yeast cells often lay in cluster. The distance between the monocytes was estimated to be 100-500 µm. The result was recorded as percentage of monocytes with ingested yeast cells (percentage engulfment positive cells) and as percentage of cells with a yeast particle closely attached to the cell surface (adherent positive cells).

Testing reversibility

Optimal inhibition concentrations by EDTA (1.0 mM) and citrate (10 mM) were added to the monocytes together with increasing concentrations of CaCl₂. The cell suspension was then incubated for 30 minutes. The phagocytosis experiments were then performed as described above.

Complete medium

The complete medium consisted of RPMI 1640 medium 500 ml (Flow Laboratories, Irvine, Ayershire, Scotland) mixed with 10 % pooled heat-inactivated AB Rh(+) human serum, Glutamine 0.2 µM, amphotericin B 1.7 g/ml, streptomycin 4 µg/ml and benzylpenicillin 2.4 µg/ml. The calculated calcium content of the complete medium was 0.94 mM, the calculated magnesium content 0.56 mM.

Glassware

The glassware was thoroughly washed, rinsed in demineralized water and 70 % ethanol, and autoclaved at + 120° C for 20 min.

RESULTS

The highest chelator concentrations were chosen to sequester most of the available calcium ions and spare most of the magnesium ions. With 10 mM citrate or 1.0 mM EDTA about 5 % of the ionized calcium remained free. Higher concentrations of citrate than 10 mM tended to affect the monocyte morphology, and it was difficult to keep pH within the desired change.

The effect of EDTA and Citrate on the percentage of engulfment positive and adherent positive monocytes are shown in table I and II.

The inhibition of monocyte phagocytosis was measured as ability to suppress yeast cell engulfment. The inhibition was proportional to the citrate and EDTA concentrations over the range studied. The inhibition by citrate, even with the highest concentrations, was never more than 40 %, compared to more than 80 % by EDTA (Fig. 1). In parallel with the decreased numbers of engulfment positive monocytes, an increase of adherent positive cells was seen (Table I + II).

Calcium was added to the phagocytosis assay to study reversibility of inhibition. Maximal inhibition by EDTA was reversed 40 % by the addition of 0.1 mM calcium, while this concentration to a much lesser degree affected the inhibition by citrate (Fig. 2). The inhibition by both EDTA and citrate were almost totally reversed by adding 1.0 mM calcium, giving the extracellular solution the same calcium concentration as before the experiment.

DISCUSSION

Monocyte adherence, locomotion, and engulfment are affected by divalent cations (3, 4, 5). The concentration of intracellular cytosolic calcium is reported to increase during phagocytosis (6), but the findings have been challenged. Mc NEIL et al. (7) and DI VIRGILIO et al. (8) suggest that no increase in intracellular cytosolic calcium is needed for phagocytosis. The question if extracellular calcium is needed for phagocytosis has also been raised (9, 10).

The mechanism by which receptor binding is transduced into a signal that generates the formation of the phagocyte pseudopod is not known. There is some evidence that calcium gradients in the cytoplasm, interacting with calcium-sensitive contractile proteins, initiate the process of engulfment. The observation that an increased chelator concentration was followed by elevated numbers of monocytes with non-ingested cell surface attached yeast particles, support this idea. In neutrophils it is suggested that two mechanisms of phagocytosis exist; a [CA²⁺] i-independent triggered by activation of the Fc receptor, and a [CA²⁺] i-independent mechanism triggered by the activation of the C3b/bi receptors (11). In contrast, other authors reported that neutrophil phagocytosis of opsonized zymosan required increase in [CA²⁺] i which mostly was from extracellular sources (10). Depletion of extracellular calcium with EGTA in neutrophils markedly inhibited [CA²⁺] i increase after the ingestion of both IgG and C3b-coated particles indicating that the [CA²⁺] i was mostly from extracellular sources (6).

In the assay used in our experiments the yeast cells were opsonized by fresh serum, making phagocytosis mediated by complement (12). The results suggest that removing extracellular calcium by EDTA and citrate inhibited phagocytosis. The inhibition was not total, suggesting that intracellular Ca²⁺ changes were only partially inhibited by the strong reduction of external calcium (9).

EDTA, being a 100 fold more potent calcium chelator than citrate, inhibited phagocytosis twice as much as citrate, with the concentration chosen that would chelate the maximal amount of extracellular calcium. Another explanation could be, as it has been shown in human neutrophils (13), that EDTA

inhibited the increased expression of CR3, indicating that maximal expression of this receptor required an influx of extracellular stores of Ca^{2+} as well as the mobilization of intracellular stores of Ca^{2+} .

It is calculated from known affinities that EDTA (1.0 mM) spares most Mg^{++} ions in the present conditions. In contrast citrate (10.0 mM) binds most of the Mg^{++} ions. This observation supports our previous view that Mg^{++} ions play a minor role in the engulfment phase of phagocytosis (1).

We conclude that the suppressive effect on monocyte phagocytosis by both EDTA and citrate is highly dependent on the extracellular concentration of Ca^{2+} . This effect is completely reversible when Ca^{2+} is substituted.

This assay is directed towards the interaction of complement opsonized yeast cells and surface C3b/bi recaptures on the monocytes. Whether the Fc receptor mediated monocyte phagocytosis is dependent on the same mechanisms is still an open question.

TABLEAU I - TABLE I

EDTA mM	Ca^{++} mM	EPC %	APC %	Citrate mM	Ca^{++} mM	EPC %	APC %
0.0	0.0	85±4	4±1	0.0	0.0	84±2	5±1
0.1	0.0	58±11	7±2	1.0	0.0	80±2	6±3
0.5	0.0	25±8	20±5	5.0	0.0	64±3	7±1
1.0	0.0	14±5	17±2	10.0	0.0	46±3	10±2
1.0	0.1	43±10	7±1	10.0	0.1	52±6	8±1
1.0	0.5	58±11	8±2	10.0	0.5	63±4	6±2
1.0	1.0	73±5	9±2	10.0	1.0	74±7	5±2

Effect of various concentrations of EDTA or Citrate on monocyte phagocytosis.

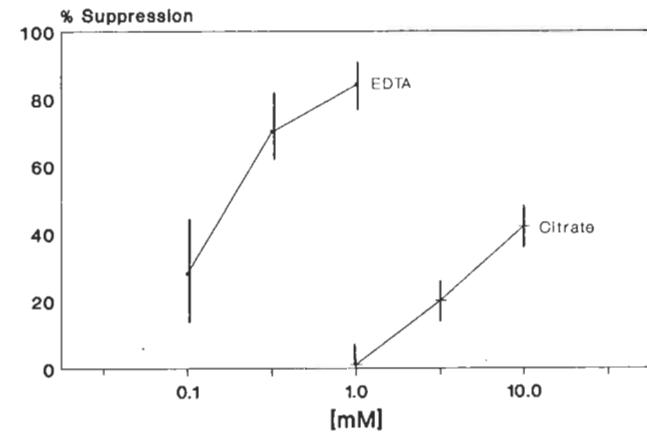
The results were recorded as the percentage of engulfing positive monocytes [EPC] and percentage of cells with yeast particles closely attached to the cell surface (adherent positive cells [APC]). The results are expressed as mean ± SEM and each serie represents 6 donors.

Effet de concentrations variables d'EDTA et de citrate sur la phagocytose monocytaire.

Les résultats sont exprimés comme le pourcentage de monocytes présentant une incorporation (cellulaire, EPC) et le pourcentage de cellules présentant des particules attachées à leur surface membranaire (cells positives pour une adhésion membranaire, APC).

Les résultats sont exprimés en moyennes et déviations standard de 6 résultats pour chaque série.

FIGURE I

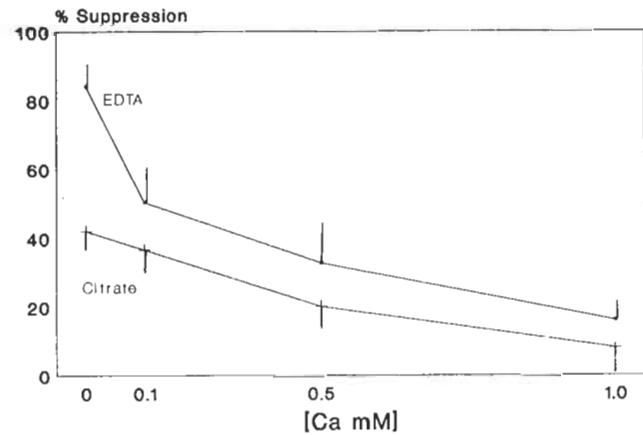


Mean ± SEM

Effect of EDTA (bars ± SEM) and citrate by addition of calcium.

The results were recorded as the percentage of engulfing monocytes (50 consecutive cells) in six donors in each serie.

FIGURE II



Mean ± SEM

The reversibility of phagocytosis inhibition by the chelating agents EDTA (bars ± SEM) and citrate by addition of calcium. The results were recorded as the percentage of engulfing monocytes (50 consecutive cells) in six donors in each serie.

REFERENCES

1. BJERMER L. and NORBERG B. (1991) — Reversible inhibition of monocyte phagocytosis by the chelating agents EDTA and EGTA in an improved glass surface assay. *Curr. Ther. Res.*, 49, 174-181.
2. HED J. (1977) — The extinction of fluorescence by cristal violet and its use to differentiate between attached and ingested microorganisms in phagocytosis. *FEMS Microbiol. Letters*, 1, 357-361.
3. LACKIE J.M., URQUHAR A.F., BROWN A.F. and FORRESTER J.V. (1985) — Studies on the locomotory behaviour and adhesive properties of mononuclear phagocytes from blood. *Brit. J. Haematol.*, 60, 567-581.
4. WILKINSON P.C. (1975) — Leucocyte locomotion and chemotaxis. The influence of divalent cations and cation ionophores. *Exp. Cell. Res.*, 93, 420-426.
5. YOUNG J.D.E., UNKELESS J.C. and COHN Z.A. (1985) — Functional ion channel formation by mouse macrophage IgGFc receptor triggered by specific ligands. *J. Cell. Biochem.*, 29, 289-297.
6. MURATA T., SULLIVAN J.A., SAWYER D.W. and MANDELL G.L. (1987) — Influence of type and opsonization of ingested particle on intracellular free calcium distribution and superoxide production by human neutrophils. *Infect. Immun.*, 55, 1784-1791.
7. Mc NEIL P.L., SWANSON J.A., WRIGHT S.D., SILVERSTEIN S.C. and TAYLOR D.L. (1986) — FC-receptor-mediated phagocytosis occurs in macrophages without an increase in average $[Ca^{++}]$ i. *J. Cell. Biol.*, 102, 1586-1592.
8. VIRGILIO F., MEYER B.C., GREENBERGS S. and SILVERSTEIN S.C. (1988) — Fc receptor-mediated phagocytosis occurs in macrophages at exceedingly low cytosolic Ca^{2+} levels. *J. Cell.*, 106, 657-666.
9. YOUNG J.D.E., KOS and COHN Z.A. (1984) — The increase intracellular free calcium associated with IgG gamma 2b/gamma 1 Fc receptor-ligand interactions : Role in phagocytosis. *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, 81, 5430-5434.
10. SAWYER D.W., SULLIVAN J.A. and MANDELL G.G. (1985) — Intracellular free calcium localization in neutrophils during phagocytosis. *Science*, 230, 663-666.
11. LEW D.P., ANDERSSON T., HED J., DI VIRGILIO F., POZZANT T. and STENDAHL O. (1985) — Ca^{2+} dependent and Ca^{2+} independent phagocytosis in human neutrophils. *Nature*, 315, 509-511.
12. VANUMARA M. and VALDIMARSSON (1978) — A new semiquantitative radiometric opsonin assay. Selective measurement of opsonizing capacity of the alternative pathway. *Immunology*, 34, 689-694.
13. BERGER M., BIRX D.L., WETZLER E.M., SHEA J.J.O. and BROWN E.J. (1985) — Calcium requirements for increased complement receptor expression during neutrophil activation. *J. Immunol.*, 135, 1342-1348.