



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

UOC Riabilitazione Ortopedica

Direttore: Ch.mo Prof. Stefano Masiero

TESI DI LAUREA

## **Il ruolo dell'ecografia ad alta risoluzione nella valutazione del paziente affetto da linfedema**

RELATORE: Ch.mo Prof. Stefano Masiero

CORRELATORE: Dott.ssa Lara Bonaldo

LAUREANDO:

Riccardo Perini

ANNO ACCADEMICO 2021/2022







# INDICE

<b>Riassunto – Abstract</b> .....	<b>pag. 1</b>
<b>Introduzione</b> .....	<b>pag. 5</b>
<b>Capitolo 1: UNA PANORAMICA SUL LINFEDEMA</b> .....	<b>pag. 7</b>
1.1 Definizione .....	pag. 7
1.2 Epidemiologia .....	pag. 7
1.3 Etiologia .....	pag. 9
1.4 Patogenesi.....	pag. 14
1.5 Classificazione .....	pag. 15
1.6 Stadiazione.....	pag. 16
1.7 Diagnosi.....	pag. 17
1.8 Trattamento.....	pag. 27
1.9 Complicanze.....	pag. 33
<b>Capitolo 2: IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA AD ALTA RISOLUZIONE NELLA VALUTAZIONE DEL LINFEDEMA</b> .....	<b>pag. 39</b>
2.1 Cenni di ecografia.....	pag. 39
2.2 Ecografia dei tessuti superficiali sani.....	pag. 40
2.3 Ecografia dei tessuti superficiali nel soggetto con linfedema .....	pag. 41
<b>Capitolo 3: RAZIONALE DELLO STUDIO</b> .....	<b>pag. 49</b>
<b>Capitolo 4: MATERIALI E METODI</b> .....	<b>pag. 51</b>
4.1 Riorganizzazione dell'attività ambulatoriale.....	pag. 51
4.2 Metodica dello studio.....	pag. 52
4.3 Materiali utilizzati.....	pag. 52
4.4 Casistica.....	pag. 52
4.5 Protocollo di esecuzione dell'ecografia.....	pag. 54
<b>Capitolo 5: RISULTATI</b> .....	<b>pag. 59</b>
<b>Capitolo 6: DISCUSSIONE</b> .....	<b>pag. 69</b>

**Capitolo 7: CONCLUSIONI** ..... pag. 73

**Bibliografia** ..... pag. 75

**Ringraziamenti**







## Riassunto

Razionale: In seguito alla pandemia da Sars-CoV-2, a partire dal 2021, il modello di valutazione ambulatoriale dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova è dovuto andare incontro a riorganizzazione.

Al fine di ottimizzare l'attività dell'ambulatorio, si è manifestata l'esigenza di stratificare in maniera più efficiente i pazienti secondo gravità, adattando la valutazione clinica alle ultime Linee Guida e, soprattutto, associando uno studio ecografico con protocollo standardizzato.

Obiettivi: Questo studio si prefigge di validare il nuovo metodo di valutazione del linfedema recentemente introdotto; esso prevede la ricerca di pattern ecografici codificati in quadri di linfedema di arti superiori o inferiori, la distribuzione di questi pattern e il loro significato. Tutto ciò al fine di gettare le basi, insieme ad una rinnovata indagine clinica, per una migliore stratificazione della gravità del quadro del paziente nonché per l'individuazione precoce dei quadri subclinici.

Metodi: Il presente elaborato si basa su uno studio retrospettivo di analisi delle immagini ecografiche ad alta risoluzione, svolto con ecografo Hitachi Avius in configurazione "muscoloscheletrico superficiale", del complesso dermo-epidermico e del sottocute di 23 pazienti affetti da linfedema secondario monolaterale dell'arto superiore e 15 pazienti affetti da linfedema primario cronico dell'arto inferiore. Tali pazienti sono afferiti all'ambulatorio dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, come prima visita o per follow up, tra Dicembre 2021 e Aprile 2022. La standardizzazione dell'approccio ecografico ha previsto di suddividere l'arto superiore in 17 settori e l'arto inferiore in 13 settori.

Risultati: La suddivisione del complesso dermo-epidermico in pattern normali, fluidi, sclerotici, indifferenziati e del sottocute in pattern normali, fluidi, sclerotici, ha permesso di evidenziare differenti gravità della condizione patologica, talvolta non coerente con la valutazione clinica.

Nel linfedema secondario dell'arto superiore, dei 5 pazienti alla prima visita e con diagnosi di linfedema ricevuta in altri centri accreditati, nessuno ha presentato i criteri clinici ritenuti necessari per la diagnosi di linfedema, tuttavia 3 di questi hanno presentato un quadro ecografico alterato. Dei 18 pazienti in follow up, invece, 6 hanno presentato una diagnosi clinica positiva per linfedema e, di questi,

5 hanno anche presentato un quadro ecografico alterato; gli altri 12, invece, non hanno presentato i criteri clinici tipici per la diagnosi di linfedema, benché 6 di questi abbiano presentato un quadro ecografico alterato.

Conclusioni: L'integrazione dell'esame ecografico standardizzato ha permesso una più accurata stratificazione della condizione del paziente, permettendo sia di concentrare le ridimensionate risorse assistenziali nei confronti dei casi più gravi, sia di contribuire a migliorare diagnosi e prognosi soprattutto delle condizioni subcliniche.

## Abstract

Background: Following the Sars-CoV-2 pandemic, starting from 2021, the outpatient assessment model dedicated to the diagnosis and treatment of lymphedema of the Orthopedic Rehabilitation Unit of the Padua Hospital had to undergo reorganization.

In order to optimize the practice of the clinic, there was a need to stratify patients more efficiently according to severity, adapting the clinical evaluation to the latest guidelines and, above all, associating an ultrasound study with a standardized protocol.

Purposes: This study aims to validate the new method of assessment of lymphedema recently introduced; it involves the search for ultrasound patterns encoded in lymphedema pictures of the upper or lower limbs, the distribution of these patterns and their meaning. All this in order to lay the foundations, together with a renewed clinical investigation, for a better stratification of the severity of the patient's picture as well as for the early identification of subclinical pictures.

Methods: This paper is based on a retrospective study of high-resolution ultrasound image analysis, carried out with a Hitachi Avius ultrasound system in a "superficial musculoskeletal" configuration, of the dermo-epidermal complex and the subcutis of 23 patients suffering from unilateral secondary lymphedema of the upper limb and 15 patients with primary chronic lower limb lymphedema. These patients are referred to the clinic dedicated to the diagnosis and treatment of lymphedema of the UOC Orthopedic Rehabilitation of the Hospital of Padua, as a first visit or for follow up, between December 2021 and April 2022. The standardization of the ultrasound approach has provided to divide the upper limb into 17 sectors and the lower limb into 13 sectors.

Results: The subdivision of the dermo-epidermal complex into normal, fluid, sclerotic, undifferentiated and subcutaneous patterns into normal, fluid, sclerotic patterns, allowed to highlight different severities of the pathological condition, sometimes inconsistent with the clinical evaluation.

In secondary lymphedema of the upper limb, of the 5 patients at the first visit and diagnosed with lymphedema received in other accredited centers, none presented the clinical criteria deemed necessary for the diagnosis of lymphedema, however 3 of these presented an altered ultrasound picture. Of the 18 follow-up patients, on the other hand, 6 presented a positive clinical diagnosis for lymphedema and, of

these, 5 also presented an altered ultrasound picture; the other 12, on the other hand, did not present the typical clinical criteria for the diagnosis of lymphedema, although 6 of these presented an altered ultrasound picture.

Conclusions: The integration of the standardized ultrasound examination has allowed a more accurate stratification of the patient's condition, allowing both to concentrate the reduced care resources in the most serious cases, and to help improve diagnosis and prognosis, especially of subclinical conditions.

## **Introduzione**

Il linfedema è una patologia cronica e invalidante estremamente diffusa nella popolazione di tutto il mondo, molti autori, infatti, sono soliti definirla una vera e propria “epidemia nascosta”.

Nonostante negli ultimi anni si siano fatti numerosi passi in avanti sulla comprensione di questa condizione patologica, sui meccanismi eziopatogenetici alla sua base e sulle trasformazioni istopatologiche che comporta, rimangono ancora molti aspetti da chiarire.

La valutazione clinica in primis presenta numerosi approcci differenti a seconda del centro specialistico di riferimento, a testimonianza di una mancata univocità nella definizione di criteri diagnostici ben definiti; anche gli approcci al trattamento sono estremamente variabili, nonostante alcune prassi siano supportate da una consolidata esperienza clinica.

Questi elementi hanno fatto sì che, in momenti di difficoltà del Sistema Sanitario come gli anni caratterizzati dalla pandemia da Sars-CoV-2, in cui le risorse a disposizione per il trattamento del linfedema sono state limitate a fronte di un reindirizzamento per la gestione dell'emergenza, ci si sia dovuti scontrare con l'impossibilità di somministrare in maniera indiscriminata trattamenti decongestivi.

In altre parole, la situazione pandemica ha reso necessaria una più precisa stratificazione dei pazienti affetti da linfedema, in maniera da poter riservare le limitate risorse a disposizione ai casi più gravi.

L'ambulatorio dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova ha, quindi, colto l'occasione per adeguare la valutazione clinica del paziente affetto da linfedema alle più recenti Linee Guida e per introdurre una nuova indagine che ne aiuti ulteriormente la stratificazione: l'ecografia ad alta risoluzione.

Nonostante l'evidenza scientifica a supporto di questo esame di imaging nella valutazione del linfedema sia ancora limitata, tutti i lavori al riguardo sono

concordi nell'evidenziare un importante ruolo di questa metodica nella valutazione del paziente.

L'elaborato che segue, attraverso una indagine retrospettiva di 38 ecografie ad alta risoluzione seguite ad una visita ambulatoriale adattata alle più recenti Linee Guida, mira a valutare il ruolo dell'ecografia ad alta risoluzione dei tessuti superficiali nella valutazione del linfedema.

Nello specifico, mediante la ricerca di specifici pattern ecografici e lo studio della loro distribuzione, si vuole indagare quanto questi possano aiutare nella stratificazione della gravità del paziente affetto da linfedema e quanto possano aiutare nella diagnosi delle condizioni subcliniche, permettendo di migliorare la prognosi di questi pazienti.

---

## Capitolo 1 : UNA PANORAMICA SUL LINFEDEMA

### 1.1 Definizione

Il linfedema è una patologia cronica, degenerativa e progressiva che si instaura nell'organismo a causa di una parziale incapacità di trasporto linfatico.

In accordo con la Società Internazionale di Linfologia, può coinvolgere tessuti cutanei e sottocutanei, ma anche muscoli, ossa, nervi, articolazioni, e organi interni, determinando quadri più o meno severi di gravità (1).

### 1.2 Epidemiologia

La World Health Organization stima la prevalenza mondiale di pazienti affetti da linfedema in 250-300 milioni, ovvero circa 1/20 della totalità della popolazione globale; ciononostante, si stima che i soggetti affetti da questa patologia siano molti di più, tanto da spingere alcuni autori a definirla "hidden epidemic".

I casi noti sono così distribuiti:

- 50% costituito da linfedemi primitivi la cui base sarebbe linfangioadenodisplasica;
- 50% costituito da linfedemi secondari, di questi:
  - 80 milioni secondari a patologie infettive parassitarie, per esempio, da *Filaria bancrofti* (evenienza particolarmente diffusa nei paesi in via di sviluppo, come India, Brasile e Sud Africa, molto più marginale nei paesi sviluppati);
  - 50 milioni al trattamento chirurgico o radioterapico o chemioterapico di neoplasie (evenienza particolarmente diffusa nei paesi industrializzati);
  - 20 milioni a problematiche funzionali di sovraccarico del sistema linfatico in seguito a episodi di flebotrombosi profonda dell'arto inferiore. (2)(3)(4)(5)

La situazione in Italia non si discosta particolarmente dal resto del mondo: si tratta di una condizione estremamente diffusa che, per quanto riguarda il linfedema primario, coinvolgerebbe all'incirca 150.000 pazienti (42%); per quanto riguarda il linfedema secondario post-trattamento oncologico circa 200.000 (58%) (1).

Tuttavia, la determinazione dei reali numeri del linfedema è talvolta inficiata dalla difficoltà nell'individuazione di criteri univoci di diagnosi: questo fa sì che, a seconda della definizione di linfedema, si possano ottenere incidenze differenti per tale patologia (6).

Ciò che si può sicuramente affermare è che si tratta di una patologia che interessa perlopiù il sesso femminile (con rapporto 3:1), soprattutto la terza e quarta decade d'età, e che, tra le forme secondarie dovute al trattamento chirurgico di patologie neoplastiche, un ruolo principe è svolto dal trattamento del tumore mammario (7)(8)(9).

Secondo Cormier (10), il linfedema post-mastectomia sarebbe una complicanza che si presenta nel 15% dei casi; secondo altri autori, come Mortimer (11) e Semer (12), questo valore aumenterebbe rispettivamente a 28% e 17%. Tutti gli autori sono, però, concordi nell'affermare che, all'aumentare dell'aggressività del trattamento (per esempio, eseguendo una linfoadenectomia piuttosto che una semplice biopsia del linfonodo sentinella, o ancora eseguendo anche un trattamento radioterapico) aumenti ulteriormente l'incidenza di tale complicanza. Considerando che, solo in Italia, dove l'incidenza del tumore alla mammella si aggira sull'8%, ogni anno vengono eseguiti all'incirca 45.000 interventi di mastectomia o quadrantectomia per neoplasia mammaria, il peso socioeconomico del linfedema diventa estremamente concreto.

Nonostante solo il tumore mammario renda ragione di circa il 30% dei linfedemi secondari al trattamento di condizioni neoplastiche, sono sicuramente da citare anche tutti i casi secondari ad altre neoplasie; nello specifico, il linfedema secondario a melanoma sembrerebbe un'evenienza che coinvolge il 16% paziente, quello secondario a neoplasie dell'apparato genitourinario nel 20% dei pazienti, fino ad arrivare anche al 30% di casi in alcuni sarcomi (10).



### 1.3 Eziologia

In generale, l'eziologia del linfedema può essere ricondotta a cause:

- **Primitive:** si tratta di tutte quelle forme riconducibili ad aplasia, ipoplasia o iperplasia delle vie linfatiche. Tali anomalie sarebbero da ricondurre a mutazioni, perlopiù puntiformi, di geni codificanti per strutture del sistema linfatico. I linfedemi primitivi vengono suddivisi in:
  - Sporadici: quando la mutazione sembra essere comparsa ex-novo e non sono quindi presenti altri casi all'interno dell'albero genealogico. Rappresentano il 92-93% delle forme primitive;
  - Familiari: quando la mutazione sembra avere carattere ereditario e sono quindi presenti altri casi all'interno dell'albero genealogico. Rappresentano il 3% delle forme primitive e alcuni esempi di queste forme familiari sono:
    - *Linfedema ereditario di tipo I o malattia di Milroy*, dovuta a una mutazione trasmessa per via autosomica dominante del gene FLT4, codificante per il recettore vascolare endoteliale per i fattori di crescita 3 (VEGFR-3). Questa mutazione, solitamente a livello degli esoni 17-20 e 22-26, cioè a livello di quella zona codificante per il dominio tirosin-chinasico, porta allo sviluppo di linfedema bilaterale delle porzioni più distali degli arti inferiori già alla nascita o poco dopo nonché, talvolta, di ittero colestatico e diarrea secondaria a linfoangectasia intestinale con enteropatia protido-disperdente.
    - *Linfedema ereditario di tipo II o malattia di Meige*, dovuta a una mutazione trasmessa per via autosomica dominante del gene FOXC2, codificante per l'omonimo fattore di trascrizione. Questa mutazione porta allo sviluppo di linfedema, solitamente durante la pubertà, di arti inferiori ed eventualmente di braccia e volto, nonché allo sviluppo di palatoschisi, ciglia accessorie (distichiasi), sordità, deformità spinali, vene varicose e problematiche cardiovascolari.

- Sindromici: quando, oltre al linfedema, si associano altre condizioni cliniche che caratterizzano la sindrome stessa. Rappresentano il 3-4% delle forme primitive, alcuni esempi di queste forme sindromiche sono:
  - *sindrome di Prader Willi*: si associa anche obesità, microacria e dismetabolismi;
  - *sindrome di Parks Maffucci Weber*: caratterizzata da angiomatosi diffuse;
  - *sindrome di Klippel Trenaunay*: si associano fistole artero-venose multiple;
  - *sindrome di Henekam*: si associa chilo torace, chilo peritoneo, lieve ipoevolutismo;
  - *sindrome Proteus*: si associano dismorfie del volto e del torace;
  - *sindrome di Emberger*: si associa talora leucemia in età evolutiva;
  - *sindrome di Ghoram Stout*;
  - *sindrome di Turner*;
  - *sindrome delle unghie gialle*;
  - *sindrome di Hennekam*. (1)(13)

In generale, i linfedemi primitivi colpiscono prevalentemente l'arto inferiore, insorgendo solitamente a livello distale (dorso del piede e regione malleolare) per poi diffondersi al resto dell'arto; la loro manifestazione è solitamente insidiosa e la progressione dei sintomi piuttosto graduale.

Alcune manifestazioni rare possono coinvolgere l'arto superiore unilateralmente, i genitali esterni e l'emivolto.

Inoltre, soprattutto nelle fasi iniziali, tendono a regredire il mattino per poi presentarsi durante la giornata.

A seconda del tempo di insorgenza, un linfedema primitivo può essere ulteriormente suddiviso in:

- Congenito: si manifesta alla nascita o pochi mesi dopo, rappresenta il 10% dei linfedemi primari;
- Precoce: si manifesta tra l'infanzia e l'adolescenza, in genere sempre prima dei 35 anni, rappresenta il 71% dei linfedemi primari;
- Tardivo: si manifesta dopo i 35 anni, rappresenta il 19% dei linfedemi primari (14).

Esistono, infine, anche altri criteri classificativi dei linfedemi primari che si basano su alcuni aspetti peculiari evidenziabili alla risonanza magnetica (15).

- **Secondarie/acquisite**: si tratta di tutte quelle forme riconducibili ad un danneggiamento acquisito del sistema linfatico; queste cause vengono convenzionalmente suddivise in:
  - Benigne: le più comuni; tra queste, un ruolo preponderante è sicuramente svolto da quelle iatrogene, come il trattamento chirurgico o radio-chemioterapico nella terapia oncologica, ma anche alcune metodiche diagnostiche invasive come le biopsie linfonodali. Da sottolineare, per frequenza, sono anche quelle infettive e da alterazione venose o del microcircolo;
  - Maligne: dove la neoplasia stessa distrugge, invade o ostruisce il sistema linfatico.

**TABLE 1** Classification of causes of secondary lymphoedema, adapted from

<b>Classification</b>	<b>Example(s)</b>
Trauma and tissue damage	Lymph node excision Radiotherapy Burns Varicose vein surgery/harvesting Large/circumferential wound Scarring
Malignant disease	Lymph node metastases Infiltrative carcinoma Lymphoma Pressure from large tumours
Venous disease	Chronic venous insufficiency Venous ulceration Post-thrombotic syndrome Intravenous drug use
Infection	Cellulitis/erysipelas Lymphadenitis Tuberculosis Filariasis
Inflammation	Rheumatoid arthritis dermatitis Psoriasis Sarcoidosis Dermatosis with epidermal involvement
Endocrine disease	Pretibial myxoedema
Immobility and dependency	Dependency oedema Paralysis
Factitious	Self-harm

*Tabella I: Principali cause di linfedema secondario (16)*

- **Miste:** si tratta di tutte quelle forme di linfedema primario slatentizzato da una causa secondaria; nuove evidenze sembrerebbero mettere in luce come, in realtà, numerosi linfedemi secondari soprattutto post-chirurgia oncologica del seno farebbero invece parte di questa categoria.  
(17)(18)(19)

### 1.4 Patogenesi

A prescindere dall'eziologia, nel linfedema si assiste ad un accumulo di edema in sede interstiziale.

Per tale ragione, in realtà, sarebbe più corretto parlare di **edema cronico** (da non confondere con l'edema acuto, ovvero una raccolta temporanea di liquido in sede cutanea o sottocutanea ad eziologia post-traumatica), ovvero un accumulo di liquido interstiziale per almeno 3 mesi dovuto a insufficienza linfatica di tipo dinamico o a insufficienza linfatica di tipo meccanico. (20)

Con **insufficienza linfatica di tipo dinamico o funzionale** si intende una condizione in cui l'accumulo di liquido si deve a tutte quelle eziologie che conducono ad un aumento della filtrazione trans-vascolare della rete capillare senza compromissione del sistema linfatico.

Situazioni che possono esitare in iper-filtrazione possono essere, ad esempio, insufficienze venose, fenomeni flogistici e condizioni che modificano la pressione oncotica (es. ipoalbuminemie).

Il fenomeno della filtrazione trans-vascolare, fino al 2004, era spiegato semplicemente con il principio di Starling: lo scambio di fluidi tra il compartimento endoluminale e il compartimento interstiziale dipende dall'equilibrio instauratosi tra pressione oncotica e idrostatica.

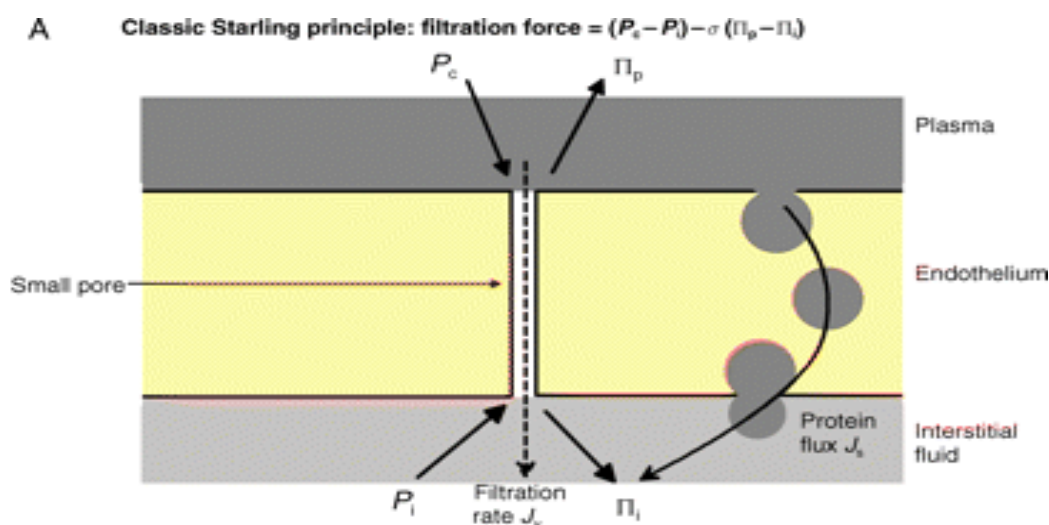


Figura 1: Legge di Starling classica: la quantità di filtrato interstiziale dipende dall'equilibrio instauratosi tra pressione idrostatica plasmatica ( $P_c$ ) e interstiziale ( $P_i$ ) e pressione oncotica plasmatica ( $\pi_c$ ) e interstiziale ( $\pi_i$ ). (21)

Solo con gli studi di Adamson si è dimostrato il ruolo chiave esercitato dal sistema linfatico: differentemente da come ipotizzato dal modello di Starling, che prevedeva un contributo di riassorbimento del liquido interstiziale da parte del sistema linfatico pari al 10% (si riteneva, infatti, che la maggior parte del liquido filtrato a livello arteriolare venisse poi riassorbito a livello venulare), il liquido interstiziale sembrerebbe essere drenato quasi esclusivamente dal sistema linfatico.

Molto spesso, insufficienze di tipo dinamico possono esitare in insufficienze di tipo meccanico.

Con **insufficienza linfatica di tipo meccanico** si intende una condizione in cui l'accumulo di liquido si deve a tutte quelle eziologie che conducono ad un danneggiamento, primitivo o acquisito, del sistema linfatico stesso.

In questa condizione esiste un valore limite di filtrato capillare oltre il quale, per deficit intrinseco del sistema linfatico, non ne è più possibile il riassorbimento.

(22)

In seguito al ristagno del liquido in sede interstiziale, si avviano dei processi di mecano-trasduzione in grado di stimolare i fibroblasti nella produzione di fibre collagene, generando sclerosi tissutale e la proliferazione dei pre-adipociti.

### **1.5 Classificazione**

I criteri classificativi per il linfedema sono numerosi e dipendono fondamentalmente da quale aspetto vuole essere messo in evidenza.

Molti di questi sono già stati affrontati: se, infatti, si vuole considerare l'eziologia del linfedema, possono essere classificati in primitivi, secondari e misti; se, invece, si vuole considerare l'aspetto patogenetico, in funzionali/da sovraccarico (si veda *insufficienza linfatica di tipo funzionale*) o da insufficienza del sistema linfatico (si veda *insufficienza linfatica di tipo meccanico*).

Altri criteri classificativi possono tenere conto della **sede anatomica**, individuando quindi linfedemi di:

- Arto superiore;
- Arto inferiore;
- Testa e collo;
- Genitali.

### 1.6 Stadiazione

Nel tempo, sono stati proposti numerosi sistemi di stadiazione del linfedema anche se, ad oggi, nessuno ha ricevuto consenso unanime: a detta di molti autori, infatti, nessuno dei sistemi presenti sarebbe completo.

A Padova viene convenzionalmente utilizzato il sistema di stadiazione utilizzato dall'International Society of Lymphology, che suddivide il linfedema, grazie a criteri clinici e strumentali, in 4 stadi:

- **Stadio 0/Ia:** si tratta, fondamentalmente, di una condizione subclinica, in cui l'edema non è clinicamente manifesto sebbene possano esserci sintomatologie suggestive riferite dal paziente ed evidenze strumentali. Questa condizione può permanere per mesi o anche anni prima che il linfedema diventi clinicamente manifesto;
- **Stadio I/Ib:** si tratta di una condizione in cui l'edema è evidente nonostante possa regredire con l'andamento della giornata o mediante sopraelevazione dell'arto e la fovea può essere imprimitibile;
- **Stadio II:** si tratta di una condizione in cui l'edema è evidente, non regredibile, con fovea imprimitibile. Si accompagna ad una trasformazione tissutale dovuta a processi di fibrotizzazione tali da modificare la consistenza cutanea;
- **Stadio III:** si tratta di una condizione in cui il segmento corporeo è francamente deformato dalla linfostasi, con fovea non imprimitibile a causa della trasformazione tissutale marcata. Talvolta, possono accompagnarsi anche alterazioni cutanee. (15)(23)



### **1.7 Diagnosi**

Il processo diagnostico del linfedema dovrebbe richiedere una accurata ricerca anamnestica, un attento esame obiettivo e il supporto di esami strumentali.

In realtà, la diagnosi del linfedema oggi rimane principalmente clinica e la maggior parte dei libri di testo e degli articoli correlati si limita a conferire ad altre valutazioni, come quella ecografica, un ruolo ancillare. (24)

Anamnesi: Dal punto di vista anamnestico, la presenza di particolari fattori di rischio può subito diventare suggestivo di linfedema.

A causa del loro peso epidemiologico, è sempre importante indagare la presenza di neoplasie e di eventuali trattamenti adiuvanti o neoadiuvanti radio-chemioterapici e l'eventuale possibile esposizione (per esempio, viaggi) ad agenti infettivi tipici di paesi in via di sviluppo.

In secondo luogo, deve essere messa in evidenza la presenza di altri quadri in famiglia di linfedema (o, in generale, di quadri suggestivi altrimenti diagnosticati) per indagare eventuali forme ereditarie e la presenza di segni e sintomi concomitanti per indagare la presenza di forme sindromiche.

Il paziente con linfedema presenta sintomi variabili con la gravità del quadro: tendenzialmente riferisce senso di pesantezza e gonfiore dell'arto, di tensione e di indolenzimento e più o meno marcate limitazioni funzionali. Nei casi più gravi, può esserci anche alterazione della cromia e ispessimento della pelle nonché prurito.

**BOX 4 Risk factors for lymphoedema**

Upper limb/trunk lymphoedema	Lower limb lymphoedema
<p>Surgery with axillary lymph node dissection, particularly if extensive breast or lymph node surgery</p> <p>Scar formation, fibrosis and radiodermatitis from postoperative axillary radiotherapy</p> <p>Radiotherapy to the breast, or to the axillary, internal mammary or subclavicular lymph nodes</p> <p>Drain/wound complications or infection</p> <p>Cording (axillary web syndrome)</p> <p>Seroma formation</p> <p>Advanced cancer</p> <p>Obesity</p> <p>Congenital predisposition</p> <p>Trauma in an “at risk” arm (venepuncture, blood pressure measurement, injection)</p> <p>Chronic skin disorders and inflammation</p> <p>Hypertension</p> <p>Taxane chemotherapy</p> <p>Insertion of pacemaker</p> <p>Arteriovenous shunt for dialysis</p> <p>Air travel</p> <p>Living in or visiting a lymphatic filariasis endemic area</p>	<p>Surgery with inguinal lymph node dissection</p> <p>Postoperative pelvic radiotherapy</p> <p>Recurrent soft tissue infection at the same site</p> <p>Obesity</p> <p>Varicose vein stripping and vein harvesting</p> <p>Genetic predisposition/family history of chronic oedema</p> <p>Advanced cancer</p> <p>Intrapelvic or intra-abdominal tumours that involve or directly compress lymphatic vessels</p> <p>Orthopaedic surgery</p> <p>Poor nutritional status</p> <p>Thrombophlebitis and chronic venous insufficiency, particularly post-thrombotic syndrome</p> <p>Any unresolved asymmetrical oedema</p> <p>Chronic skin disorders and inflammation</p> <p>Concurrent illnesses such as phlebitis, hyperthyroidism, kidney or cardiac disease</p> <p>Immobilisation and prolonged limb dependency</p> <p>Air travel</p> <p>Living in or visiting a lymphatic filariasis endemic area</p>

*Tabella II: Principali fattori di rischio per lo sviluppo di linfedema di arto superiore/tronco (sx) e di arto inferiore (dx) (16)*

Esame obiettivo: Premettendo che la presentazione clinica del linfedema è estremamente variabile e che dipende dalle caratteristiche intrinseche di ciascun paziente, è comunque possibile ricercare alcune caratteristiche cliniche che riconducano alla gravità del quadro.

All'ispezione, il primo aspetto da constatare è il mantenimento o la modifica dei normali profili morfologici.

A livello degli arti ciò si traduce in una riduzione della visibilità dei profili dei tendini estensori e del reticolo venoso superficiale, dei profili ossei (come nocche e processi stiloidei per quanto riguarda l'arto superiore) e tendinei (come il tendine d'Achille per quanto riguarda l'arto inferiore).

Peculiare dell'arto inferiore è la comparsa a livello delle dita, nei quadri più reiterati, di deformità che prendono il nome di **dita a mattoncino**.



*Figura 2: Dita a mattoncino (dx), che tendono ad avere forma rettangolare, rapportate alle dita del piede controlaterale sano (sx)*

È, inoltre, importante valutare l'eventuale presenza di esiti chirurgici: le cicatrici, infatti, talvolta possono costituire un impedimento al ritorno linfatico quando distrofiche o eccessivamente adese ai tessuti sottostanti.

Insieme ad altri fattori, come la radioterapia, l'utilizzo di alcuni farmaci (come gli inibitori dell'aromatasi), la tecnica utilizzata durante la chirurgia ma anche semplicemente l'aumento di peso ed età, la presenza di cicatrici può diminuire il range of motion, soprattutto in alcuni distretti come quello della spalla. La mobilità, quindi, sarà uno degli aspetti da valutare in questi pazienti.

Nelle forme più avanzate, è possibile riscontrare alcuni segni nella cute del paziente a testimonianza di processi fibrotici sottostanti: ipercheratosi, cisti linfatiche, lichenificazione e papille dermiche ispessite (peau d'orange).

È necessario porre attenzione, infine, alle possibili complicanze del linfedema.

Alla palpazione, alcune delle peculiarità del linfedema sono:

- **Consistenza:** il paziente con linfedema presenta una consistenza dell'area coinvolta alterata dipendentemente alla gravità del quadro clinico sottostante; nelle fasi iniziali, quando cioè è presente solamente liquido a livello interstiziale, solitamente la consistenza del segmento corporeo coinvolto è soffice. Viceversa, quando i meccanismi di fibrosi portano a sclerosi di cute e sottocute, la consistenza del segmento corporeo coinvolto diventa più dura, quasi lignea.

A livello ambulatoriale, al fine di avere un confronto con precedenti e future e visite, all'interno degli ambulatori dedicati alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, abbiamo utilizzato uno score che suddivide la consistenza del segmento corporeo coinvolto in:

- Grado 0: normale;
  - Grado 1: elastico;
  - Grado 2: fibro-elastico;
  - Grado 3: fibrotico.
- 
- **Edema pitting scale:** strettamente legata alla consistenza, consiste fondamentalmente nel **segno della fovea**, cioè nel livello di “improntabilità” dei tessuti. Al fine di una valutazione corretta, è necessario mantenere una pressione esercitata per almeno 10 secondi per poi valutare sulla cute la profondità del solco creato e il tempo per cui questo permane sulla cute. Anche in questo caso, è stato utilizzato uno score allo scopo di paragonare l'evoluzione della condizione clinica alle visite successive:

- Grado 1: depressione minore di 2mm, immediato ritorno elastico;
- Grado 2: fovea di 2-4mm che scompare in pochi secondi;
- Grado 3: fovea di 4-6mm che scompare in 10-12 secondi;
- Grado 4: fovea di 6-8mm che scompare in più di 20 secondi.

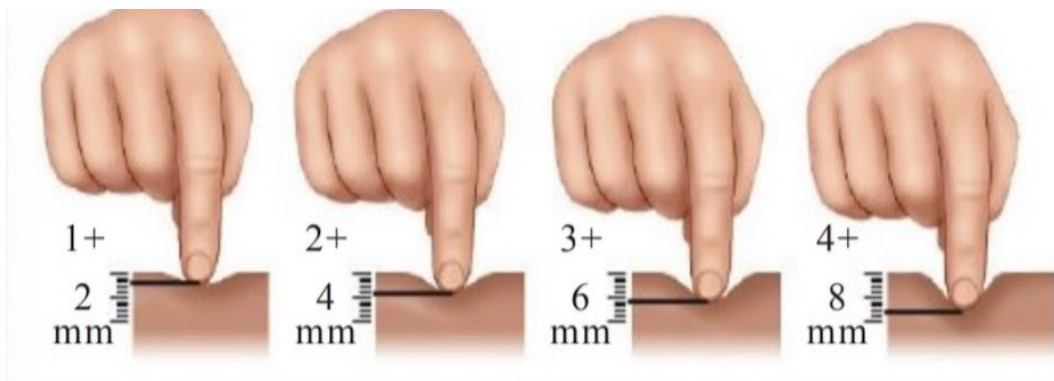


Figura 3: Segno della fovea

- **Plicabilità**: detto anche **test di Stemmer**, consiste nella rilevazione dell'aumento della plicabilità cutanea (solitamente difficilmente rilevabile) a livello del dorso della falange prossimale del secondo raggio del piede o della mano. Anche in questo caso, nelle prime fasi del linfedema la plicabilità appare aumentata per via della presenza di falde liquide a livello del derma e del sottocute; nelle fasi più avanzate, invece, per via dei fenomeni di degenerazione fibrosa, la plicabilità appare diminuita. Talvolta, lo studio della plicabilità può essere esteso a tutto l'arto.

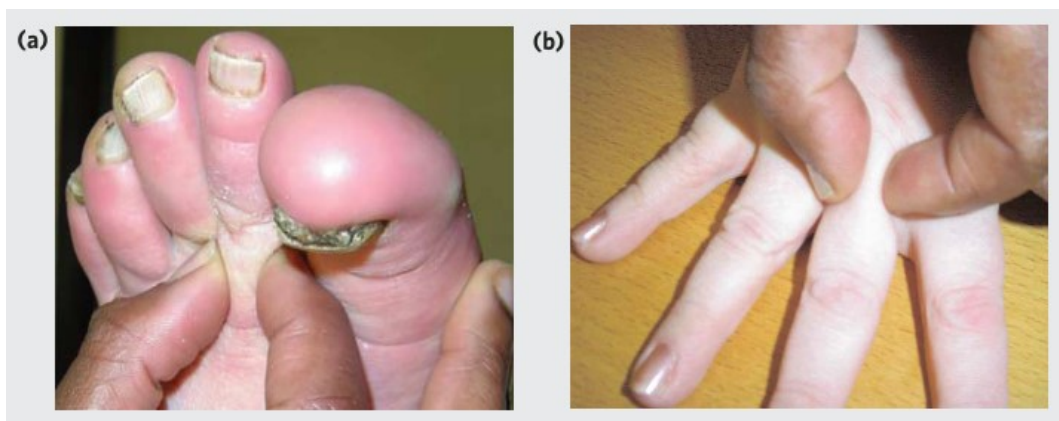


Figura 4: Test di Stemmer a livello del dorso della falange prossima del secondo raggio del piede (a) e della mano (b)

Misurazioni volumetriche: ovvero la rilevazione con metro a nastro dell'eventuale aumento delle dimensioni del distretto corporeo affetto da linfedema.

La rilevazione prevede numerosi punti di repere: per quanto riguarda l'arto superiore, la prima rilevazione viene effettuata a livello della mano, dove viene utilizzata la tecnica della **misurazione a otto**.



Figura 5: Tecnica della misurazione a otto della mano

La seconda misurazione viene effettuata a livello della piega distale del polso, utilizzata come repere in quanto tende a non scomparire neanche nei casi più gravi di obesità.

A partire da quest'ultima misurazione, le successive vengono effettuate ogni 5cm in senso disto-proximale.

Per quanto riguarda l'arto inferiore, il primo repere viene preso a livello della rima dell'articolazione tibiotarsica; le misurazioni successive vengono prese ogni 10cm in senso disto-proximale.

Al fine di non falsare la misurazione, è necessario non stringere eccessivamente il metro a nastro.

La vecchia valutazione clinica svolta nell'ambulatorio dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, ovvero quella precedente al 2021, prevedeva di sommare semplicemente i valori ottenuti dalle misurazioni per paragonarle con quelle ottenute nel controlaterale sano (o, nel caso di linfedema bilaterale, con le rilevazioni precedenti); si otteneva così un valore, denominato “**delta**”, di differenza centrimetrica che esprimeva la gravità del quadro.

Alla luce delle nuove linee guida, tuttavia, oggi si preferisce valutare altri parametri.

Per quanto riguarda il semplice valore circometrico, infatti, viene ritenuto suggestivo un aumento di dimensioni rispetto all'arto controlaterale sano di almeno 2cm in almeno un punto di repere.

Le misurazioni, però, permettono anche di paragonare, sempre rispetto il lato controlaterale sano, le variazioni volumetriche percentuali.

Tramite il software MS Excel 2019 è possibile, inserendo il valore di due misurazioni consecutive, calcolare istantaneamente il volume del tratto di arto compreso tra esse; ciò è reso possibile dall'approssimazione di quel tratto di arto ad un tronco di cono avente come circonferenze delle basi i valori delle misurazioni stesse.

Sommando i valori ottenuti per tutti i distretti è possibile ottenere una misura volumetrica verosimile dell'arto e, paragonando il valore ottenuto al volume del controlaterale sano, è possibile considerare il linfedema significativo quando la differenza volumetrica è superiore al 10%. Nello specifico:

- Differenze volumetriche <10%: situazione di **non linfedema**;
- Differenze volumetriche  $10% < X < 20%$ : situazione di **linfedema minimo**;
- Differenze volumetriche  $20% < X < 40%$ : situazione di **linfedema moderato**;
- Differenze volumetriche >40%: situazione di **linfedema severo**.

Esami strumentali: premettendo che una anamnesi ed un esame obiettivo vengono oggi ritenuti sufficienti per giungere a diagnosi di linfedema, spesso è utile affiancare anche un esame strumentale, di primo o secondo livello, per aiutare nella diagnosi dei quadri poco chiari, per dirimere meglio la gravità del quadro e per discriminare le varie eziologie.

I più frequenti esami strumentali sono:

- **Ecografia ad alta risoluzione:** *si veda capitolo dedicato;*
- **Ecodoppler:** utile per valutare lo stato del sistema venoso profondo;
- **Linfoscintigrafia:** utile per valutare lo stato delle vie linfatiche superficiali, profonde e dei linfonodi, motivo per cui risulta il gold standard nella diagnosi di anomalie linfatiche.

Per la diagnosi di linfedema, infatti, è necessaria sia la presenza di almeno un criterio clinico sia la presenza di un esame linfoscintigrafico suggestivo.

Questa metodica prevede l'utilizzo di un radiotracciante iniettato nel sottocute a livello della prima piega interdigitale di entrambe le mani o piedi, a seconda di dove si trova il linfedema; il radiofarmaco viene somministrato solitamente in due iniezioni a bassa dose (quindi a bassissimo rischio di radiazioni ionizzanti e allergie) e, ripercorrendo le vie linfatiche, ne evidenzia gli ostacoli al deflusso mediante rilevazione con una gamma-camera. Il limite principale di tale metodica è costituito dall'insufficiente standardizzazione: non sono univoci, infatti, i protocolli che determinano la dose del radiotracciante, il sito di iniezione e l'attività fisica da effettuare durante l'esame.

A scopo preventivo, la linfoscintigrafia viene consigliata a tutti quei pazienti con potenziale quadri secondari sub-clinico in seguito a forti fattori di rischio (come interventi di linfoadenectomia alla base dell'arto) e ai familiari di pazienti con forme primitive. (1)

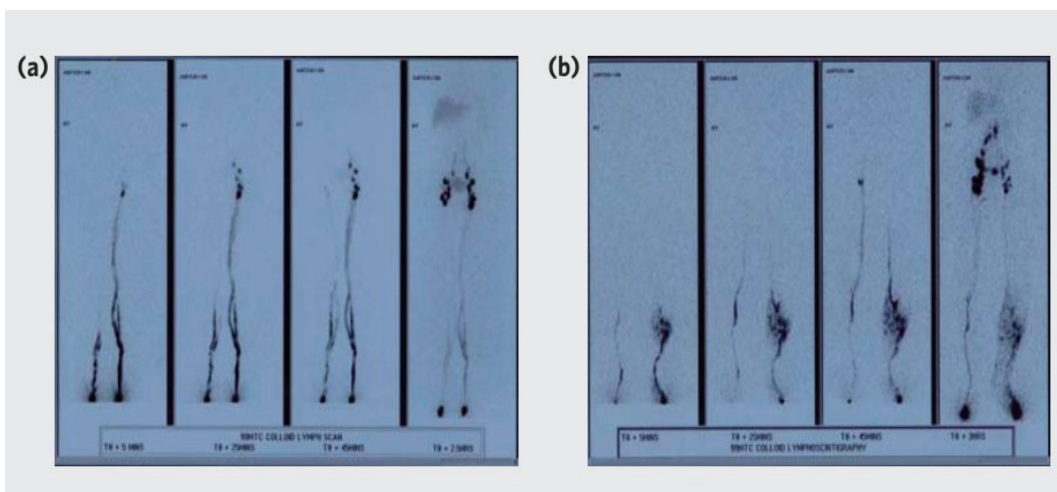


Figura 6: esempi di linfoscintigrafia; (a) arti inferiori generalmente normali con veloce drenaggio del lato sinistro a causa di una condizione di insufficienza venosa. (b) disturbo di deflusso della linfa sul lato dx a causa di progredita cellulite o erisipela



- **Linfografia:** effettuata solitamente in maniera diretta con contrasto oleoso, oggi viene poco utilizzata se non in condizioni particolari, come ad esempio patologie congenite o acquisite dei vasi chiliferi, della cisterna del chilo o del dotto toracico;
- **Bioimpedenziometria:** tecnica che relaziona la diversa velocità di conduzione della corrente elettrica in un tessuto alla sua diversa composizione; grazie a questo esame è possibile diagnosticare quadri subclinici di linfedema, infatti, andando ad individuare anche minime variazioni di composizione dell'arto.  
Ad oggi, alcuni studi suggeriscono l'utilizzo della bioimpedenziometria, normalizzata per la lunghezza dell'arto, come protocollo standardizzato in ambulatorio per la valutazione quantitativa del linfedema monolaterale rispetto alle semplici indagini circonferenziali; (25)
- **Perometria:** tecnica che utilizza fasci di luce nello spettro degli infrarossi per valutare il volume dell'arto. Si tratta di una tecnica estremamente veloce, accurata e riproducibile diffusa soprattutto nei centri di alta specializzazione;
- **Linfangio-RM:** in particolare, eseguita con la metodica di sottrazione digitale del tessuto adiposo, può fornire informazioni importanti nei quadri avanzati di natura ostruttiva, in cui le vie linfatiche si presentano dilatate e ripiene di linfa;
- **Linfangio-TC:** anche in questo caso, trova utilizzo nei casi più complessi associati a patologie dei vasi o della cisterna del chilo;
- **Pletismografia ad acqua:** detto anche metodo dello spostamento dell'acqua, è considerato il gold standard per il calcolo del volume degli arti ed è l'unico metodo affidabile disponibile per la misurazione di mani e piedi edematosi; il principio utilizzato è quello che un corpo immerso nell'acqua sposterà un volume di liquido pari al proprio volume. Tuttavia, alcuni aspetti pratici, come ad esempio i problemi di igiene, ne limitano l'uso;
- **Filarial antigen card test:** tecnica atta a rilevare l'infezione da *Wuchereria bancrofti* (filariosi di Bancroft), quindi un eventuale eziologia infettiva del linfedema, testando gli anticorpi contro il parassita trasmesso

dalle zanzare in una persona che ha visitato o vive in un'area endemica della filariosi linfatica; (16)

- **Indagine genetiche:** tecnica che ricerca le più frequenti mutazioni genetiche coinvolte in quadri di linfedemi primitivi familiari (FOXC2, VEGFR-3, SOX18...).

## 1.8 Trattamento

Nonostante il linfedema preveda un approccio multidisciplinare, sia per la complessità della patologia sia per i risvolti psicosociali che la accompagnano, e possa prevedere l'utilizzo anche di terapie farmacologiche e chirurgiche, è importante sottolineare che al giorno d'oggi numerose evidenze mettono in luce come il trattamento fisico/riabilitativo sia la modalità più appropriata per raggiungere i migliori risultati in termini di efficacia clinica.

Questo tipo di trattamento, inoltre, garantirebbe il miglior mantenimento nel tempo dei risultati conseguiti, nonché la prevenzione della naturale progressione della malattia. (1)

È, tuttavia, necessario precisare come il trattamento del linfedema non miri alla risoluzione della patologia, quanto piuttosto alla preservazione del quadro clinico iniziale evitando talvolta lo sviluppo di complicanze; la possibilità di regressione, infatti, è limitata e strettamente dipendente dalle caratteristiche del linfedema, dalla precocità della diagnosi e dalla compliance del paziente.

Trattandosi di una condizione cronica, infatti, risulta indispensabile il contributo del paziente nella corretta gestione della patologia, per tale ragione deve essere prevista una importante opera di informazione.

A fini prognostici, è importante che il trattamento sia iniziato il prima possibile.

Riguardo l'approccio fisico/riabilitativo, che nel suo complesso prende il nome di **Terapia Combinata Decongestiva (CDT)**, le principali strategie terapeutiche prevedono:

- **Abitudini comportamentali:** nello specifico, è prevista una revisione del regime alimentare ed un aumento dell'attività fisica.

Per quanto riguarda il regime alimentare, nonostante nessuna dieta specifica si sia dimostrata effettivamente efficace nel ridurre il linfedema non complicato degli arti, esistono particolari condizioni in cui un regime alimentare controllato sembrerebbe essere preferibile; questo è il caso, per esempio, delle forme infantili di reflusso chilooso, dove è consigliata la riduzione nell'assunzione di trigliceridi a lunga catena a favore di trigliceridi a catena media o corta.

Per quanto riguarda l'attività fisica, nonostante vi sia un generale consenso nel suo utilizzo per ridurre il linfedema, ad oggi non è ancora presente un protocollo standardizzato che ne specifichi tipo, intensità e frequenza; solitamente, viene consigliata soprattutto l'attività fisica svolta in acqua, in quanto le pressioni esercitate sull'arto edematoso immerso in un liquido uniscono ai benefici dell'attività fisica una azione compressiva paragonabile a quella di una guaina elasto-contenitiva di classe IV.

Sicuramente sia regime alimentare che attività fisica hanno un ruolo nella diminuzione di peso, fattore imprescindibile nel trattamento del linfedema: la diminuzione della massa corporea, infatti, si traduce in un miglioramento della sintomatologia generale correlata al linfedema e in una riduzione della produzione di linfa. (25)

L'elevazione dell'arto edematoso, infine, sembrerebbe essere un ulteriore espediente per diminuire i livelli di liquido accumulati a livello cutaneo e sottocutaneo. (16)

- **Igiene e cura della pelle:** aspetto particolarmente importante nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze correlate al linfedema; la regolare pulizia della cute e soprattutto delle pieghe cutanee, l'utilizzo di emollienti e saponi a pH basso o neutro e, eventualmente, l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro anche ad azione topica aiutano, infatti, a scongiurare fenomeni di cellulite, follicolite, linfangite ed erisipela...

Al momento, il miglior modo di applicare queste sostanze non è noto: alcuni medici sostengono debbano essere applicati seguendo la direzione di crescita del pelo (questo eviterebbe fenomeni come follicoliti), altri di applicarli nella direzione del tronco al fine di favorire il ritorno linfatico.

Sussiste, però, un generale consenso nell'applicazione di emollienti almeno due volte al giorno, soprattutto dopo i lavaggi.

In questo genere di pazienti, inoltre, è da sconsigliare l'utilizzo di profumi, che potrebbero irritare la pelle o fungere da allergeni; (16)

- **Drenaggio linfatico manuale (MLD):** tecnica che mira, attraverso il massaggio delle zone interessate, a indirizzare la linfa verso i vasi linfatici di drenaggio o a bypassare quelli danneggiati o inefficienti. Nonostante per tale trattamento ci siano pochi dati a sostegno della sua efficacia, trova largo utilizzo nella pratica clinica; (26)(27)(28)

- **Bendaggio multistrato e multicomponente:** tecnica che utilizza bende anelastiche a corta estensibilità in grado di produrre forti pressioni sull'arto, sia a lavoro che a riposo, stimolando il flusso linfatico, restituendo la corretta forma all'arto interessato, migliorando eventuali alterazioni cutanee e ammorbidendo i tessuti sottocutanei. Si tratta, tuttavia, di un trattamento non scevro da complicazioni: ad esempio, non può essere effettuato in caso di grave neuropatia periferica, di insufficienza cardiaca incontrollata e di insufficienza arteriosa grave.

In alcuni casi selezionati, tipicamente pazienti giovani o con un contesto familiare favorevole, è possibile consigliare l'esecuzione del bendaggio anche in autonomia da parte del paziente; nonostante, infatti, si tratti di una pratica che dovrebbe essere svolta solo da personale esperto (una applicazione errata dei bendaggi può, oltre ad essere inefficace, essere anche dannosa) e nonostante non vi siano molti dati a supporto dell'esecuzione domestica di questo trattamento, viene suggerito con lo scopo di rendere più autonomo il paziente nella gestione di una condizione che lo accompagnerà per tutta la vita; (16)(29)

- **Compressione pneumatica intermittente (IPC):** tecnica che utilizza apparecchiature formate da camere d'aria che, gonfiate in maniera intermittente, comprimono l'arto determinando un aumento della pressione idrostatica interstiziale, contrastando la formazione della linfa piuttosto che il suo riassorbimento.

Nonostante l'efficacia di questo trattamento sia ancora oggi dibattuta e non sia mai utilizzato in monoterapia ma sempre insieme al bendaggio multicomponente o al drenaggio manuale, risulta estremamente diffuso; (16)

- **Tutori:** rappresentano il trattamento da effettuare per mantenere i risultati ottenuti dagli altri approcci. Consiste in una guaina elasto-contenitiva a trama piatta con vari scopi: protegge la cute da eventuali processi infettivi, applica una pressione che si oppone alla pressione idrostatica intravascolare e spinge i liquidi da "valle" (parte più distale dell'arto) a "monte" (parte più prossimale dell'arto). Affinchè sia efficace e ben tollerata dal paziente, è necessario sia comoda, anallergica, personalizzabile a seconda delle caratteristiche intrinseche del paziente e

in grado di coinvolgere anche i territori più difficili da comprimere. Esistono diverse classi di compressione, da selezionare in base alle condizioni cliniche del paziente:

- I classe: 18-21 mmHg;
- II classe: 23-32 mmHg;
- III classe: 34-46 mmHg;
- IV classe: >49 mmHg.

Come per il bendaggio multistrato, anche l'utilizzo di tutori presenta delle controindicazioni: insufficienza arteriosa, bypass arteriosi, condizioni di ipoestesia e anestesia cutanee e insufficienze cardiache severe.

Inoltre, l'utilizzo di alcuni emollienti per l'igiene della pelle sembrerebbe indebolire la trama elastica dei tutori, pertanto è consigliato evitare l'uso di tali prodotti poco prima di indossare questi ultimi. (1)(16)(30)

L'approccio microchirurgico può prevedere l'utilizzo di collettori linfatici o segmenti venosi a sostituire le porzioni di sistema linfatico danneggiate o la costruzione di anastomosi linfatico-venose; nei paesi endemici per infezioni da filaria persiste ancora il trattamento mediante shunt linfonodali-venosi.

Viene solitamente consigliato in caso di malattia in fase iniziale, se sono presenti complicanze, se il solo trattamento CDT non è ritenuto efficace o ancora se il paziente non è soddisfatto del risultato ottenuto; tuttavia, nonostante col tempo stia riscuotendo sempre maggior successo, l'intervento non è ancora effettuato come singola terapia, pertanto richiede di essere affiancato anche ad un approccio non invasivo. (31)

L'utilizzo di farmaci nel linfedema è solitamente finalizzato al trattamento di complicanze infettive: in generale, in caso di erisipela o cellulite, il trattamento antibiotico prevede una durata di 14 giorni, talvolta richiedendo anche 2 mesi per giungere a risoluzione.

Il rischio di recidiva è estremamente elevato, per cui in pazienti con almeno due attacchi annui di erisipela o cellulite è consigliato una terapia antibiotica profilattica che può essere sospesa in caso di mancanza di recidive per i successivi due anni.

In caso di infezione fungina, invece, il trattamento nella maggior parte dei casi richiede Terbinafina 1% crema per un massimo di 6 settimane.

L'ospedalizzazione del paziente con linfedema può essere presa in considerazione in caso di segni di setticemia (ipotensione, tachicardia, febbre alta, confusione e vomito), peggioramento dei sintomi sistemici dopo 48h dall'assunzione orale dell'antibiotico o di peggioramento dei segni e sintomi locali, anche senza sintomi sistemici, senza risposta alla terapia antibiotica di prima e seconda linea. (16)

Situation	First-line antibiotics*	If allergic to penicillin	Second-line antibiotics	Comments
<b>Home care</b> Acute cellulitis/erysipelas	Amoxicillin 500mg eight hourly +/- flucloxacillin 500mg six hourly†	Clindamycin 300mg six hourly	Clindamycin 300mg six hourly If fails to resolve, convert to iv regimen as for hospital admission	Treat for at least 14 days or until signs of inflammation have resolved
<b>Hospital admission</b> Acute cellulitis/erysipelas + septicemia	Amoxicillin iv 2g eight hourly (or benzylpenicillin iv 1200-1400mg six hourly) plus gentamycin iv 5mg/kg daily	Clindamycin iv 1.2g six hourly	Clindamycin iv 1.2g six hourly (if poor or no response by 48 hours)	Switch to amoxicillin 500mg eight hourly when: Temperature down for 48 hours Inflammation much resolved CRP <30mg/L
Prophylaxis to prevent recurrent cellulitis/erysipelas (≥ two attacks per year)	Phenoxymethylpenicillin 500mg once daily (1g once daily if weight >75kg)	Erythromycin 250mg once daily	Clindamycin 150mg once daily or clarithromycin 250mg once daily	After one year, halve dose of penicillin to 250mg once daily (500mg once daily if weight >75kg)
Emergency supply of antibiotics, 'in case of need' (when away from home)	Amoxicillin 500mg eight hourly	Clindamycin 300mg six hourly	If fails to resolve, or constitutional symptoms develop, convert to iv regimen as for hospital admission	
History of animal bite	Co-amoxiclav 625mg six hourly	Ciprofloxacin 500mg twelve hourly	Consult microbiologist	Causes may be <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Eikenella Corrodens</i> or <i>Capnocytophaga canimorsus</i>

N.B. Local guidelines may determine which antibiotics may be used.

\*Dosages are for oral treatment unless stated otherwise; iv = intravenously.

†Add in infection with *Staphylococcus aureus* is suspected, eg if folliculitis, pus formation, and/or crusted dermatitis are present

Tabella III: trattamento antibiotico per cellulite o erisipela nel linfedema secondo la British Lymphology Society e il Lymphoedema Support Network (16)



### 1.9 Complicanze

Le complicanze del linfedema possono generalmente essere schematizzate come complicanze dovute a trasformazioni degenerative dei tessuti o come fenomeni infettivi secondari al ristagno di linfa e/o interruzione delle barriere cutanee.

I fenomeni degenerativi possono prevedere:

- **Variazione di consistenza di cute e sottocute;**
- **Pelle a buccia d'arancia (peau d'orange):** particolare aspetto della cute dovuta ad espansione del derma tra i follicoli piliferi;
- **Ipercheratosi:** proliferazione dello strato di cheratina, si manifesta con chiazze marroni o grigie;



*Figura 7: esempio di ipercheratosi*

- **Linfangectasie:** anche conosciute come linfangiomi, ovvero lesioni rilevate morbide e ripiene di liquido dovute a dilatazioni dei vasi linfatici. Solitamente rispondono a trattamento compressivo, tuttavia, nei casi non responsivi e se particolarmente grandi, devono essere trattate da centri specializzati;



*Figura 8: esempio di linfangectasia*

- **Papillomatosi:** lesioni rilevate dovute anch'esse alla dilatazione dei vasi linfatici, in cui però sono presenti fenomeni fibrotici. Molto spesso si accompagna all'ipercheratosi. Anch'essa beneficia solitamente di trattamento compressivo e, nei casi non responsivi, richiede il trattamento in centri specializzati.



*Figura 9: esempio di severa papillomatosi*

- **Linforrea:** cioè fuoriuscita di linfa dalla superficie cutanea, spesso dovuta alla formazione di una fistola linfatica, che richiede una medicazione assorbente;



*Figura 10: esempio di linforrea*

- **Linfangiosarcoma:** detto anche sindrome di Stewart-Treves, si tratta di un raro tumore maligno che origina dai vasi linfatici in quadri di severo linfedema di lunga durata. Relativamente frequente nei linfedemi secondari post mastectomia e/o radioterapia, si presenta come una macchia rossa o violacea con tendenza ad ulcerare e formare croste. Tende a metastatizzare in varie zone del corpo.



*Figura 11: esempio di linfangiosarcoma*

I fenomeni infettivi possono prevedere:

- **Infezioni fungine:** provocano desquamazione, prurito e patine biancastre, solitamente negli spazi interdigitali. Richiedono raschiamento del tratto di cute infetta e, nel caso coinvolgano anche l'unghia, esame micologico. Talvolta, possono esitare in celluliti o erisipela;



*Figura 12: esempio di infezione fungina*

- **Erisipela:** processo infettivo del derma nella maggior parte dei casi dovuto a streptococco  $\beta$ -emolitico di tipo A, ma anche da stafilococchi o altri batteri;
- **Cellulite:** processo infettivo dell'ipoderma nella maggior parte dei casi dovuto a streptococco  $\beta$ -emolitico di tipo A, ma anche da stafilococchi o altri batteri. Da alcuni autori il termine erisipela e cellulite, come anche episodio infiammatorio acuto, linfangite, infezione dermoipodermica, dermatite acuta correlata a linfedema e dermatolinfangioadenite, si riconducono allo stesso concetto;



*Figura 13: esempio di erisipela/cellulite*

- **Follicolite:** processo infettivo dei follicoli piliferi nella maggior parte dei casi dovuto a stafilococco aureus. Solitamente causa rash cutaneo rossastro, brufoli o pustole e peluria. (16)



*Figura 14: esempio di follicolite*



## Capitolo 2 : IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA AD ALTA RISOLUZIONE NELLA VALUTAZIONE DEL LINFEDEMA

### 2.1 Cenni di ecografia

L'ecografia è una tecnica diagnostica estremamente versatile e di facile utilizzo che sfrutta onde meccaniche, gli ultrasuoni, per la formazione di una immagine digitale.

Gli ultrasuoni utilizzati in diagnostica solitamente hanno una frequenza variabile da 2-3 a 20 MHz, si propagano nei tessuti attraverso rarefazioni e compressioni con velocità dipendente dalla natura del mezzo di conduzione.

Vengono prodotti da una componente dell'ecografo detto trasduttore grazie alla presenza di un materiale piezoelettrico che cambia la sua morfologia in seguito all'applicazione di una differenza di potenziale.

Quando incontrano un tessuto con diversa impedenza, grandezza fisica che correla con la densità del tessuto stesso, una parte di questi ultrasuoni viene riflessa e captata dall'ecografo.

In altre parole, le variazioni di impedenza, dette interfacce, vengono recepite dall'ecografo e trasformate in un tracciato analogico, avente in ascissa la profondità da cui origina l'onda riflessa e in ordinata l'ampiezza in dB del segnale ricevuto.

Il tracciato analogico viene poi convertito in un segnale digitale in cui ad ogni caratteristica del tracciato corrisponde nell'immagine bianco, nero o una tonalità di grigio.

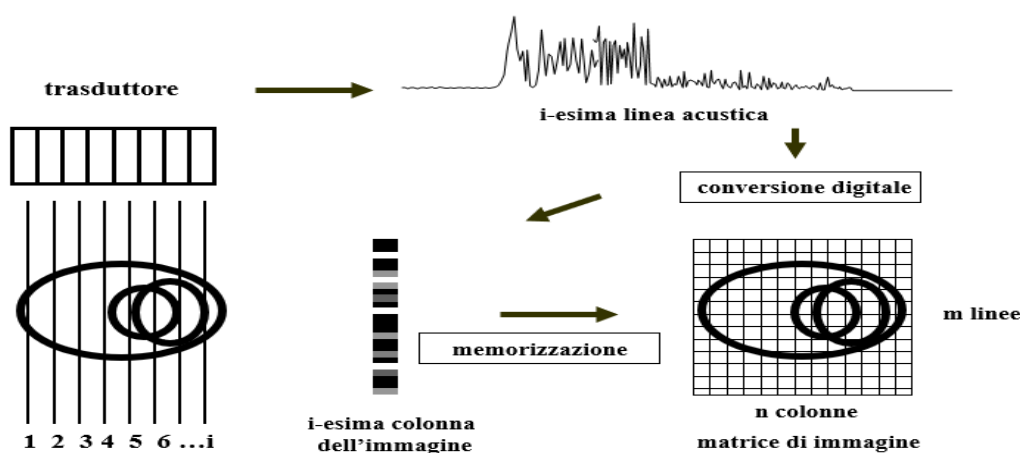


Figura 15: schematizzazione del processo di acquisizione dell'immagine ecografica

## 2.2 Ecografia dei tessuti superficiali sani

Solitamente, le sonde utilizzate per lo studio della cute e del sottocute hanno una frequenza di 20MHz, benché sia possibile effettuare un esame ecografico accurato con qualsiasi sonda con frequenza maggiore o uguale a 15Mhz.

Frequenze maggiori a 20MHz, nonostante possano potenzialmente essere molto più accurate nell'indagine, permettono una minore penetrazione nei tessuti.

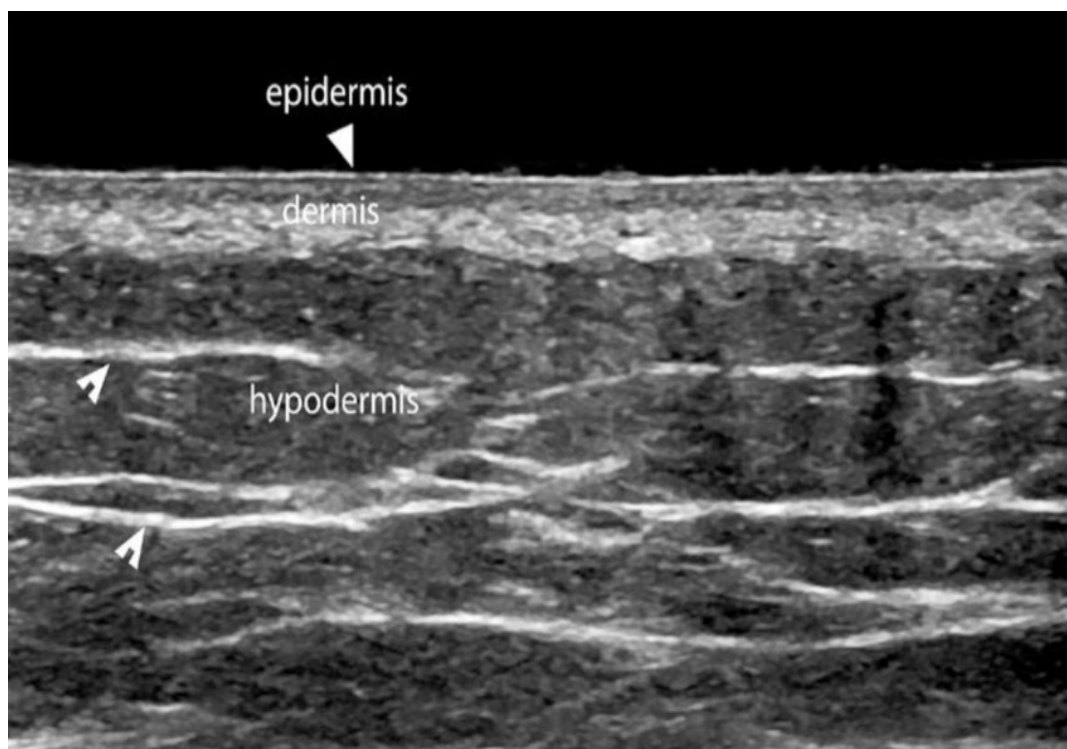
Gli ecografi utilizzati sono tradizionali, senza la necessità di utilizzo di software specificatamente dedicati.

Le immagini ecografiche dei tessuti superficiali permettono di evidenziare:

- **Epidermide**, lo strato più esterno, che appare come una sottile e costante linea iperecogena;
- **Derma**, più internamente, che appare come una banda iperecogena (anche se meno iperecogena rispetto all'epidermide) di vario spessore dipendentemente dal distretto corporeo. Nello specifico, il derma è composto da una parte più superficiale, derma papillare, più ipoecogeno a causa dell'alto contenuto di acqua e da una parte più profonda, derma reticolare, più iperecogeno a causa del contenuto e orientamento particolare delle fibre di collagene. Epidermide, derma papillare e derma reticolare formano quello che viene definito **complesso dermo-epidermico (DEC)**;
- **Ipoderma/sottocute (SUBC)**, lo strato più interno, nettamente separato dal DEC dalla **giunzione dermo-ipodermica**, una linea ben demarcata e continua che evidenzia la differente composizione strutturale tra derma e ipoderma. L'ipoderma appare, infatti, ipoecogeno, organizzato in lobuli e interrotto da sottili linee iperecogene orizzontali o oblique rappresentanti fasci (*scaffold*) di tessuto connettivo attraverso cui scorrono i vasi linfatici. Questi setti tendono a essere paralleli alla fascia muscolare che riveste lo strato muscolare, talvolta formando interconnessioni con questa. Il termine di questo strato viene sancito dall'inizio dello strato muscolare e lo spessore varia in base al distretto corporeo e alla presenza di tessuto adiposo; (24)(32)



La corretta valutazione dei tessuti superficiali dovrebbe, inoltre, prevedere l'utilizzo di abbondante gel e di non esercitare una eccessiva pressione nell'utilizzo dell'ecografo; queste accortezze servono a non deformare eccessivamente i tessuti sottostanti, permettendo la visione delle strutture non viziate dall'azione deformante dell'operatore.



*Figura 16: ecografia dei tessuti superficiali in soggetto sano; è possibile riconoscere l'epidermide iperecogena, lo strato papillare del derma ipoecogeno e lo strato reticolare iperecogeno. Infine, l'ipoderma ipoecogeno solcato da fasci fibrosi iperecogeni.*

### **2.3 Ecografia dei tessuti superficiali nel soggetto con linfedema**

Il razionale dello studio ecografico dei tessuti superficiali nel soggetto affetto da linfedema non risiede nell'individuazione del danno intrinseco del sistema linfatico, poiché la risoluzione degli ecografi normalmente utilizzati per questo genere di esami non permetterebbero neanche la visualizzazione di queste strutture.

Nello specifico, se colpita da patologia, la componente canalicolare profonda, contenente i collettori linfatici, risulterebbe anche visibile a causa della dilatazione e della disorganizzazione dell'impalcatura fibrosa, tuttavia il plesso linfatico subepidermico non risulta direttamente valutabile.

Viene, allora, ricercata la presenza di alterazioni indirette dei tessuti che possano riflettere una problematica da parte dei vasi linfatici, come differenze nell'ecogenicità e nello spessore dei vari strati di cute e sottocute.

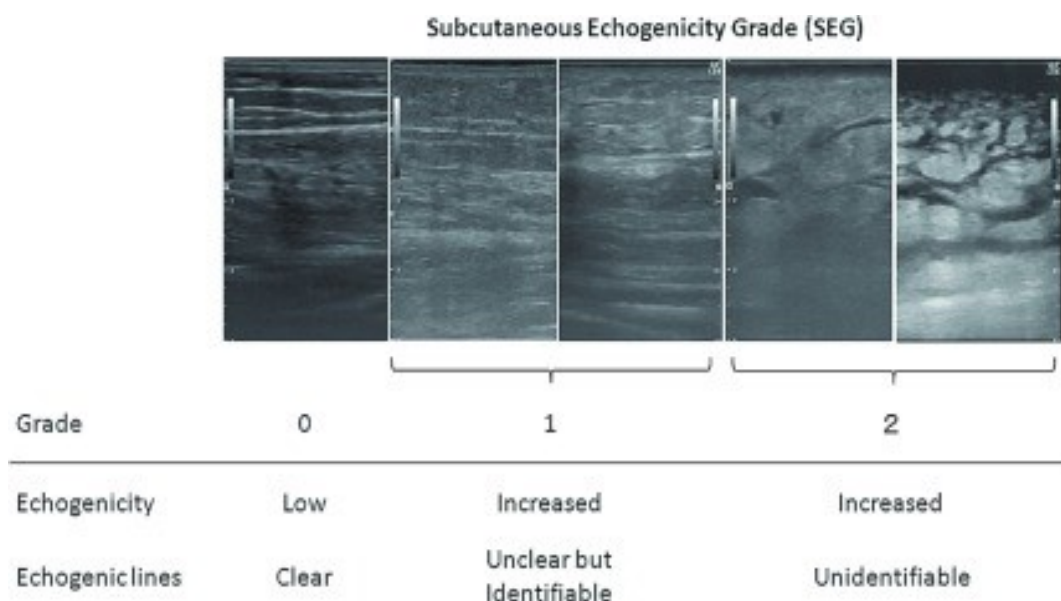
Il confronto, in caso di linfedema monolaterale, è sempre fornito dall'arto controlaterale sano, mentre nei casi di linfedema bilaterale è utilizzato come riferimento l'esame precedente.

Nonostante non siano numerosi gli studi che abbiano valutato il ruolo dell'ecografia nello studio del linfedema, alcuni di essi, però, hanno gettato le basi per un suo uso sistematico nella valutazione clinica.

Sicuramente è necessario citare il lavoro di Tassenoy et al del 2011, uno studio osservazionale su sette donne con carcinoma mammario monolaterale che hanno sviluppato linfedema e il cui aumento di volume dell'arto è stato valutato attraverso pletismografia ad acqua; in queste pazienti è stato svolto un esame ecografico accompagnato da una risonanza magnetica in maniera tale da correlare il quadro ecografico con i cambiamenti nelle strutture dei tessuti. (33)

O ancora, nel 2013, lo studio retrospettivo di Suehiro et al, entrando ancora più profondamente nel dettaglio, ha esaminato 35 pazienti affetti da linfedema secondario degli arti inferiori valutando ecograficamente in 8 punti dell'arto cute e sottocute; soprattutto per quanto riguarda quest'ultimo, ha individuato tre gradi di ecogenicità.

Questo studio ha permesso di evidenziare come il variare dell'ecogenicità dei tessuti correli con la gravità dello stadio del linfedema determinato dall'International Society of Lymphology, e come, tra l'altro, tale valutazione fosse possibile anche utilizzando ecografi con trasduttori a 11Mhz. (34)



*Figura 17: differenti gradi di ecogenicità del sottocute in pazienti con linfedema. G0 (sottocute scuro) corrisponde a nessun aumento di ecogenicità, G1 corrisponde ad un aumento dell'ecogenicità con mantenimento della visibilità dei tralci fibrosi orizzontali, G2 corrisponde ad un aumento dell'ecogenicità con scomparsa dei tralci fibrosi. (33)*

Uno degli studi più importanti nell'evidenziare la fattibilità di uno studio ecografico standard nel paziente con linfedema fu, però, lo studio di Mander et al, nel 2019.

Tale studio riuscì ad identificare, in maniera precisa, differenti pattern ecografici di evoluzione progressiva del linfedema nel DEC e SUBC per l'arto superiore post-mastectomia, gettando le basi per una valutazione più oggettiva possibile della compromissione del sistema linfatico. (24)

Questo progetto è stato poi coronato dal lavoro di Ricci et al del 2021 che, estendendo la valutazione anche all'arto inferiore, ha standardizzato in maniera semplice e riproducibile la valutazione del linfedema.

Riprendendo lo studio di Mander, Ricci individua pattern ecografici peculiari, sia per il complesso dermo-epidermico sia per il sottocute, rappresentativi di una degenerazione istologica progressiva.

Nello specifico, per quanto riguarda il complesso dermo-epidermico, è possibile riscontrare:

- **Edema dermico:** in questa condizione si ha un aumento nello spessore del DEC e una riduzione della sua ecogenicità (derma ipoecogeno); ciò si deve alla dilatazione del plesso linfatico subepidermico che esita poi nello stravasamento di liquido nello spazio interstiziale del derma con lo sviluppo di strutture simili a vasi tra i fasci di collagene privi di cellule endoteliali (fenomeno detto *reflusso dermico*). Solitamente, il derma papillare è coinvolto prima del derma reticolare a causa della diversa distribuzione dei vasi linfatici e sanguigni e per la diversa qualità e disposizione delle fibre collagene.

Alcuni autori hanno suggerito un legame tra l'edema dermico e le parestesie, dovuto allo stiramento e all'irritazione delle terminazioni sensoriali del derma.

Questo pattern, tipico dei quadri acuti, nell'esame ecografico svolto presso l'ambulatorio dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, viene identificato dalla sigla **F-DEC** (fluid dermo-epidermal complex);

- **Sclerosi dermica con fenomeni infiltrativi:** in questa condizione si ha un aumento marcato dello spessore del DEC, un aumento della sua ecogenicità (derma iperecogeno) e una perdita della struttura trilaminare tipica del DEC; ciò si deve alla presenza di infiltrato cellulare nel derma e ad un iniziale deposizione di fibre collagene.

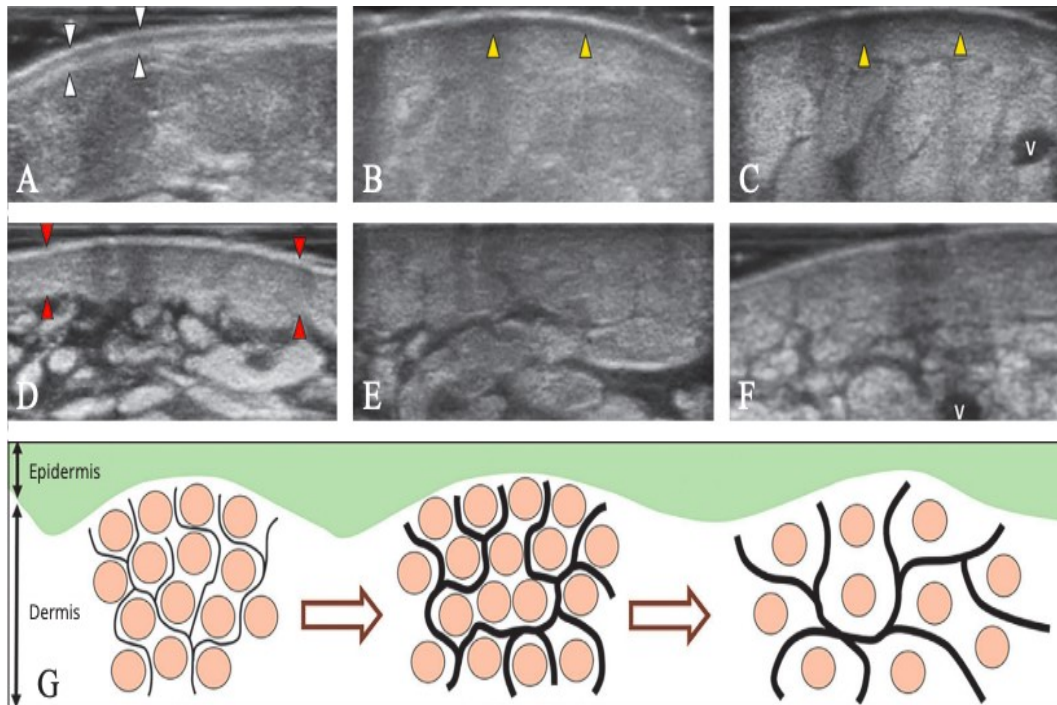
Questo pattern, tipico di quadri che si protraggono oltre la fase acuta, viene, invece, identificato dalla sigla **S-DEC** (sclerotic dermo-epidermal complex), condizione ancora parzialmente reversibile;

- **Sclerosi dermica con involuzione fibrotica:** in questa condizione si ha la perdita dell'interfaccia dermo-ipodermica (derma indifferenziato), i tessuti quindi appaiono tutti omogenei per ecogenicità e struttura, rendendo addirittura difficile se non impossibile la misurazione ecografica esatta dei diversi strati; ciò si deve alla cronica deposizione di fibre collagene.

La condizione terminale di questo pattern prende il nome di *fibrosi dermica*.

Questo pattern, tipico di quadri cronici, viene identificato dalla sigla **M-DEC** e rappresenta, di fatto, una condizione irreversibile.

Il pattern normale del DEC viene invece identificato dalla sigla **N-DEC**.



*Figura 18: Evoluzione del DEC nei quadri di linfedema. Normale struttura trilaminare del complesso dermo-epidermico (freccie bianche) (A). Questa organizzazione scompare gradualmente negli edemi cutanei (freccie gialle), di solito a partire dal derma papillare (B) e progressivamente anche nel derma reticolare (C). Sclerosi dermica (freccie rosse), inizialmente caratterizzata da infiltrazione cellulare e ispessimento (D), può portare alla perdita dell'interfaccia dermo-ipodermica (E) fino allo stadio terminale della fibrosi dermica (F). Il disegno schematico in basso mostra le diverse fasi del reflusso dermico con distensione del plesso linfatico subepidermico (linee nere) e rarefazione dei fasci di collagene (cerchi marroni) dello spazio interstiziale (G). V: vena (32)*

Per quanto riguarda, invece, il tessuto sottocutaneo, è possibile riscontrare:

- **Dilatazione dei dotti linfatici:** in questa condizione si ha la scomparsa del segnale iperecogeno dei fasci di tessuto connettivo e un ispessimento generale del sottocute; tale scomparsa si deve alla dilatazione dei collettori linfatici passanti per i tralci fibrosi, che portano alla netta dissociazione dei vari lobuli adiposi (aspetto *ad acciottolato*). Talvolta, i collettori linfatici dilatati possono portare alla rottura dei tralci fibrosi, portando alla formazione di quelli che vengono definiti *laghi linfatici*.

Questi ultimi, a differenza dei collettori linfatici dilatati, sono collassabili alla pressione della sonda ecografica.

Questo quadro viene identificato dalla sigla **F-SUBC** (fluid subcutaneous);

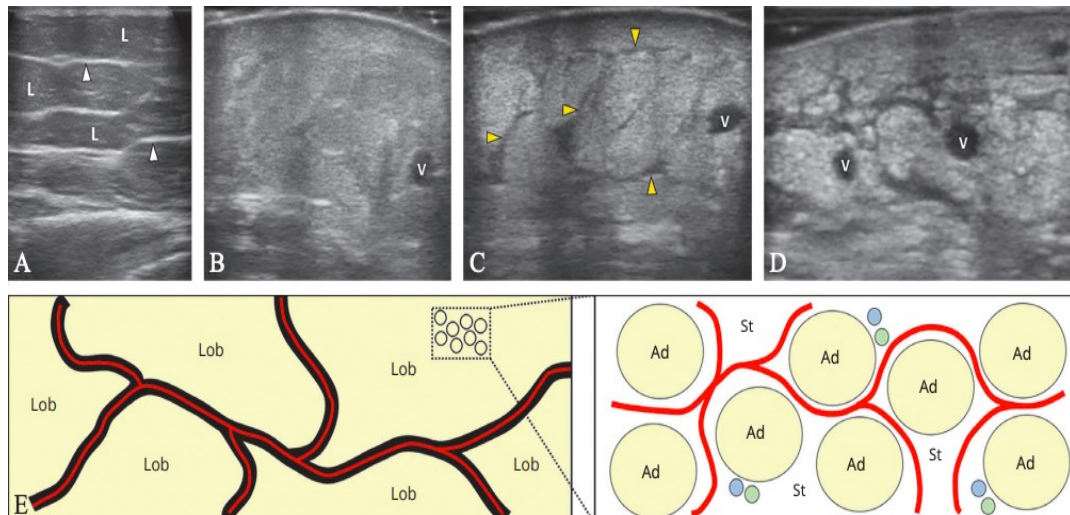
- **Edemi e fenomeni infiltrativi dei lobuli adiposi:** in questa condizione si ha un aumento di ecogenicità del tessuto cutaneo con scarsa visualizzazione della trama fibrosa e un generale ispessimento del sottocute; questa condizione è provocata dall'invasione del liquido e di cellule nella componente stromale dei lobuli di grasso, quindi a livello intercellulare, dando origine da un quadro sclero-edematoso che prende il nome di *snow-fall*.

Inoltre, la pressione meccanica all'interno del lobulo può portare alla formazione di una rete di microscopiche fessure all'interno delle quali il liquido può accumulare.

- **Sclerosi sottocutanea con involuzione fibrosa:** in questa condizione si ha un aumento dell'ecogenicità e una diminuzione dello spessore del sottocute; questa condizione è provocata dalla sostituzione dei lobuli di grasso con tessuto fibrotico e fibre collagene, dando origine ad un quadro fibro-sclerotico. Quando il sottocute si trova in questo stato, in presenza di un DEC in fibrosi dermica, talvolta può esserci la già descritta scomparsa dell'interfaccia dermo-ipodermica.

Questi ultimi due quadri vengono identificati dalla sigla **S-SUBC** (sclerotic subcutaneous). (32)

Il pattern normale del SUBC viene invece identificato dalla sigla **N-SUBC**.



*Figura 19: Evoluzione del SUBC nei quadri di linfedema. Il tessuto sottocutaneo normale mostra lobuli grassi ipoecogeni e tralci fibrosi iperecogeni (freccie bianche) (A). Liquidi e componenti cellulari possono infiltrarsi nella matrice intercellulare dei lobuli adiposi generando un pattern snow-fall, provocando una scarsa visualizzazione dello scaffold (B). In alcuni pazienti si può rilevare una simultanea dilatazione dei collettori linfatici (freccie gialle) (C). L'involuzione fibrotica è lo stadio terminale della malattia (D). Il disegno schematico in basso mostra la distribuzione spaziale dei fluidi (linee rosse) all'interno del sistema canalicolare dello scaffold fibroso (linee nere) e nella matrice stromale dei lobuli grassi nei quadri terminali (E). V: vena, Ad: adipocita, punti blu: canali sanguigni, punti verdi: canali linfatici, St: matrice stromale, L/Lob: lobuli (32)*

In realtà, nella pratica clinica, la differenziazione tra i vari pattern non è sempre netta e diversi aspetti peculiari di pattern differenti possono coesistere all'interno di uno stesso quadro ecografico dalle caratteristiche sfumate.

Layer	Pathological findings	Sonographic feature
<b>DEC</b>	dermal edema with enlarged interstitial space ( <i>papillary dermis and/or reticular dermis</i> )	↑ thickness of the DEC ↓ echogenicity of the DEC (↑ amount of fluid)
	dermal sclerosis with infiltrative phenomena ( <i>cellular infiltration</i> )	↑ thickness of the DEC ↑ echogenicity of the DEC (↑ amount of cells)
	dermal sclerosis with fibrotic involution ( <i>dermal fibrosis</i> )	↓/↑ thickness of the DEC ↑ echogenicity of the DEC (↑ amount of collagen)
<b>SUBC</b>	dilatation of the lymphatic collectors of the fibrous scaffold ( <i>cobblestone pattern</i> )	↑ thickness of the SUBC anechoic tubular structures (highly interconnected) lymphatic lake
	edema and infiltrative phenomena of the adipose lobules ( <i>snowfall pattern/ sclero-edematous pattern</i> )	↑ thickness of the SUBC ↑ echogenicity of the SUBC (↑ amount of cells, fluid) ↓ visualization of the fibrous scaffold
	subcutaneous sclerosis with fibrotic involution ( <i>fibro-sclerotic pattern</i> )	↓ thickness of the SUBC ↑ echogenicity of the SUBC (↑ amount of collagen)

Tabella IV: Tabella riassuntiva dei quadri radiografici e delle corrispettive condizioni istopatologiche di DEC e SUBC. (32)



### Capitolo 3 : RAZIONALE DELLO STUDIO

Alla luce delle difficoltà insorte in seguito alla pandemia da Sars-CoV-2 scoppiata nel 2020, che ha nettamente ridimensionato le risorse disponibili per l'ambulatorio dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, è venuto meno il trattamento indiscriminato di tutti pazienti con diagnosi di linfedema.

Prima della pandemia, infatti, tutti questi pazienti, in seguito ad una valutazione prettamente clinica, venivano indirizzati al linfodrenaggio manuale multistrato (eventualmente associato a bendaggio nei casi complicati, più gravi o avanzati).

In seguito, soprattutto, al reindirizzamento del personale fisioterapista, ciò non è stato più possibile e l'Azienda Ospedaliera si è trovata nelle condizioni di dover individuare in maniera più precisa i pazienti a cui erogare i servizi di terapia decongestiva.

La valutazione dei pazienti affetti da linfedema è stata conseguentemente modificata sulla base delle nuove evidenze scientifiche: prima, infatti, la visita si fondava sull'individuazione di eventuali complicanze e sulle misurazioni circometriche degli arti, paragonando i valori ottenuti e il già citato "Delta" alle misurazioni precedenti o a quelle dell'arto controlaterale sano in caso di linfedema monolaterale; oggi, a queste valutazioni ne sono state integrate altre di più recente evidenza scientifica.

La più importante integrazione, però, è rappresentata dall'utilizzo di un esame ecografico superficiale standardizzato in contesto ambulatoriale: mediante l'identificazione di specifici pattern ecografici, quest'ultimo dovrebbe essere in grado di permettere una migliore valutazione dei pazienti.

L'obiettivo di questo elaborato è dimostrare la presenza di tali pattern ecografici nella popolazione affetta da linfedema e la loro distribuzione ma anche valutare il ruolo dell'ecografia e dei nuovi approcci clinici nella stratificazione dei pazienti secondo gravità, al fine di poter individuare in maniera più efficace i casi subclinici e di indirizzare al trattamento decongestivo in maniera prioritaria solo i casi più urgenti.



## Capitolo 4 : MATERIALI E METODI

### 4.1 Riorganizzazione dell'attività ambulatoriale

Alla luce delle nuove evidenze scientifiche, il nuovo approccio ambulatoriale prevede una minuziosa raccolta anamnestica personale e familiare, al fine di individuare eventuali fattori di rischio o eventi scatenanti.

A seguire, l'esame obiettivo deve prevedere un'attenta ispezione e palpazione: l'ispezione può aiutare ad individuare l'eventuale conservazione dei profili morfologici dell'arto e la presenza di complicanze associate al linfedema; la palpazione può aiutare a valutare la consistenza, la plicabilità, la ballottabilità e, soprattutto, l'edema pitting scale.

Per concludere viene effettuata una misurazione volumetrica degli arti, paragonando i dati circometrici puri e dei volumi approssimati ottenuti con quelli delle visite precedenti o degli arti controlaterali sani.

A conclusione della visita, per alcune categorie di pazienti, è prevista la prenotazione, in un tempo variabile da qualche settimana al mese, di un approfondimento ecografico svolto presso il medesimo ambulatorio.

Queste categorie di pazienti sono:

- Persone alla prima visita per linfedema primitivo di arto inferiore o per linfedema secondario post chirurgia oncologica;
- Persone con linfedema secondario di arto superiore già diagnosticato ma in stadio subclinico (ISL=0), al fine di escludere trasformazioni tissutali clinicamente silenti;
- Persone con linfedema secondario di arto superiore già diagnosticato ma con complicanze;
- Persone con linfedema primitivo di arto inferiore già diagnosticato ma con necessità di rinnovo del piano terapeutico.

Sono stati esclusi i pazienti affetti da linfedema secondario o ad eziologia multifattoriale dell'arto inferiore al fine di poter valutare reperti ecografici in cui il sistema linfatico presentasse una problematica pura, priva di eventuali fattori confondenti all'esame ecografico.

#### **4.2 Metodica dello studio**

Lo studio è un'indagine retrospettiva basata su un esame clinico e su un esame ecografico svolto a completamento dell'indagine clinica; non è stata necessaria, quindi, un'approvazione etica specifica e tutti i pazienti hanno acconsentito all'utilizzo anonimo dei loro dati a fini di ricerca.

#### **4.3 Materiali utilizzati**

Ai fini dello studio ecografico è stato utilizzato l'ecografo Hitachi Avius con sonda lineare L75 5-18MHz, ottimizzata in configurazione "muscoloscheletrico superficiale"; il focus è stato collocato nei primi 3 cm (solitamente 0,5-2cm), il gain e la profondità sono stati aggiustati per ogni paziente in modo da rendere nettamente distinguibili gli strati tissutali in esame.

È stata, inoltre, utilizzata la funzione Mirror per confrontare l'arto affetto con il controlaterale.

L'analisi statistica, invece, si è servita del programma Excel del pacchetto applicativo Microsoft Office 365 abbonamento.

#### **4.4 Casistica**

Sono state analizzate retrospettivamente le immagini ecografiche di 38 pazienti afferiti all'ambulatoriale dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova da Dicembre 2021 ad Aprile 2022.

Di questi, 23 pazienti erano affetti da linfedema secondario di arto superiore (18 tornavano a visita di controllo, 5 invece venivano a prima visita); 15, invece, erano giunti per sospetto linfedema primario cronico dell'arto inferiore (6 presentavano un quadro bilaterale, 9 invece presentavano un quadro monolaterale).

Caratteristiche dei pazienti con linfedema secondario di arto superiore		
<b>Sesso (F:M)</b>	22:1	
<b>Età (Media e range)</b>	56,78 (37 - 75)	
<b>BMI (Media e Range)</b>	28,73 (18 - 41)	
<b>Stadio</b>	Stadio 0	9
	Stadio I	1
	Stadio II	10
	Stadio III	3
<b>Tipo intervento</b>	Mastectomia + LA	14
	Quadrantectomia + LA	5
	Quadrantectomia + LS	1
	Altro	3

*Tabella IV: Tabella riassuntiva dei quadri radiografici e delle corrispettive condizioni istopatologiche di DEC e SUBC. (32)*

Caratteristiche dei pazienti con linfedema primario cronico di arto inferiore		
<b>Sesso (F:M)</b>	11:4	
<b>Età (Media e range)</b>	46,33 (15-84)	
<b>BMI (Media e Range)</b>	25,41 (19-39,6)	
<b>Stadio</b>	Stadio 0	2
	Stadio I	0
	Stadio II	8
	Stadio III	5

*Tabella VI: Caratteristiche dei pazienti con linfedema primitivo di arto inferiore.*

#### 4.5 Protocollo di esecuzione dell'ecografia

Come già affermato, l'indagine ecografica è stata erogata ai pazienti qualche settimana dopo rispetto la visita ambulatoriale, in regime di convenzione con il Sistema Sanitario Nazionale per i pazienti con sospetto linfedema primario cronico dell'arto inferiore.

Tale esame, svolto sempre dallo stesso operatore, prevede numerose accortezze, come l'utilizzo di abbondanti quantità di gel, il posizionamento della sonda perpendicolarmente alla pelle e la stabilizzazione della presa usando il mignolo come supporto sulla cute.



*Figura 20: Tecnica per la corretta esecuzione dell'indagine ecografica di cute e sottocute. (35)*

L'approccio standardizzato dell'esame ecografico, secondo quanto delineato già da Mander et al e successivamente da Ricci et al, ha previsto di suddividere l'arto superiore in 17 settori totali: un settore a livello della superficie dorsale della mano, in prossimità del terzo raggio metacarpale, 4 anteriori e 4 posteriori sotto il gomito e 4 settori anteriori e 4 posteriori sopra il gomito.

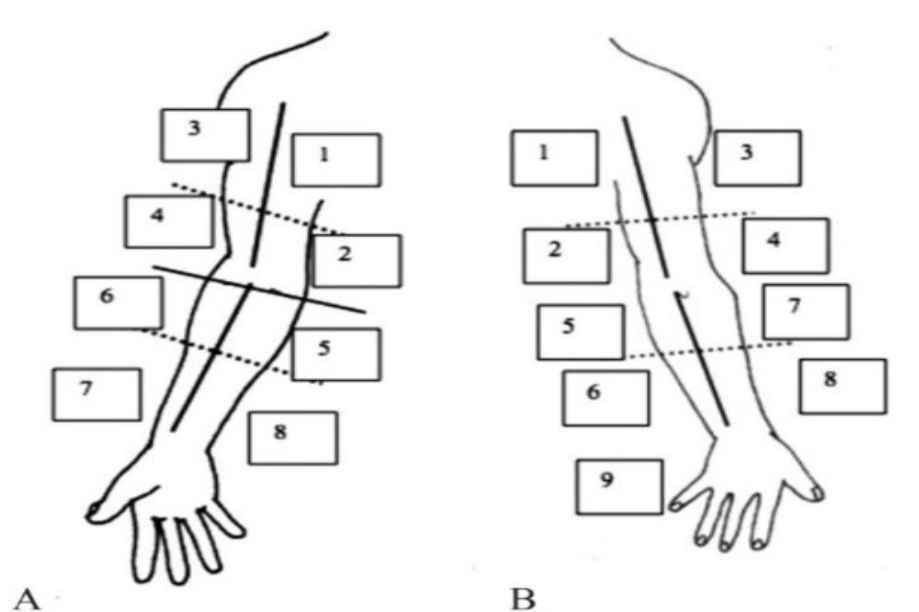


Figura 11: Protocollo di mappatura ecografica di Mander et al. Sono identificabili, in scansione anteriore (A) e posteriore (B), i seguenti reperi dell'arto superiore: 1) MSA (medial superior arm, braccio prossimale mediale), 2) MIA (medial inferior arm, braccio distale mediale), 3) LSA (lateral superior arm, braccio prossimale laterale), 4) LIA (lateral inferior arm, braccio distale laterale), 5) MSF (medial superior forearm, avambraccio prossimale mediale), 6) LSF (lateral superior forearm (avambraccio prossimale laterale), 7) LIF (lateral inferior forearm, avambraccio distale laterale), 8) MIF (medial inferior forearm, avambraccio distale mediale), 9) HD (hand, mano). (24)

Per quanto riguarda l'arto inferiore, a livello distale il primo settore analizzato è stato individuato nella superficie dorsale del piede, in prossimità del secondo raggio metatarsale, seguono 4 settori anteriori sotto il ginocchio e 4 settori anteriori sopra il ginocchio.

Diversamente dall'approccio standardizzato di Ricci et al per l'arto inferiore, però, in questo studio si è deciso di aggiungere 4 settori per l'analisi della porzione posteriore dell'arto inferiore: LL (lower leg), UL (upper leg), LT (lower thigh), UT(upper thigh).



Figura 22: Punti di reperi standardizzati per lo studio dei tessuti superficiali di arto inferiore: UMT (upper medial thigh coscia prossimale mediale), ULT (upper lateral thigh, coscia prossimale laterale), LMT (lower medial thigh, coscia distale mediale), LLT (lower lateral thigh, coscia distale laterale), UML (upper medial leg, gamba prossimale mediale), ULL (upper lateral leg, gamba prossimale laterale), LML (lower medial leg, gamba distale mediale), LLL (lower lateral leg, gamba distale laterale) FT (foot, piede).

Ciascun settore è stato poi analizzato a livello qualitativo e quantitativo.

A livello qualitativo, per descrivere i quadri osservati sono stati utilizzati i già citati pattern proposti da Mander et al e successivamente da Ricci et al; nello specifico, per quanto riguarda il complesso dermo-epidermico:

- N-DEC: complesso dermo-epidermico normale;
- F-DEC: complesso dermo-epidermico fluido;
- S-DEC: complesso dermo-epidermico sclerotico;
- M-DEC: complesso dermo-epidermico indifferenziato.

Per quanto riguarda il sottocute:

- N-SUBC: sottocute normale;
- F-SUBC: sottocute fluido;
- S-SUBC: sottocute sclerotico.



A livello quantitativo, è stato possibile calcolare lo spessore del derma e del sottocute al fine di confrontarli con il lato controlaterale sano: per quanto riguarda il derma, il suo spessore è misurato dalla superficie inferiore dell'epidermide al passaggio derma-sottocute; per quanto riguarda il sottocute, il suo spessore è misurato dal passaggio derma-sottocute alla fascia profonda.



## Capitolo 5 : RISULTATI

Tra i 5 pazienti afferiti all'ambulatorio come prima visita per sospetto linfedema dell'arto superiore, in nessuno di questi la valutazione clinica ha individuato una differenza volumetrica  $>10\%$  tra arto affetto e arto sano; tuttavia, solo in 2 di questi il quadro ecografico si è presentato normale (pattern di N-DEC e N-SUBC in tutti i distretti qualitativamente simmetrici con l'arto controlaterale), mentre gli altri 3 presentavano un quadro ecografico alterato.

Tra i 18 pazienti afferiti a visita di controllo con diagnosi di linfedema di arto superiore già posta da altri specialisti in altre sedi e già seguiti presso l'ambulatorio dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, la clinica ha evidenziato una differenza volumetrica  $>10\%$  in 6 pazienti, di cui 1 con quadro ecografico normale e 5 con quadro ecografico alterato.

Nei rimanenti 12 pazienti con differenze volumetriche inferiori al  $10\%$ , 6 hanno presentato un quadro ecografico normale mentre 6 hanno presentato un quadro ecografico alterato.

Riassumendo, dei 23 pazienti sopracitati sottoposti a chirurgia oncologica che avevano ricevuto diagnosi di linfedema secondario di arto superiore da altri specialisti, 9 risultavano avere un esame ecografico privo di reperti francamente patologici e riconducibili a linfedema, 14 hanno mostrato invece alterazioni a carico del DEC e/o del SUBC, con pattern ecografici distribuiti come illustrato nelle tabelle sottostanti.

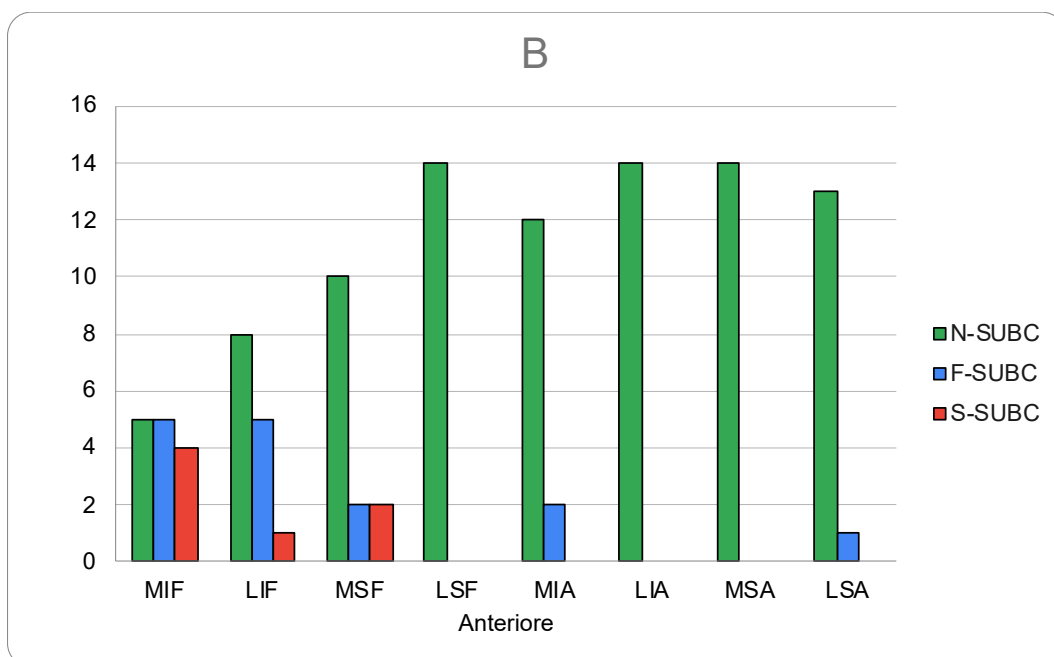
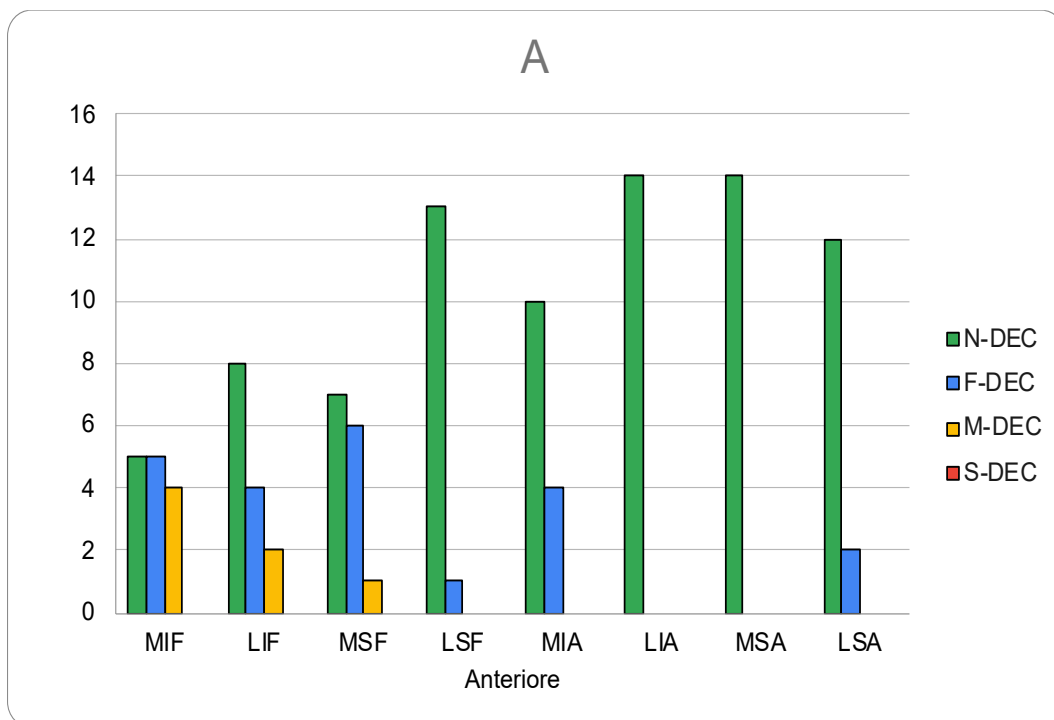
Anteriore	N-DEC	F-DEC	S-DEC	M-DEC
<b>N. pazienti (%)</b>				
<b>MIF</b>	5 (35,7)	5 (35,7)	0	4 (28,6)
<b>LIF</b>	8 (57,1)	4 (28,6)	0	2 (14,3)
<b>MSF</b>	7 (50)	6 (42,9)	0	1 (7,1)
<b>LSF</b>	13 (92,9)	1 (7,1)	0	0
<b>MIA</b>	10 (71,4)	4 (28,6)	0	0
<b>LIA</b>	14 (100)	0	0	0
<b>MSA</b>	14 (100)	0	0	0
<b>LSA</b>	12 (85,7)	2 (14,3)	0	0

N-SUBC	F-SUBC	S-SUBC
<b>N. pazienti (%)</b>		
5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)
8 (57,1)	5 (35,7)	1 (7,1)
10 (71,4)	2 (14,3)	2 (14,3)
14 (100)	0	0
12 (85,7)	2 (14,3)	0
14 (100)	0	0
14 (100)	0	0
13 (92,9)	1 (7,1)	0

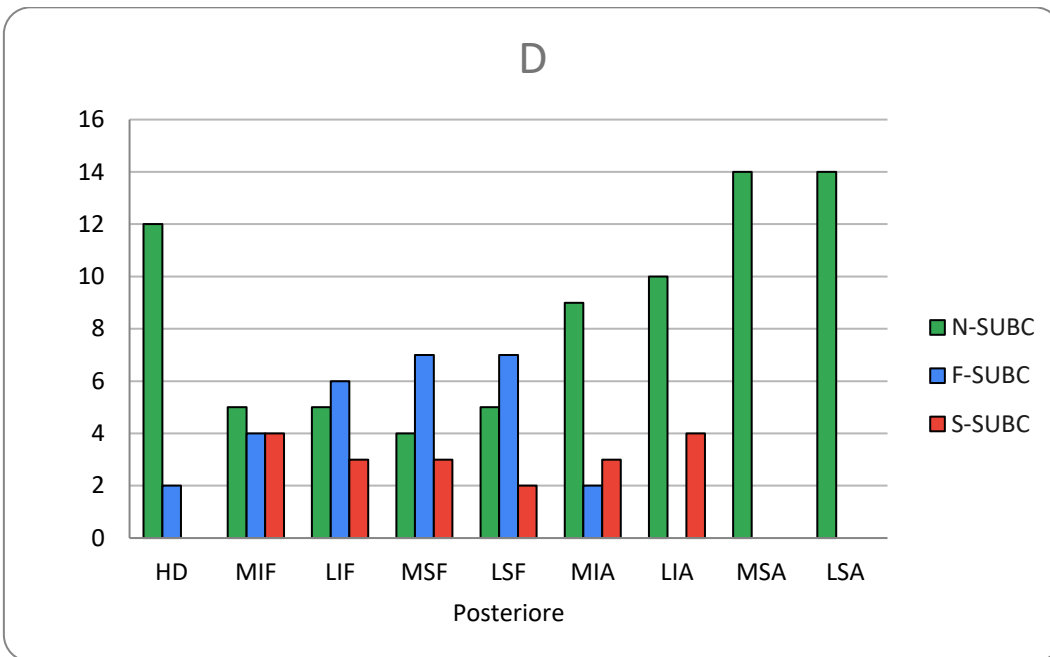
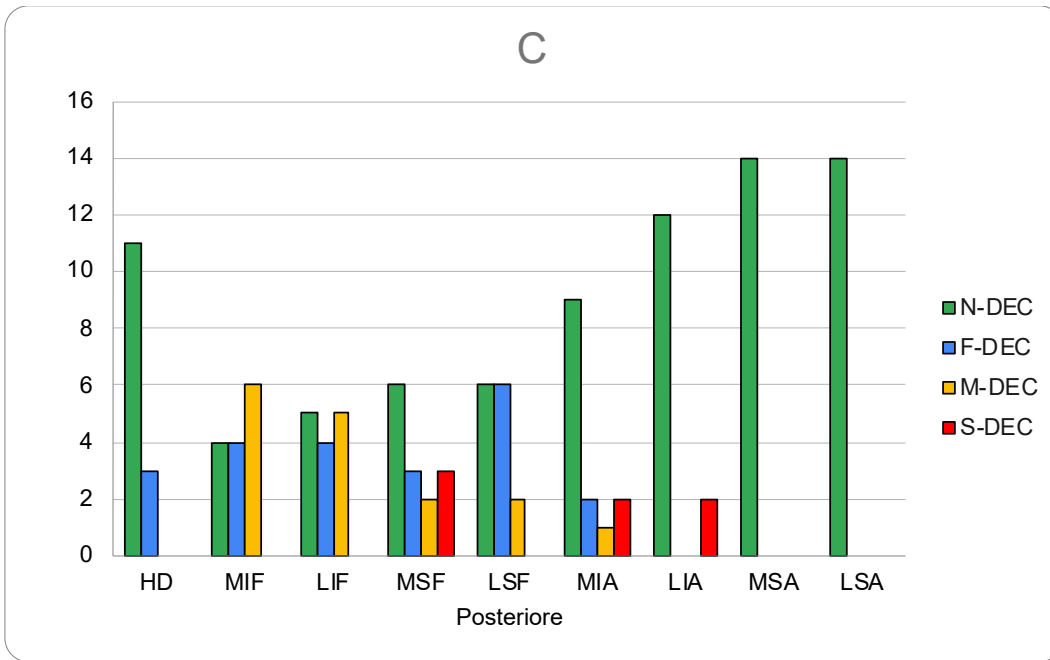
Posteriore	N-DEC	F-DEC	S-DEC	M-DEC
<b>N. pazienti (%)</b>				
<b>HD</b>	11 (78,6)	3 (21,4)	0	0
<b>MIF</b>	4 (28,6)	4 (28,6)	0	6 (42,9)
<b>LIF</b>	5 (35,7)	4 (28,6)	0	5 (35,7)
<b>MSF</b>	6 (42,9)	3 (21,4)	3 (21,4)	2 (14,3)
<b>LSF</b>	6 (42,9)	6 (42,9)	0	2 (14,3)
<b>MIA</b>	9 (64,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (7,1)
<b>LIA</b>	12 (85,7)	0	2 (14,3)	0
<b>MSA</b>	14 (100)	0	0	0
<b>LSA</b>	14 (100)	0	0	0

N-SUBC	F-SUBC	S-SUBC
<b>N. pazienti (%)</b>		
12 (85,7)	2 (14,3)	0
5 (35,7)	4 (28,6)	5 (35,7)
5 (35,7)	6 (42,9)	3 (21,4)
4 (28,6)	7 (50)	3 (21,4)
5 (35,7)	7 (50)	2 (14,3)
9 (64,3)	2 (14,3)	3 (21,4)
10 (71,4)	0	4 (28,6)
14 (100)	0	0
14 (100)	0	0

*Tabella VII: Risultati della distribuzione dei pattern ecografici nei vari settori dell'arto superiore in 14 pazienti affetti da linfedema secondario con quadro ecografico alterato: MSA: braccio mediale superiore; MIA: braccio mediale inferiore; LSA braccio laterale superiore; LIA braccio laterale superiore; MSF: avambraccio mediale superiore; MIF avambraccio mediale inferiore; LSF avambraccio laterale superiore; LIF: avambraccio laterale inferiore. N-DEC: complesso dermo-epidermico normale; F-DEC: complesso dermo-epidermico fluido; M-DEC: complesso dermo-epidermico indifferenziato dal sottocute; S-DEC: complesso dermo-epidermico sclerotico. N-SUBC: sottocute normale; F-SUBC: sottocute fluido, S-SUBC: sottocute sclerotico.*



*Grafico I: Risultati della distribuzione dei pattern ecografici di DEC (A) e SUBC (B) nei vari settori dell'arto superiore in 14 pazienti affetti da linfedema secondario con quadro ecografico alterato in scansione anteriore (volare). MSA: braccio mediale superiore; MIA: braccio mediale inferiore; LSA braccio laterale superiore; LIA braccio laterale superiore; MSF: avambraccio mediale superiore; MIF avambraccio mediale inferiore; LSF avambraccio laterale superiore; LIF: avambraccio laterale inferiore. N-DEC: complesso dermoepidermico normale; F-DEC: complesso dermo-epidermico fluido; M-DEC: complesso dermo-epidermico indifferenziato dal sottocute; S-DEC: complesso dermo-epidermico sclerotico. N-SUBC: sottocute normale; F-SUBC: sottocute fluido (pattern ad acciottolato), S-SUBC: sottocute sclerotico.*



*Grafico II: Risultati della distribuzione dei pattern ecografici di DEC (C) e SUBC (D) nei vari settori dell'arto superiore in 14 pazienti affetti da linfedema secondario con quadro ecografico alterato in scansione posteriore (dorsale). MSA: braccio mediale superiore; MIA: braccio mediale inferiore; LSA braccio laterale superiore; LIA braccio laterale superiore; MSF: avambraccio mediale superiore; MIF avambraccio mediale inferiore; LSF avambraccio laterale superiore; LIF: avambraccio laterale inferiore; HD: mano. N-DEC: complesso dermo-epidermico normale; F-DEC: complesso dermo-epidermico fluido; M-DEC: complesso dermo-epidermico indifferenziato dal sottocute; S-DEC: complesso dermo-epidermico sclerotico. N-SUBC: sottocute normale; F-SUBC: sottocute fluido (pattern ad acciottolato), S- SUBC: sottocute sclerotico.*

Come possibile notare nella *Tabella VII* e nel *Grafico I* e *Grafico II*, nel nostro studio le alterazioni ecografiche sia a carico del complesso dermo-epidermico sia del sottocute rispetto al normale nei pazienti affetti da linfedema secondario di arto superiore sono più rappresentate nei distretti distali, avambraccio e mano, rispetto al braccio ove prevalgono i quadri definiti come normali.

Inoltre, tendenzialmente, i quadri sembrerebbero più alterati nei settori posteriori piuttosto che negli anteriori e nei settori mediali piuttosto che laterali.

A livello della mano i quadri alterati rappresentano solo il 21,4% dei casi, a livello del complesso dermo-epidermico dell'avambraccio prossimale mediale e laterale questi raggiungono anteriormente il 64,3% e il 42,9%, posteriormente il 71,5% e il 64,3%; a livello del tessuto sottocutaneo questi valori anteriormente arrivano a 64,3% e 42,8%, posteriormente 64,3% e 64,3%.

A livello dell'avambraccio distale mediale e laterale, anteriormente i quadri alterati rappresentano il 50% e 7,1%, posteriormente il 57,1% e 57,2%.

Il pattern fluido sia a carico del complesso dermo-epidermico sia del sottocute prevale nell'avambraccio rispetto al braccio, sia nelle scansioni anteriori che nelle scansioni posteriori.

Il pattern sclerotico del complesso dermo-epidermico, non visualizzato nei settori anteriori ma solo in quelli posteriori, è più rappresentato nel braccio rispetto all'avambraccio; per quanto riguarda il sottocute, in cui il pattern sclerotico è visibile anche in settori anteriori, quest'ultimo è sempre più rappresentato nel braccio rispetto all'avambraccio.

Il pattern indifferenziato del complesso dermo-epidermico è maggiormente presenta nell'avambraccio rispetto al braccio.

Anteriore	N-DEC	F-DEC	M-DEC	S-DEC
<b>N. pazienti (%)</b>				
<b>FT</b>	5 (22,7)	8 (36,4)	7 (31,8)	2 (9,1)
<b>LML</b>	10 (45,5)	3 (13,6)	6 (27,3)	3 (13,6)
<b>LLL</b>	7 (31,8)	5 (22,7)	6 (27,3)	4 (18,2)
<b>UML</b>	12 (54,5)	1 (4,5)	0	9 (40,9)
<b>ULL</b>	12 (54,5)	1 (4,5)	2 (9,1)	7 (31,8)
<b>LMT</b>	17 (77,3)	1 (4,5)	0	4 (18,2)
<b>LLT</b>	17 (77,3)	1 (4,5)	0	4 (18,2)
<b>UMT</b>	19 (86,4)	0	0	3 (13,6)
<b>ULT</b>	18 (81,8)	0	0	4 (18,2)

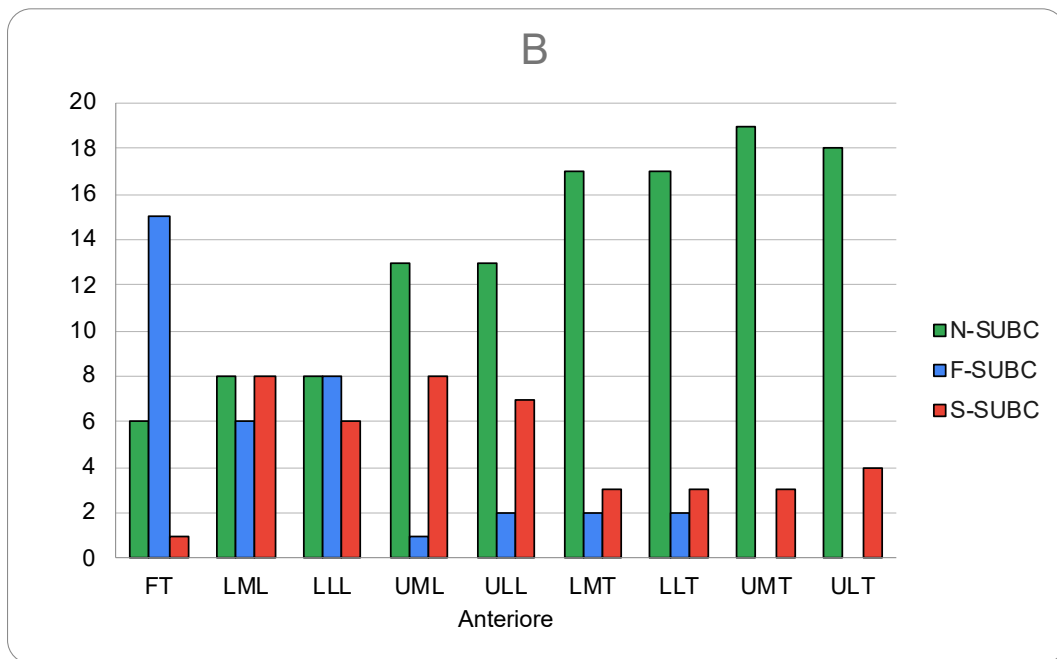
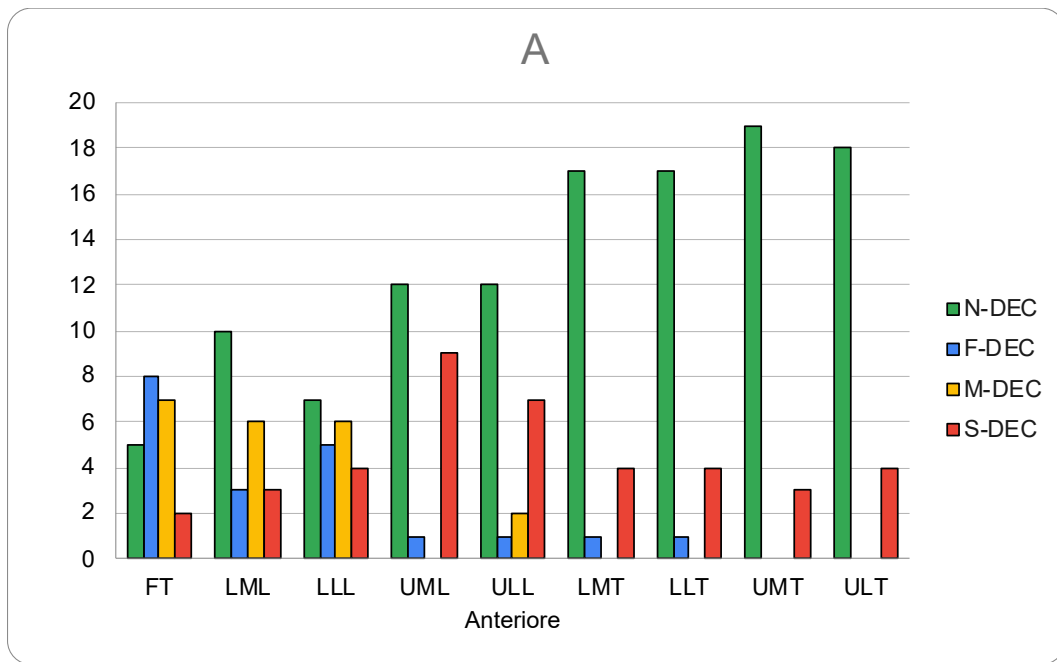
N-SUBC	F-SUBC	S-SUBC
<b>N. pazienti (%)</b>		
6 (27,3)	15 (68,2)	1 (4,5)
8 (36,4)	6 (27,3)	8 (36,4)
8 (36,4)	8 (36,4)	6 (27,3)
13 (59,1)	1 (4,5)	8 (36,4)
13 (59,1)	2 (9,1)	7 (31,8)
17 (77,3)	2 (9,1)	3 (13,6)
17 (77,3)	2 (9,1)	3 (13,6)
19 (86,4)	0	3 (13,6)
18 (81,8)	0	4 (18,2)

Posteriore	N-DEC	F-DEC	M-DEC	S-DEC
<b>N. pazienti (%)</b>				
<b>LL</b>	11 (50)	3 (13,6)	6 (27,3)	2 (9,1)
<b>UL</b>	18 (81,8)	1 (4,5)	2 (9,1)	1 (4,5)
<b>LT</b>	19 (86,4)	0	2 (9,1)	1 (4,5)
<b>UT</b>	18 (81,8)	0	0	4 (18,2)

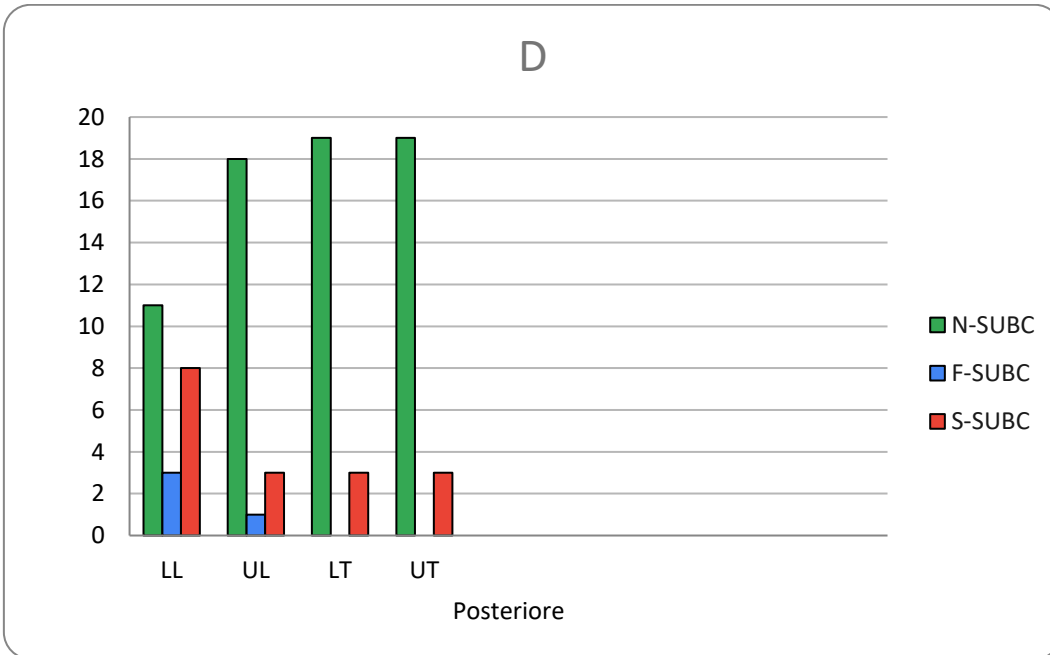
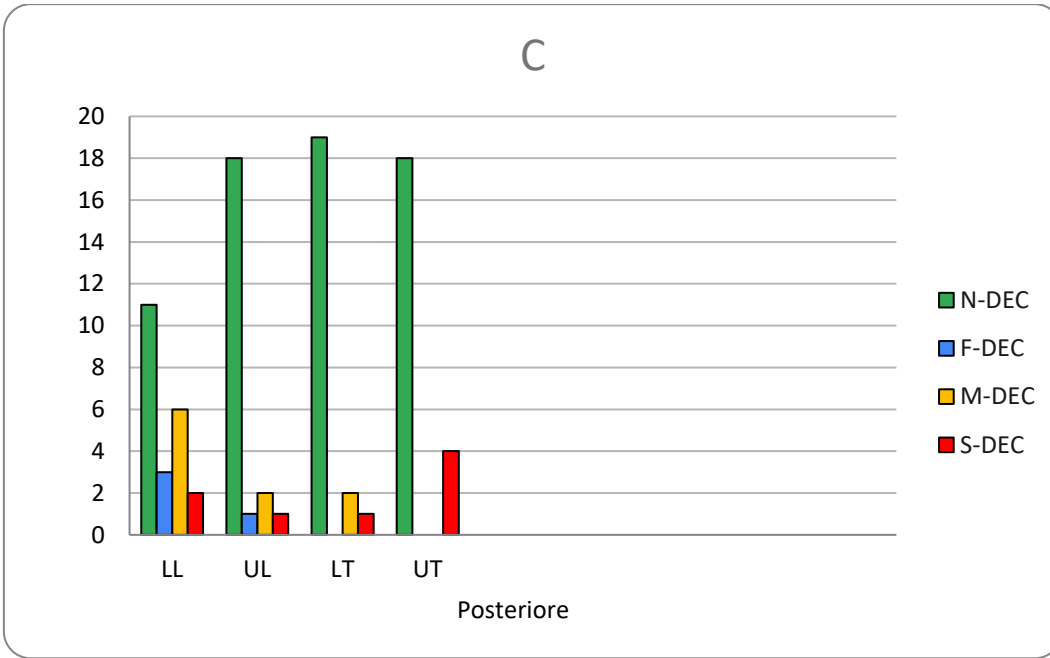
N-SUBC	F-SUBC	S-SUBC
<b>N. pazienti (%)</b>		
11 (50)	3 (13,6)	8 (36,4)
18 (81,8)	1 (4,5)	3 (13,6)
19 (86,4)	0	3 (13,6)
19 (86,4)	0	3 (13,6)

*Tabella VIII: distribuzione dei pattern ecografici in 15 pazienti affetti da linfedema primario cronico di arto inferiore in scansione anteriore. FT: piede; LML: gamba distale mediale; LLL: gamba laterale distale; UML: gamba mediale prossimale; ULL: gamba laterale prossimale; LMT: coscia mediale distale; LLT: coscia laterale distale; UMT: coscia mediale prossimale; ULT: coscia laterale prossimale. N-DEC: complesso dermo-epidermico normale; F-DEC: complesso dermo-epidermico fluido; M-DEC: complesso dermo-epidermico indifferenziato dal sottocute; S-DEC: complesso dermo-epidermico sclerotico. N-SUBC: sottocute normale; F-SUBC: sottocute fluido, S-SUBC: sottocute sclerotico.*





*Grafico III: distribuzione dei pattern ecografici del DEC (A) e del SUBC (B) in 15 pazienti affetti da linfedema primario cronico di arto inferiore in scansione anteriore. FT: piede; LML: gamba distale mediale; LLL: gamba laterale distale; UML: gamba mediale prossimale; ULL: gamba laterale prossimale; LMT: coscia mediale distale; LLT: coscia laterale distale; UMT: coscia mediale prossimale; ULT: coscia laterale prossimale. N-DEC: complesso dermo-epidermico normale; F-DEC: complesso dermo-epidermico fluido; M-DEC: complesso dermo-epidermico indifferenziato dal sottocute; S-DEC: complesso dermo-epidermico sclerotico. N-SUBC: sottocute normale; F-SUBC: sottocute fluido, S-SUBC: sottocute sclerotico.*



*Grafico IV: distribuzione dei pattern ecografici del DEC (C) e del SUBC (D) in 15 pazienti affetti da linfedema primario cronico di arto inferiore in scansione posteriore. LL: gamba distale; UL: gamba prossimale; LT: coscia distale; UT: coscia prossimale. N-DEC: complesso dermo-epidermico normale; F-DEC: complesso dermo-epidermico fluido; M-DEC: complesso dermo-epidermico indifferenziato dal sottocute; S-DEC: complesso dermo-epidermico sclerotico. N-SUBC: sottocute normale; F-SUBC: sottocute fluido, S-SUBC: sottocute sclerotico.*

Come possibile notare nella *Tabella VIII* e nel *Grafico III* e *Grafico IV*, nel nostro studio le alterazioni ecografiche sia a carico del complesso dermo-epidermico sia del sottocute rispetto al normale nei pazienti affetti da linfedema primario cronico di arto inferiore sono più rappresentate nei distretti distali, gamba e piede, rispetto alla coscia dove prevalgono i quadri definiti come normali.

Il piede ha mostrato un quadro alterato nel 77,3 % dei casi per quanto riguarda il complesso dermo-epidermico, nel 72,7% per quanto riguarda il sottocute.

La gamba distale mediale e laterale, anteriormente, ha presentato pattern alterati del complesso dermo-epidermico nel 54,5% e 68,2% dei casi, posteriormente nel 50% dei casi; per quanto riguarda il sottocute i pattern alterati si sono riscontrati anteriormente nel 63,7% e 63,7% dei casi, posteriormente nel 50% dei casi.

La gamba prossimale mediale e laterale, anteriormente, ha presentato pattern alterati del complesso dermo-epidermico nel 45,4% e 45,4% dei casi, posteriormente nel 18,1% dei casi; per quanto riguarda il sottocute i pattern alterati si sono riscontrati anteriormente nel 40,9% e 40,9% dei casi, posteriormente nel 18,1% dei casi.

Il pattern fluido è più rappresentato a livello di piede e gamba piuttosto che della coscia, per i settori anteriori e posteriori sia del complesso dermo-epidermico sia del sottocute.

Il pattern sclerotico, nonostante sia più rappresentato a livello della gamba, sia per quanto riguarda il complesso dermo-epidermico sia per quanto riguarda il sottocute, anteriormente e posteriormente, è fortemente presente anche a livello della coscia, soprattutto nei settori posteriori.

Il pattern indifferenziato del complesso dermo-epidermico, sia nei settori anteriori sia in quelli posteriori, risulta maggiormente presente a livello di piede e gamba piuttosto che della coscia, anche se talvolta risulta presente in alcuni reperti della coscia distale.



## Capitolo 6 : DISCUSSIONE

I risultati ottenuti dall'analisi retrospettiva dei quadri ecografici di 38 pazienti afferiti all'ambulatorio dedicato alla diagnosi e alla cura del linfedema dell'UOC Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera di Padova hanno fornito numerosi spunti di riflessione.

In primo luogo, è emersa la presenza di alcuni pazienti (2 alla prima visita e 6 in follow-up) che, nonostante pregressa diagnosi di linfedema secondario, hanno presentato sia clinica sia indagine ecografica negativa.

Le possibili cause di questo paradosso possono essere molteplici:

- Il paziente ha manifestato una condizione transitoria di scompenso linfatico acuto esitata in una condizione subclinica.

La situazione potrebbe essersi risolta spontaneamente, per risoluzione dell'eventuale causa secondaria o per efficacia di un tempestivo trattamento decongestivo;

- Eterogeneità dei criteri clinici per la diagnosi di linfedema;
- Errata diagnosi;
- Errata diagnosi differenziale: esistono, infatti, alcune condizioni patologiche in grado di mimare la presentazione clinica del linfedema.

Un esempio di queste è la **post-mastectomy pain syndrome**, una condizione caratterizzata da dolore neuropatico da più di 3 mesi, secondaria a intervento chirurgico (nel 25-60% dei casi per cancro del seno) in cui è stato danneggiato il nervo intercostobrachiale. (36)

Altrettanto particolari sono le condizioni in cui, a fronte di una indagine clinica negativa, il quadro ecografico risulta, invece, suggestivo di linfedema; in altre parole, in 6 pazienti in follow-up che non hanno presentato volumi alterati dell'arto superiore, l'esame ecografico ha riportato pattern ecografici di trasformazione tissutale tipici del linfedema.

Anche in questo caso, le spiegazioni possono essere molteplici:

- L'ecografia ad alta risoluzione riesce ad individuare condizioni subcliniche non ancora manifeste a causa di un danneggiamento ancora lieve del sistema linfatico o a causa di un buon compenso da parte dei circoli collaterali;
- Essendo l'esame ecografico una metodica operatore-dipendente, è possibile che venga erroneamente interpretato.

Questi risultati hanno, quindi, permesso di stratificare in maniera più efficiente i pazienti giunti a visita, favorendo l'erogazione del trattamento solo ai casi che più ne necessitavano.

Se, infatti, prima dell'introduzione dell'esame ecografico tutti i pazienti con evidenza clinica di linfedema sarebbero stati indirizzati al trattamento decongestivo con bendaggio multicomponente, ora quest'ultimo è stato riservato solo a coloro che hanno presentato anche un quadro ecografico alterato.

Nel campione preso in esame ciò si è concretizzato con l'erogazione del trattamento decongestivo con bendaggio a 5 pazienti con clinica ed esame ecografico suggestivi di linfedema a fronte dei 6 pazienti in follow-up con clinica suggestiva (nessuno dei 5 pazienti in prima visita, infatti, ha presentato volumi dell'arto >10% o test della plicabilità positivo).

Inoltre, l'introduzione dell'esame ecografico ha permesso di valutare anche un eventuale trattamento per quei quadri clinicamente silenti ma con pattern ecografici alterati (situazioni sub-cliniche); un approccio tempestivo sembrerebbe, infatti, impattare favorevolmente sulla prognosi di questi pazienti.

Nello specifico, pazienti con quadri ecografici fluidi "ad acciottolato" sembrerebbero rispondere bene al trattamento decongestivo (mobilizzando precocemente la linfa stagnante, infatti, si sarebbe in grado di evitare una sua eventuale evoluzione fibrotica); viceversa, pazienti con quadri ecografici fibrosclerotici o sclero-edematosi sembrerebbe addirittura peggiorare dopo trattamento decongestivo. (37)

La distribuzione dei pattern ecografici nei 14 pazienti con linfedema secondario degli arti inferiori e con esame ecografico alterato ha rivelato:

- Maggior coinvolgimento dei distretti distali (avambraccio e mano), sia a livello del complesso dermo-epidermico sia a livello del sottocute, rispetto ai distretti più prossimali (braccio);
- Prevalenza di pattern alterati di tipo fluido a livello di avambraccio e mano e di tipo sclerotico a livello del braccio in particolare a livello dei settori posteriori e soprattutto del tessuto sottocutaneo.

La spiegazione della differente distribuzione di questi tipi di pattern può trovare tre tipi di spiegazione:

- Presenza di vie di drenaggio linfatico differenti;
- Maggiore efficienza della pompa muscolare a livello dell'avambraccio, che impedirebbe ai liquidi di ristagnare e conseguentemente di subire processi sclerotizzanti;
- Minore presenza di tessuto adiposo a livello della mano.

Per quanto riguarda il linfedema cronico dell'arto inferiore, esso riveste particolare interesse in quanto il Servizio di Medicina Fisica e Riabilitativa del Policlinico Universitario di Padova costituisce un centro accreditato Regionale per le Malattia Rare.

Ciò significa che, essendo il linfedema primario cronico inserito nella lista delle malattie rare e nei LEA italiani nel 2017, i pazienti possono in tale sede ricevere la certificazione di malattia rara; se decidono di essere trattati presso altri centri, possono tornare una volta all'anno per il rinnovo terapeutico.

La distribuzione dei pattern ecografici nei 15 pazienti (22 arti, considerando che 7 pazienti presentano un quadro bilaterale) con linfedema primario degli arti inferiori ha rivelato:

- Maggior coinvolgimento dei distretti distali (gamba e piede), sia a livello del complesso dermo-epidermico sia a livello del sottocute, rispetto ai distretti più prossimali (coscia);
- Prevalenza di pattern alterati di tipo fluido a livello del piede, sia per quanto riguarda il complesso dermo-epidermico sia per quanto riguarda il sottocutaneo; per quanto riguarda il complesso dermo-epidermico, il pattern diventa rispettivamente indifferenziato e sclerotico a livello della

gamba anteriore e posteriore, soprattutto a livello distale, ad eccezione della gamba mediale prossimale dove, anche anteriormente, prevale un pattern sclerotico.

Per quanto riguarda il sottocute, il pattern alterato è prevalentemente di tipo sclerotico.

A livello della coscia, il pattern alterato è prevalentemente sclerotico, sia nei distretti anteriori e posteriori, sia nel complesso dermo-epidermico e sottocute.

Similmente a quanto osservato per l'arto superiore, anche in questo caso la spiegazione della particolare distribuzione di questi pattern potrebbe ricondursi a:

- Presenza di vie di drenaggio linfatico differenti;
- Minore presenza di tessuto adiposo a livello del piede.

Il ruolo del tessuto adiposo e la sua distribuzione, soprattutto a livello dell'arto inferiore, sono recentemente risultati di grande interesse nello studio delle trasformazioni istopatologiche che avvengono in corso di linfedema. (38)(39)(40)(41)

Sembrerebbe, infatti, che le fasi avanzate di linfedema conducano ad una ipertrofia del tessuto adiposo legata a fenomeni ipossici locali; tale ipossia, dovuta appunto alla stasi linfatica, sarebbe la causa del richiamo di cellule immunitarie e dell'innesco dei processi di fibrosi cellulare.



## Capitolo 7 : CONCLUSIONI

Questo studio osservazionale retrospettivo, che si inserisce all'interno di un contesto di necessaria redistribuzione delle risorse terapeutiche, mira a dimostrare la fattibilità di un'indagine ecografica ad alta risoluzione con un protocollo di mappatura standardizzato all'interno di un setting ambulatoriale dedicato al linfedema.

Il limite maggiore di questo elaborato risiede nella limitatezza del campione di pazienti, sia per quanto riguarda l'arto superiore sia per quanto riguarda l'arto inferiore.

La presente indagine dimostra, tuttavia, la fattibilità di una corretta mappatura ecografica del linfedema.

Non solo, permette di gettare le basi per una più accurata stratificazione della gravità delle condizioni del paziente, per verificare l'efficacia e la compliance del trattamento del paziente nel periodo compreso tra una visita di controllo e l'altra e per individuare precocemente casi subclinici.

L'utilizzo dell'ecografo, inoltre, permette anche di indagare alcune zone (come la mano e il piede) difficilmente esaminabili clinicamente.

Per quanto riguarda il trattamento, l'esame ecografico sembrerebbe inoltre un buon predittore dell'outcome del paziente.

È auspicabile, però, che nel tempo ulteriori indagini implementino la raccolta di ulteriori dati al fine di consolidare l'utilizzo dell'ecografia nella valutazione del linfedema, di chiarire ulteriormente la correlazione tra immagine ecografica e presentazione clinica e valutare, eventualmente, la relazione tra esame ecografico ed altri sistemi di valutazione strumentale.



## Bibliografia

1. 2017, Gazzetta Ufficiale LEA. *Linee di indirizzo sul Linfedema e patologie correlate al sistema linfatico.*
2. WHO. *Global Health Observatory*, 2012
3. Lee B., Andrade M., Bergan J., Boccardo F., Campisi C., Damstra R., Flour M., Gloviczki P., Laredo J., Piller N., Michelini S., Mortimer P., Villavincencio., *Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus Document of the International Union of Phlebology (JUP)-2009.* International Angiology 2010 Ottobre;29(5):454-70
4. Foldi M, Foldi E.: *Foldi's Textbook of Lymphology.* Elsevier. San Francisco. 2009.
5. Lee BB, Andrade M, Antigani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, Damstra R, Flour M, Forner I, Gloviczki P, Laredo J, Piller N, Michelini S, Mortimer P, Rabe E, Rockson S, Scuderi A, Szolnoky G, Partsch H, Villavencio JL: *Diagnosis and treatment of primary Lymphedema. Consensus Document of the international Union of Phlebology (IUP)-2013.* International Angiology 2013 Dicembre;32(6):541-74
6. Armer JM, Stewart BR, Shook RP. *30-month post-breast cancer treatment lymphoedema.* J lymphoedema 2009;4(1):14–8.
7. International Society of Lymphology: *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology.* Lymphology. 46(2013) 1-11.
8. Michelini S, Campisi C, Cavezzi A, Boccardo F, Failla A, Moneta G. *Epidemiologia del linfedema.* Auxilia-Linfoologia, 1998; n.1: 22-25
9. Michelini S, Failla A, Moneta G, *Lymphedema: Epidemiology, disability and social costs.* Lymphology 2002;35:169-171.
10. Cormier J.N., Askew R.I., Mungovan M.K., Xing M.Y., Ross M.I., Armer J.M. : *Lymphedema beyond breast cancer: A System Review and Meta-Analysis of Cancer Related Secondary Lymphedema.* Cancer 15, 2010, 5138-5149.
11. Mortimer et al. *The Pathophysiology of Lymphedema* Cancer Supplement: American Cancer Society Lymphedema Workshop 1998, 83, 12B, 2798–2802.
12. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP, Weigel B, Bonnefoi K, Kirby K, Morehead C.: *Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma.* Cancer. 2001 Aug 15;92(4):748-52.

13. Douketis James D., Novembre 2020. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/malattie-del-sistema-linfatico/linfedema>
14. Ningfei Liu, Springer,. *Primary Lymphedema and Lymphatic Malformation*, International Publishing AG 2018 B.-B. Lee et al. (eds.), Lymphedema, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-52423-8\\_59](https://doi.org/10.1007/978-3-319-52423-8_59).
15. Lee, Byung-Boong, Stanley G. Rockson, and John Bergan, eds. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. Springer, 2018.
16. Framework., Lymphoedema. *Best Practice for the Management of Lymphoedema. International consensus*. London: MEP Ltd, 2006.
17. Visser J, van Geel M, Cornelissen AJM, van der Hulst RRWJ, Qiu SS. *Breast Cancer-Related Lymphedema and Genetic Predisposition: A Systematic Review of the Literature*. *Lymphat Res Biol*. 2019 Jun;17(3):288-293.
18. SG., Rockson. *The unique biology of lymphatic edema*. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(2):97–100.
19. Miaskowski C, Dodd M, Paul SM, West C, Hamolsky D, Abrams G, et al. *Lymphatic and angiogenic candidate genes predict the development of secondary lymphedema following breast cancer surgery*. *PLoS One*. 2013;8(4):e60164.
20. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams AF, Badger C, Jeffs E, Bosanquet N, Mortimer PS. *Lymphedema: an underestimated health problem*. *QJM*. 2003;96(10):731–8.
21. Rodney Levick J., C.Charles Michel. *Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle*. *Cardiovasc Res*. 2004 Jun; 87(2): 198-210
22. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. *Oncotic pressures opposing filtration across nonfenestrated rat microvessels*. *J Physiol*. 2004; 557: 889–907.
23. Lymphology., Executive Committee of the International Society of. *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology*. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19. PMID: 32521126.
24. Mander A, Venosi al. *Upper limb secondary lymphedema ultrasound mapping and characterization*. *Int Angiol* 2019;38:334-42. DOI: 10.23736/S0392- 9590.19.04176-2).
25. Baumann, F.T., Reike, A., Reimer, V. et al. *Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review*. *Breast*

- 
- Cancer Res Treat 170, 1–13 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4725-y>.
26. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. *A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer related lymphoedema*. Eur J Cancer Care 2002; 11(4): 254-61.
  27. M., Woods. *The experience of manual lymph drainage as an aspect of treatment for lymphoedema*. Int J Palliat Nurs 2003; 9(8):336-42.
  28. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, et al. *The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial*. Breast Cancer Res Treat 2004; 86(2): 95-106.
  29. *A Lymphedema Self-Management Programme: Report on 30 Cases* Dorit Tidhar, 2013, Physiotherapy Canada, Volume 66, Number 4.
  30. Rabe, Hirsch & all,. *Risks and contraindications of medical compression treatment – a critical reappraisal*. An international consensus statement. Phlebology 2020, 35(7)447-60.
  31. Campisi C, Bellini C, Campisi C, Accogli S, Bonioli E, Boccardo F.: *“Microsurgery for lymphedema: Clinical research and long term results”*.
  32. Ricci et al. *Histo-anatomy to Sonography in Lymphedema: EURO-MUSCULUS/USPRM Approach* Vincenzo RICCI, Costantino RICCI, Fabrizio GERVASONI, Arnaldo ANDREOLI, Levent ÖZÇAKAR, European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine 2021 Apr 16 DOI.
  33. Tassenoy et al. *Postmastectomy lymphoedema: different patterns of fluid distribution visualised by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging*. Physiotherapy. 2011.
  34. Suehiro K et al. *Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity lymphedema*. Ann Vasc Dis. 2013;6(2):180-8.
  35. Ximena Wortsman. *Atlas of Dermatologic Ultrasound*, International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
  36. Larsson IM et al. *The Post-mastectomy Pain Syndrome-A Systematic Review of the Treatment Modalities*. Breast J. 2017 May;23(3):338-343.
  37. Niimi K, Hirai M, Iwata H, et al. *Ultrasonographic findings and the clinical results of treatment for lymphedema*. Ann Vasc Dis. 2014; 7: 369-75.
  38. Buechler C, Krautbauer S, Eisinger K. *Adipose tissue fibrosis*. World J Diabetes. 2015;6:548–553.

39. Tashiro K et al. *Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema*. Br J Dermatol. 2017 Jul;177(1):158-167.
40. Ribeiro Pereira AC, Koifman RJ, Bergmann A. *Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up*. Breast 2017;36:67–73.
41. Helyer LK, Varnic M. *Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients*. Breast J 2010;16:48–54.



















## **RINGRAZIAMENTI**

È difficile, in poche righe, esprimere l'affetto e la gratitudine nei confronti di tutte le persone che mi hanno accompagnato durante la stesura di questo elaborato e, più in generale, nel corso di questi anni universitari.

Voglio, però, dedicare un pensiero a chi, più degli altri, ha condiviso con me questo percorso.

A mio padre, la persona più buona che conosca, per avermi insegnato che la gentilezza non è debolezza e che la vita è fatta anche di sacrifici.

A mia madre, per avermi insegnato il pragmatismo e la concretezza, per esserci sempre stata e per avermi sempre detto le cose giuste, soprattutto quando non le volevo sentire.

Ad entrambi, per essere il migliore degli esempi e delle persone a cui spero, un giorno, di poter assomigliare.

A mio fratello, a cui mi lega un affetto profondo, per essere un esempio di perseveranza e lealtà.

A Nicolò, per essere come un fratello.

A Gianmarco, Massimo, Diego, Marco, Enrico, Nicola, Andrea, Christian, per essere i migliori degli Amici.

A tutti i colleghi e coinquilini conosciuti in questi sei anni, per avermi strappato spesso una risata, per avermi aperto la mente e per aver reso questo percorso meno duro.

