



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee di indirizzo su linfedema ed altre patologie correlate al sistema linfatico".

Rep. Atti n. *159/CSR del 15 settembre 2016*

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 15 settembre 2016:

VISTO il decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che all'articolo 4 affida a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra il Governo, le Regioni e le Province autonome in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

VISTO il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, che stabilisce che siano realizzati programmi a forte integrazione tra assistenza ospedaliera e territoriale, sanitaria e sociale, con particolare riferimento all'assistenza per patologie croniche di lunga durata o recidivanti;

VISTO il Patto per la salute 2014-2016, approvato con Intesa sancita in questa Conferenza il 10 luglio 2014 (Rep. atti n. 82/CSR);

VISTA la nota del 12 luglio 2016, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso lo schema di accordo in epigrafe;

VISTA la nota del 14 luglio 2016, con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha diramato la suddetta proposta alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano con contestuale convocazione di una riunione tecnica, nel corso della quale i rappresentanti del Ministero hanno condiviso alcune osservazioni formulate dalle Regioni;

VISTA la nota del 30 agosto 2016, con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha diramato la versione definitiva del documento alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano con richiesta di assenso tecnico;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome sulla proposta in esame;





Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

SANCISCE ACCORDO

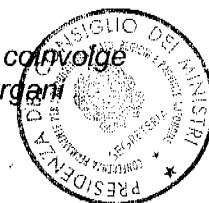
tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

PREMESSO CHE

- il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, afferma il rispetto del principio di appropriatezza e prevede l'individuazione di percorsi diagnostici terapeutici e linee guida, nonché stabilisce l'adozione in via ordinaria del metodo della verifica e della revisione della qualità e quantità delle prestazioni al cui sviluppo devono risultare funzionali i modelli organizzativi ed i flussi informativi dei soggetti erogatori;
- il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997, recante "Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private", definisce le attività di valutazione e miglioramento della qualità in termini metodologici e prevede tra i requisiti generali richiesti alle strutture pubbliche e private che le stesse siano dotate di un insieme di attività e procedure relative alla gestione, valutazione e miglioramento della qualità;
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001, recante "Definizione dei livelli essenziali di assistenza", pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale 8 febbraio 2002, n. 33, indica la necessità di individuare percorsi diagnostico-terapeutici sia per il livello di cura ospedaliera, sia per quello ambulatoriale;
- presso la Direzione generale della programmazione sanitaria del Ministero della salute è stata istituita con decreto del Ministro, in data 26 febbraio 2006, una Commissione allo scopo di elaborare un documento di indirizzo per il miglioramento dell'appropriatezza, della qualità, della sicurezza dei pazienti affetti da linfedema e altre patologie correlate al sistema linfatico, in considerazione della peculiarità della situazione sanitaria in cui versano i pazienti affetti da patologia linfedematosa ed alla variabilità assistenziale evidenziatasi a livello nazionale;
- in continuità con i lavori della suddetta Commissione è stato prodotto un documento di indirizzo che costituisce allegato tecnico al presente accordo;

CONSIDERATO CHE

- il linfedema è considerata *"una malattia cronica ed inaggravante che non coinvolge soltanto i tessuti cutanei ma anche i muscoli, le ossa, i nervi, le articolazioni e gli organi"*





Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

interni determinando quadri più o meno severi di disabilità", che si instaura nell'organismo a causa di una parziale incapacità di trasporto linfatico;

- il linfedema si distingue in primario, legato a incompleto sviluppo del sistema vascolare e secondario, che rappresenta l'esito di una "ablazione chirurgica" del sistema linfatico o la conseguenza di una "distruzione terapeutica", come nel caso di linfedema dell'arto superiore secondario a trattamento per carcinoma mammario o a linfedema secondario ad altre neoplasie (melanomi, neoplasie di utero, prostata, intestino, ecc);
- a livello nazionale, il numero complessivo di pazienti oncologici viventi, affetti da linfedemi secondari (nei vari stadi clinici) è di circa 200.000, mentre è di circa 150.000 il numero di pazienti affetti da linfedemi primari;

SI CONVIENE

di approvare il documento recante "Linee di indirizzo su linfedema ed altre patologie correlate al sistema linfatico" che, allegato al presente atto, All. sub A, ne costituisce parte integrante, ferma restando l'autonomia delle Regioni nella definizione dei regimi assistenziali più appropriati per singoli casi.

All'attuazione del presente Accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

IL SEGRETARIO
Antonio Naddo



IL PRESIDENTE
On. Avv. Enrico Costa

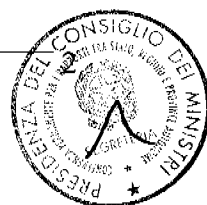
Q

**LINEE DI INDIRIZZO
SU LINFEDEMA E ALTRE PATOLOGIE CORRELATE AL
SISTEMA LINFATICO**



INDICE

1. Premessa	3
2. Definizione della diagnosi di linfedema, requisiti per il riconoscimento e “setting assistenziali”	65
3. Centri di riferimento e loro caratteristiche	87
4. Garanzie all’accesso alle cure in funzione degli Stadi clinici	9
5. Trattamento della patologia linfedematosa	11
5.1 Indumenti elastici ed altri presidi necessari al completamento del progetto riabilitativo e modalità di erogazione	11
5.1.1 Indumenti elastici	11
5.1.2 Attrezzature per terapie domiciliari:	12
5.2 Terapia Chirurgica	12
5.3 Terapia farmacologica.	13
6. Assistenza scolastica e Legge 104	13+4
7. Criteri di valutazione della disabilità	13+4
8. Criteri di valutazione del trattamento	14
9. Associazioni di Volontariato	15+6
10. Conclusioni	15+6
Allegato	17
Bibliografia	29



1. Premessa

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

Dal punto di vista eziologico, si distinguono Linfedemi primari e secondari. I primari, legati a un incompleto sviluppo del sistema vascolare linfatico, vengono a loro volta suddivisi in familiari, sporadici e sindromici. I familiari (circa il 3%) sono quelle forme in cui compaiono più casi clinici nell'albero genealogico; in particolare, a questi fanno riferimento le S. di Meige ed il 'Linfedema distichiasi'.

I linfedemi primari sporadici (92-93% dei primari) sono quelli in cui non viene riscontrato alcun altro caso clinico nella famiglia. I linfedemi sindromici (3-4%) sono le forme in cui il Linfedema si associa ad altre manifestazioni cliniche che caratterizzano la sindrome stessa; tra queste, di particolare rilievo risultano: la S. di Prader Willi (obesità, microacria e dismetabolismi), la Parks Maffucci Weber (Angiomatosi diffuse), la Klippel Trenaunay (fistole artero-venose multiple), la Henekam (chilo torace, chilo peritoneo, lieve ipoevolutoismo), la Proteus (dismorfie del volto e del torace), la Ghoram Stout (linfangiodisplasie troncolari ed extratroncolari con localizzazioni connettivali ed ossee), la Emberger talora associata a leucemia nell'età evolutiva).

I linfedemi secondari rappresentano l'esito di una 'ablazione chirurgica' del sistema linfatico o la conseguenza di una "distruzione radioterapica".

Sia nel caso di linfedemi primari che secondari, la ridotta capacità di trasporto della linfa determina un ristagno più o meno precoce e rilevante di sostanze proteiche negli spazi interstiziali che, oltre a provocare ritenzione dei fluidi a livello tissutale, inducono, a loro volta, una stimolazione dei fibroblasti a produrre fibre collagene, ingenerando ulteriore sclerosi tissutale, con progressivo coinvolgimento delle strutture vascolari, articolari, muscolari, e nervose loco-regionali.

In tal senso è utile riportare la definizione di linfedema secondo la Società Internazionale di Linfologia, *"malattia cronica ed ingravesciente che non coinvolge soltanto i tessuti cutanei e sottocutanei ma anche i muscoli, le ossa, i nervi, le articolazioni e gli organi interni determinando quadri più o meno severi di disabilità"*.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato l'incidenza del linfedema nel mondo pari a 300 milioni di casi (1) dei quali quasi la metà è di origine primaria, caratterizzati da una base congenita linfangioadenodisplasica; 70 milioni di casi, particolarmente presenti nelle aree tropicali e subtropicali (India, Brasile, Sud-Africa), sono di origine parassitaria, legati soprattutto a infestazione da *Filaria Bancrofti* e 60 milioni di casi sono post-chirurgici, secondari soprattutto al trattamento del carcinoma mammario. Infine, 20 milioni di casi di linfedema, conseguenti a problemi funzionali di sovraccarico del circolo linfatico, costituiscono gli esiti di flebotrombosi profonda dell'arto inferiore e della c.d. sindrome di Mayall, da iperstomia artero-venosa per iperlinfogenesi con, (2,3,4).

Nel nostro paese, alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato che i linfedemi secondari, spesso con localizzazione agli arti superiori, sono più frequenti (58%) delle forme primarie (42%) localizzate di solito agli arti inferiori. Il sesso maggiormente interessato è quello femminile e l'età più



colpita corrisponde alla III-IV decade di vita (1,5,6). L'incidenza della linfangite, più o meno clinicamente manifesta, come complicanza della linfostasi, è molto elevata (circa il 60% dei casi presenta una positività del fenomeno nella propria anamnesi), a tal punto da richiedere un trattamento antibiotico protratto, sia a scopo terapeutico che profilattico.

Uno studio italiano effettuato su circa 200 donne affette da linfedema dell'arto superiore secondario a trattamento per carcinoma mammario ha evidenziato la comparsa del linfedema nel 20-25% delle donne sottoposte a mastectomia o quadrantectomia con linfoadenectomia ascellare, percentuale che aumenta decisamente (35%) quando l'intervento è associato a radioterapia; tali dati concordano con quelli della letteratura internazionale (7,8,9).

Cormier ha stimato che, tra le varie forme secondarie, il Linfedema post-mastectomia è senza dubbio quello con maggior incidenza (10), infatti da una metanalisi effettuata su un elevato numero di casi e considerando le tipologie di tumori con maggior incidenza nella popolazione, ha evidenziato come l'incidenza media del Linfedema post-mastectomia si attesti intorno al 15%.

Ogni anno in Italia vengono effettuati circa 45.000 interventi di quadrantectomia o mastectomia per K mammario, pertanto, è verosimile stimare annualmente circa 9.000 nuovi linfedemi secondari dell'arto superiore (nei vari stadi clinici); considerando che la sopravvivenza media nel K della mammella è di circa 10 anni, è possibile stimare che i linfedemi dell'arto superiore secondari a K mammario in pazienti viventi siano circa 90.000.

Il Linfedema secondario al carcinoma mammario corrisponde al 30% circa delle varie forme di linfedema secondario. Nelle altre forme (melanomi, neoplasie di utero, prostata, intestino etc.) la sopravvivenza media è inferiore ai 6 anni. Ne deriva che, a livello nazionale, il numero complessivo dei pazienti oncologici viventi, affetti da linfedemi secondari (nei vari stadi clinici) è di circa 200.000. Considerato, infine, che i linfedemi primari sono circa il 42% del numero totale, il loro numero complessivo (nei vari stadi clinici) è stimabile in circa 150.000 casi (con sopravvivenza media, dall'età media di insorgenza, di circa 20 anni).

Questi dati, che evidenziano l'elevata incidenza del linfedema secondario, dimostrano l'importanza della prevenzione della patologia linfostatica, sia in termini di diagnosi precoce che di trattamento tempestivo, in considerazione non solo dei pesanti risvolti psicologici e sociali e dell'invalidità fisica correlati a tale patologia, ma anche della possibilità di gravi e frequenti complicanze linfangitiche e della seppur rara insorgenza di linfangiosarcoma su un linfedema secondario. (1,2,3,11,12).

Dal punto di vista del trattamento del linfedema, è opportuno sottolineare che, nonostante esistano vari approcci terapeutici a tale patologia: fisico/riabilitativo, farmacologico e, in alcuni casi, chirurgico, le numerose evidenze oggi disponibili individuano nel trattamento fisico/riabilitativo la modalità più appropriata per raggiungere i migliori risultati in termini di efficacia clinica e per il mantenimento nel tempo di tali risultati, nonché per la prevenzione della naturale progressione della malattia. L'approccio fisico/riabilitativo permette, inoltre, di evitare costi aggiuntivi correlati alle complicanze che richiedono un ambiente medico/chirurgico, del tutto evitabile attraverso la corretta gestione della malattia e della sua evoluzione.



L'elevata incidenza del Linfedema e soprattutto la possibilità di prevenire tale patologia rendono indifferibile la necessità di definire alcuni criteri che consentano di assicurare una assistenza adeguata e qualificata sul territorio, attualmente frammentaria, spesso insufficiente, in modo da garantire pienamente il trattamento dei linfedemi, sia in termine di prevenzione primaria e secondaria che di diagnosi e cura. In tal modo è possibile ridurre la "migrazione sanitaria", fenomeno che incide negativamente sia sul paziente che sulla collettività, oltre che sui costi della sanità, soprattutto a livello regionale.

Accade spesso, infatti, che, a prescindere da trattamenti ultraspecialistici eseguiti in pochi centri a livello nazionale, il paziente si rivolga per il trattamento della patologia linfedematosa al di fuori della propria regione, se non addirittura all'estero, con costi e disagi assolutamente evitabili nella maggior parte dei casi. In tal senso è opportuno tener conto che l'entrata in vigore, a partire dal 5 aprile 2014, del Decreto Legislativo n. 38 del 4 marzo 2014, permette ai cittadini di ottenere assistenza sanitaria in altri paesi dell'Unione Europea, così come di scegliere il professionista sanitario a cui rivolgersi e la struttura sanitaria dove curarsi nonché ricevere un rimborso delle spese sostenute per le cure ricevute e i farmaci o dispositivi medici acquistati, ricompresi nei LEA.

La sfida è dunque quella di offrire, nel nostro paese, un livello di assistenza elevato e di qualità a tutti i pazienti e per tutte le patologie, valorizzando contemporaneamente le eccellenze presenti nel nostro sistema sanitario in modo da essere competitivi nello scenario sanitario europeo ed attrarre i cittadini degli altri Stati membri, con una non trascurabile ricaduta positiva dal punto di vista economico.

Per garantire un'assistenza adeguata e di qualità ai pazienti con patologia linfedematosa o con patologie correlate al sistema linfatico, è necessario, in primo luogo, favorire la costituzione, a livello regionale, di reti integrate tra centri di riferimento per la patologia linfedematosa, ospedali, ambulatori territoriali, laboratori diagnostici e, nel contempo, promuovere la costituzione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) ben definiti. In tal senso, il decreto 2 aprile 2015, n. 70: *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*, nel comma 1 dell'Allegato 1 (Premessa, obiettivi ed ambiti di applicazione) sottolinea che [...] *l'ospedale assicura la gestione del percorso diagnostico terapeutico (PDT) del problema clinico di cui si fa carico, sia all'interno del presidio che all'interno della rete ospedaliera, affinché possa essere assicurata, anche in fase successiva alla prima accettazione, l'allocazione dei pazienti presso i presidi che dispongano di un livello organizzativo coerente con la complessità assistenziale del caso da trattare. L'ospedale integra la propria funzione con gli altri servizi territoriali attraverso l'adozione ordinaria di linee guida per la gestione integrata dei PDT per le patologie complesse ed a lungo termine*[.....].

Una corretta gestione e successiva presa in carico del paziente, richiede, altresì, che la malattia, in quanto tale, abbia un trattamento omogeneo sul territorio nazionale; attualmente, infatti, esistono eccessive difformità, che hanno ricadute negative sul trattamento della patologia linfedematosa.

A tal riguardo, si sottolinea che, sebbene i Linfedemi primari siano considerati e trattati dalla Comunità scientifica come una patologia rara, nel nostro paese questo riconoscimento non è stato ancora formalizzato e i Linfedemi primari non rientrano attualmente nell'elenco delle Malattie Rare.



che, secondo l'allegato al decreto ministeriale 279/2001 (Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie) usufruiscono di attività, servizi e prestazioni gratuite. In alcune regioni è stato disposto che il paziente affetto da linfedema primario usufruisca, in regime extra LEA, dell'esenzione per le prestazioni di assistenza sanitaria necessarie alla diagnosi, alla cura ed alla prevenzione di ulteriori aggravamenti della malattia. Con l'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza e la modifica dell'elenco delle malattie rare, in corso di approvazione, l'esenzione dal ticket verrà estesa alle prestazioni necessarie per il trattamento del Linfedema primario.

Anche rispetto alle terapie fisiche riabilitative non c'è in Italia una uniformità di trattamento; infatti, in alcune realtà regionali queste vengono fornite gratuitamente nelle forme secondarie di linfedemi conseguenti a neoplasie (codice 048) e tramite pagamento del ticket nelle forme primarie, in altre, l'assistenza è riservata solo ad alcune forme secondarie e solo nell'immediato periodo post-acuto, ma non per i linfedemi primari.

Rimane irrisolto, anche nei casi assistiti, il problema della fornitura degli indumenti elastici definitivi, ancora oggi esclusi dai LEA ma di prossimo inserimento.

Alla luce di tutto ciò, appare opportuno dettare Linee di indirizzo che – nell'individuare i punti essenziali della patologia linfedematosa, pongono l'accento su taluni interventi assistenziali di tipo preventivo, diagnostico e di trattamento utili al fine di garantire la qualità di vita dei pazienti affetti.

2. Definizione della diagnosi di linfedema, requisiti per il riconoscimento e “setting assistenziali”

L'O.M.S., nell'International Classification of Diseases inquadra le diverse forme di Linfedema nei corrispondenti codici del nomenclatore (457.0: linfedema postmastectomia, 457.1: altri linfedemi e 457.2: linfangite).

Il linfedema primario e secondario presenta delle caratteristiche anamnestiche, cliniche ed obiettive ben specifiche, difficilmente confondibili; tuttavia in alcuni casi è possibile incorrere nell'errore diagnostico; come nelle forme miste di flebolinfedema in cui la linfostasi si associa ad importante patologia venosa, nelle forme associate a Lipedema (12, 16, 17, 18, 19, 20, 21) e nelle forme di edema iatrogeno da farmaci, da incongruo uso di protesi od ortesi.

Si raccomanda, pertanto, che, sia le forme primarie che secondarie di Linfedema vengano riconosciute sulla base degli aspetti clinici associati all'esame linfoscintigrafico (gold-standard diagnostico secondo le linee guida internazionali) effettuato e certificato da uno specialista di riconosciuta esperienza che comprovi il difetto di progressione e della capacità di trasporto del sistema linfatico della regione anatomica interessata (22,23,24,25,26,27,28). Si consiglia, inoltre, che per le forme primarie si proceda all'effettuazione di un test genetico, come ulteriore dato testimoniale. Per realizzare una reale “prevenzione primaria”, è auspicabile che nelle forme primarie la linfoscintigrafia, venga eseguita dai consanguinei del paziente.



Nelle forme secondarie sub-cliniche (linfadenectomia alla radice dell'arto con possibilità di sviluppo della malattia) è ugualmente raccomandata l'esecuzione dell'esame da parte del paziente a scopo preventivo.

E' opportuno, inoltre, che, in tutti i casi in cui è necessario procedere ad una diagnosi differenziale tra patologia linfedematosa e venosa (es.trombosi venosa versus patologia linfedematosa), si proceda ad un ecodoppler che risulterà dirimente.

Per poter essere riconosciuto "affetto" dalla patologia in esame il paziente deve rispondere ai due requisiti sopra esposti: criterio clinico ed esame linfoscintigrafico.

Quando il linfedema primario sarà incluso tra le malattie rare, se la formulazione della diagnosi sull'assistito richiederà lo studio degli aspetti genetici legati alla malattia (29,30,31,32), il test potrà essere eseguito in esenzione dal pagamento del ticket mediante il codice R99; importante è, altresì, il ruolo del medico di famiglia che può indirizzare il paziente presso lo specialista operante in un centro di riferimento per una adeguata presa in carico.

Per quanto esposto in premessa, il linfedema necessita di una assistenza appropriata e personalizzata, che dovrà essere erogata, a seconda della forma e del quadro clinico, nelle varie tipologie di "setting assistenziali".

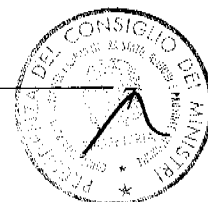
Dal punto di vista riabilitativo, nei casi clinici più evoluti, in cui si instaurano livelli elevati di compromissione funzionale, il Linfedema può essere assimilato e trattato alla stessa stregua delle altre patologie cronico/degenerative e progressive, anche in considerazione dei possibili (ed in alcuni casi frequenti e ripetuti) episodi di superinfezione acuta che spesso portano, in maniera del tutto inappropriata, al ricovero del paziente in reparti "per acuti", con prolungati periodi di assenza dalle proprie occupazioni lavorative e relazionali.

Si raccomanda, al momento della riacutizzazione clinica della patologia, che corrisponde all'incremento della disabilità, il ricovero in ambiente di degenza o day hospital riabilitativo per la realizzazione del necessario progetto riabilitativo. Ciò, peraltro, risponde a quanto contenuto nel documento del Ministero della salute del febbraio 2013, relativo alla 'Metodologia per la definizione dei criteri/parametri di appropriatezza ed efficienza dei ricoveri di riabilitazione ospedaliera' (15).

Il monitoraggio clinico h24 o la sorveglianza multidisciplinare possono rendersi necessari nei casi più complessi, cioè quelli in cui è richiesto un controllo costante della funzionalità renale, cardiaca ed epatica o la possibilità di intervenire sulla eventuale disabilità coinvolgente strutture anatomiche semplici e complesse nei territori interessati con conseguenti compromissioni motorie e sensitive (soprattutto propriocettive e dolorifiche).

In fase subacuta, in funzione dello stadio clinico e della eventuale storia di linfangiti ricorrenti, è raccomandato il trattamento periodico intensivo in regime di day hospital riabilitativo o estensivo in regime non residenziale, ambulatoriale o con pacchetti ambulatoriali riabilitativi (PAR).

Per il controllo della patologia cronica è fondamentale il monitoraggio costante, clinico e strumentale, del paziente. E' auspicabile, pertanto, almeno un controllo clinico-strumentale annuale e, in caso di complicità dermatolinfangioadenitica o linfangitica o erisipeloide la possibilità di visita specialistica in urgenza, possibilmente presso la struttura che segue nel tempo il paziente.



3. Centri di riferimento e loro caratteristiche

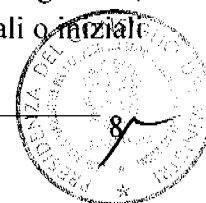
Il modello di rete attualmente più accreditato a livello internazionale per garantire percorsi terapeutico/assistenziali appropriati ed in grado di coniugare efficienza, efficacia e sicurezza, è quello definito Hub and Spoke ovvero l'identificazione, a livello regionale di Centri di riferimento di I (Spoke) e II livello (Hub), che, nel caso del linfedema, a seconda degli stadi clinici della malattia, sono in grado di prendere in carico il paziente nelle varie fasi della malattia.

I centri Hub and Spoke saranno, ovviamente, collegati in rete con le strutture territoriali (centri di riabilitazione domiciliare e ambulatoriale, strutture laboratoristiche) nonché in stretta connessione con le relative Breast Unit.

Si raccomanda che la rete abbia la seguente connotazione:

- Almeno un Centro HUB regionale, ovvero Centro di riferimento, da identificare, in accordo a quanto previsto dal DM 70/2015, all'interno dei presidi ospedalieri di II Livello, strutture cioè con bacino di utenza compreso tra 600.000 e 1.200.000 abitanti. A questo Centro afferiscono pazienti da ricoverare in DH o in degenza riabilitativa, provenienti da domicilio su segnalazione del medico di medicina generale o dello specialista, con stadi clinici avanzati della patologia (III-IV stadio), con o senza complicanze in atto, al primo inquadramento nosologico o con gravità tale da richiedere specifica competenza. Le Regioni che non abbiano un bacino di utenza tale per cui sia ipotizzabile l'organizzazione di un centro di riferimento di II livello, dovranno consorziarsi con i centri Hub di regioni limitrofe.
- Almeno due Centri Spoke regionali, laddove possibile, da identificare, in accordo a quanto previsto dal DM 70/2015, all'interno dei presidi ospedalieri di I Livello, strutture, cioè, con bacino di utenza compreso tra i 150.000 e i 300.000 abitanti ed in grado di ricoverare i casi di riacutizzazioni cliniche e di complicanze infettive e/o ulcerative acute o di complicanze non gestibili in ambito ambulatoriale.
- Centri di riabilitazione domiciliare e ambulatoriale, cioè ambulatori organizzati con PAR (Pacchetti Riabilitativi Ambulatoriali) con funzioni di gestione nel tempo dei singoli casi, informazione capillare, educazione e prevenzione primaria e secondaria. Tali strutture dovranno garantire, ad ogni seduta, l'erogazione di prestazioni quali: drenaggio linfatico, bendaggio multistrato anelastico, kinesiterapia specifica, esercizi propriocettivi, mobilizzazioni articolari, trazioni cutanee ed ultrasuoni/onde d'urto radiali per il trattamento della fibrosi.

Le istituzioni regionali, così come definito dal DM 70/2015, devono impegnarsi a promuovere la costituzione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) ben definiti per il trattamento del linfedema e delle patologie correlate al sistema linfatico. In particolare, i PDTA devono comprendere tutti gli aspetti della prevenzione primaria, della diagnosi precoce e dell'eventuale presa in carico terapeutica. La costituzione, a livello regionale, di reti integrate tra centri di riferimento per la patologia linfodematosi, strutture specialistiche ospedaliere, ambulatori territoriali, laboratori diagnostici, permetterà non solo di trattare in maniera appropriata la malattia, ma di intercettare potenziali



forme di linfedema primario e/o secondario da indirizzare ai Centri di riferimento per l'avvio o il completamento delle procedure diagnostico-terapeutiche.

Nell'ottica di una appropriata gestione del paziente con patologia linfedematosa, appaiono fondamentali anche i seguenti aspetti:

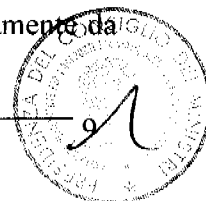
- riconosciuta esperienza clinica degli operatori sanitari componenti l'équipe (medici, fisioterapisti e infermieri);
- possibilità di eseguire direttamente o con strutture collegate tutti gli accertamenti diagnostici necessari alla definizione del quadro clinico (linfoscintigrafia, ecografia ad alta risoluzione, TC);
- possibilità di esecuzione, diretta o tramite convenzione con laboratorio di genetica, del test genetico per le forme primarie, anche tramite accordi inter-regionali;
- formazione continua degli operatori sanitari, per mantenere ed ampliare nel tempo la conoscenza e la competenza su tutti gli aspetti clinico/diagnostici della patologia linfedematosa. L'attività formativa dovrà coinvolgere i professionisti a qualsiasi livello della rete (Hub, Spoke, ambulatori territoriali); sarebbe utile che i centri Hub, in funzione della competenza ed esperienza dei propri professionisti, e con l'appoggio delle società scientifiche (CIF: Collegio italiano di Flebologia, SIFL: Società italiana di Flebolinfologia, ESL: European Society of Lymphology, ITALF: Italian Lymphoedema Framework), si facciano carico di svolgere attività formativa per tutti gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento della patologia linfedematosa, compresi i Medici di medicina generale, secondo protocolli standardizzati e sotto l'egida di società scientifiche del settore. I corsi di formazione dovranno comprendere insegnamenti teorico-pratici sui principali aspetti dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali specifici, con particolare riguardo a:
 1. Diagnosi differenziale sull'etiologia dell'edema
 2. Principi di trattamento riabilitativo con cenni sul trattamento chirurgico e farmacologico
 3. Prevenzione primaria e secondaria
 4. Gestione della patologia nel cronico
 5. Care giver
 6. Self-care

Inoltre è necessario che venga attuata una corretta e completa informazione ai pazienti, anche attraverso l'utilizzo di mezzi di diffusione quali opuscoli divulgativi, da fornire agli ambulatori territoriali, alle farmacie, ai medici di medicina generale.

4. Garanzie all'accesso alle cure in funzione degli stadi clinici

Per l'individuazione dei livelli assistenziali appropriati, sarà utile seguire la suddivisione in 4 stadi della Società Internazionale di Linfologia (riportato nell'allegato tecnico).

La letteratura internazionale, le linee guida mondiali e le linee guida nazionali, riconoscono 'non valide' dal punto di vista terapeutico le monoterapie (solo drenaggio linfatico manuale, solo pressoterapia sequenziale, solo ginnastica isotonica, solo bendaggio); sono, pertanto, assolutamente da

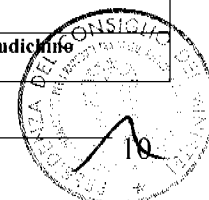


evitare i protocolli terapeutici che prevedano monoterapia.

Il trattamento fisico decongestivo del linfedema deve, infatti, potersi avvalere di tecniche di drenaggio manuali e strumentali consequenzialmente eseguite sul paziente in funzione del caso clinico (drenaggio linfatico manuale, pressoterapia sequenziale, chinesiterapia, bendaggio multistrato, ginnastica isotonica, tonificazione muscolare, mobilizzazione e sbrigliamento articolare, ultrasuoni su fibrosi etc.).

In funzione di quanto detto e delle caratteristiche del Linfedema che, ai fini della presa in carico deve essere considerato, come tutte le patologie croniche, ingravescenti e degenerative soggetto a riacutizzazioni cliniche (15), i trattamenti possono essere erogati nei seguenti regimi assistenziali si riconoscono i seguenti regimi assistenziali:

SETTING ASSISTENZIALI		Criteri di inclusione	Paziente riabilitativo 'semplice' Necessità di un programma di trattamento prestabilito declinabile in codici ambulatoriali secondo i criteri dei LEA, senza esigenze di coordinamento o simultaneità di intervento di più operatori
	Ambulatorio Semplice		
		Criteri di esclusione	Instabilità clinica con necessità di monitoraggio o intervento assistenziale prolungato nell'arco della giornata Problematiche e rischi legati alla trasportabilità Fragilità sociale
		Criteri di inclusione	Paziente riabilitativo complesso Necessità di un programma di trattamento flessibile, variabile nel tempo; necessità di interfacciare tra loro figure professionali diverse Intensità delle cure finalizzate al raggiungimento di un obiettivo
	PAR		
		Criteri di esclusione	Comorbidità che pregiudichino l'intensità delle cure Instabilità clinica con necessità di monitoraggio o intervento assistenziale prolungato nell'arco della giornata Problematiche e rischi legati alla trasportabilità Fragilità sociale
		Criteri di inclusione	Paziente riabilitativo complesso Necessità di un programma di trattamento flessibile, variabile nel tempo; necessità di interfacciare tra loro figure professionali diverse Necessità di usufruire di requisiti strutturali (posto letto diurno) atti a consentire lo svolgimento di cure riabilitative intensive, finalizzate al raggiungimento di un obiettivo, senza pregiudizio per la salute, ovvero sia laddove siano necessari interventi osservazionali, assistenziali o di monitoraggio prolungati
	DH Riabilitativo		
			Comorbidità non stabilizzate che pregiudichino l'intensità delle cure



		Criteri di esclusione	Instabilità clinica con necessità di monitoraggio o intervento assistenziale sulle 24 ore
			Problematiche e rischi legati alla trasportabilità
			Fragilità sociale
		Criteri di inclusione	Comorbidità non stabilizzate che pregiudichino l'intensità delle cure
	Degenza Riabilitativa		Instabilità clinica con necessità di monitoraggio o intervento assistenziale sulle 24 ore
			Problematiche e rischi legati alla trasportabilità
	Fragilità sociale		

5. Trattamento della patologia linfedematosa

5.1 Indumenti elastici ed altri presidi necessari al completamento del progetto riabilitativo e modalità di erogazione

5.1.1 Indumenti elastici

Per il mantenimento ed il consolidamento dei risultati la letteratura internazionale e le linee guida nazionali ed internazionali suggeriscono che è indispensabile l'utilizzo dell'indumento elastico definitivo, di tipo standard o su misura, a seconda dei casi clinici ed a discrezione dello specialista che prende in carico il paziente.

Gli indumenti elastici devono rispettare le seguenti caratteristiche:

- trama piatta;
- tessitura con filati di maglia e di trama
- materiali di qualità attraverso l'utilizzo di filati di trama con dei minimi di dtex- da utilizzare in base alle diverse classi di compressione;
- uniformità e decrescenza di compressione dalla porzione acrale a quella prossimale dell'arto;
- nessuna interruzione nella maglia;
- dichiarazione della classe di compressione espressa in mmHg (millimetri di mercurio) alla caviglia o al polso;
- bi-estensibilità dell'elastomero e adattabilità alla forma dell'arto;
- tallone lavorato a maglia;
- traspirabilità del tessuto;
- garanzia di durata dell'elastocompressione per non meno di sei mesi dal primo utilizzo;

Sono previste quattro classi di compressione:

1° classe	18 - 21	mmHg	leggera
2° classe	23 - 32	mmHg	moderata

3° classe	34 - 46	mmHg	forte
4° classe	> 49	mmHg	molto forte

Si raccomanda l'uso di 2 mezzi di compressione e contenzione elastica l'anno per i pazienti adulti, di 4 mezzi l'anno per i pazienti in età evolutiva.

5.1.2 Attrezzature per terapie domiciliari:

Per il mantenimento dei risultati ottenuti con il ciclo intensivo di terapia è fondamentale, previa adeguata preparazione del paziente, un mantenimento terapeutico domiciliare sotto forma di esercizio fisico programmato e personalizzato, abbinato all'utilizzo di pressoterapia sequenziale, secondo la prescrizione dei tempi e delle intensità proposte dallo specialista che segue il caso.

5.2 Terapia Chirurgica

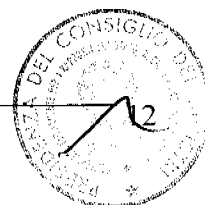
E' dimostrato che il trattamento chirurgico rappresenta non la scelta di elezione, quanto una delle opzioni per evitare la progressione della malattia dal II al III stadio e le conseguenti alterazioni anatomico-istopatologiche, morfologiche, funzionali e cliniche, gradualmente sempre più irreversibili e invalidanti.

In tal senso è opportuno sottolineare che la terapia chirurgica del linfedema deve essere considerata non come una soluzione alternativa al fallimento dei trattamenti non chirurgici, ma come una utile integrazione degli stessi, nell'ottica di un approccio terapeutico combinato al malato affetto da linfedema, che deve essere multimodale, medico-fisico-riabilitativo e, ove necessario, anche chirurgico, per il conseguimento dei risultati più stabili e duraturi, volti ad un efficace controllo della malattia nell'arco della vita e al raggiungimento e mantenimento di una soddisfacente qualità di vita in ambito familiare, lavorativo e sociale.

Il trattamento chirurgico deve innanzitutto mirare, nel paziente affetto da linfedema, al recupero più efficace e duraturo possibile, della funzione di drenaggio del circolo linfatico e, conseguentemente, al ripristino, quanto meno parziale, ma clinicamente significativo, del flusso della linfa, nella sede in cui è stato rilevato un ostacolo meccanico di diversa natura, a seconda della tipologia della malattia (linfedemi primari e secondari).

Gli interventi di microchirurgia linfatica e super microchirurgia linfatica, con particolare riferimento a quelli di "Anastomosi multiple dirette linfatico-venose" rappresentano la migliore opzione in tal senso, fatte salve le indicazioni e le possibili soluzioni tecniche microchirurgiche alternative, individuabili da caso a caso.

E' inoltre ampiamente dimostrato da significativi studi di "follow-up" che i risultati migliori con la microchirurgia linfatica si ottengono negli stadi più precoci della patologia linfostatica (I e II stadio).



Nei casi in cui lo stadio della malattia risulti molto avanzato (elefantiasi propriamente detta), possono di volta in volta essere presi in considerazione anche interventi chirurgici di tipo exeretico-riduttivo, di significato complementare sintomatico e, talora, soprattutto nel c.d. "grosso braccio inveterato post-mastectomia, con abbondante componente tissutale adiposa", la rimozione delle sacche di tessuto grasso fibro-sclerotico sovrabbondante mediante il ricorso a tecniche di liposuzione.

Nei casi di più raro riscontro, ma anche maggiormente complessi, di patologia linfostatica da reflusso gravitazionale linfatico e/o chiloso, coinvolgenti oltre agli arti, soprattutto inferiori, anche i genitali esterni, la cavità addominale (con l'intestino) e, talora, anche la toracica, l'approccio terapeutico sempre combinato, medico- dietetico, fisico-riabilitativo e chirurgico, richiede specifiche competenze pluri-ed ultraspecialistiche.

La terapia chirurgica del linfedema deve naturalmente essere effettuata in Centri di riconosciuta e provata esperienza dotata delle tecnologie e del personale più idonei.

5.3 Terapia farmacologica.

Il linfedema, in assenza di complicazioni acute, rappresenta uno stato di 'flogosi cronica sterile. E' opportuno che il paziente, soprattutto con positività anamnestica per linfangiti o episodi di erisipela, pratici (almeno nella stagione estiva), se non sussistono controindicazioni, la terapia penicillinica ritardo a scopo preventivo, tenuto conto che ogni nuovo episodio linfangitico aggrava lo stato anatomo-patologico locale e conseguentemente clinico.

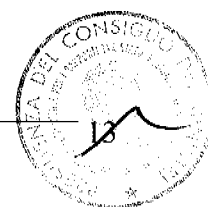
Nei casi di complicità acuta è fondamentale una terapia antibiotica ad ampio spettro ed a pieno dosaggio, abbinata, se necessario a giudizio clinico, a terapia cortisonica.

Tra i principi farmacologici, naturali o di sintesi, è auspicabile l'impiego di benzopironi (alfa e gamma) per gli effetti di riduzione della permeabilità capillare, attivazione macrofagica e pro-linfocinetica. Utili anche i principi attivi ad attività proteolitica e di regolazione delle funzioni della matrice interstiziale.

6. Assistenza scolastica e legge 104.

Per la regolamentazione di questi due aspetti specifici si fa riferimento alle stesse norme previste per le altre patologie croniche che comportino disabilità (insegnante di sostegno nell'infanzia - forme primarie), benefici della legge 104 per i familiari nel caso di riconoscimento di invalidità o handicap grave.

7. Criteri di valutazione della disabilità



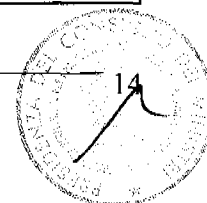
La disabilità da linfedema è complessa in quanto coinvolge spesso aspetti della vita somatica, psicologica, sessuale, relazionale e sociale; per questi motivi si ritiene che la descrizione del singolo caso clinico, sia primario che secondario, debba essere effettuata come auspicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, mediante l'utilizzo dell'International Classification of Functioning (ICF - Vedi allegato) che appare completa, oltre che universalmente riconosciuta dalla Comunità scientifica, piuttosto che dalle comuni scale della disabilità (Barthel, FIM etc.).

8. Criteri di valutazione del trattamento

Le Regioni devono impegnarsi ad attivare strumenti di valutazione e monitoraggio della gestione dei pazienti con linfedema tramite appropriati indicatori (N pazienti arruolati/ N pazienti complessivi; efficacia etc.); tra questi:

- Esame clinico con rilevazione delle misure dell'arto in comparazione con il controlaterale e rapportate al peso corporeo.
- Esami strumentali (Ecografia ad alta risoluzione dei tessuti molli, Cirtometria, Tonometria, facoltativa, ma auspicabile).
- Verifica della disabilità (Classificazione ICF dominio D)

SCHEDA INDICATORE COMPLESSITA' CLINICA			
Nome dell'indicatore	Numero di pazienti presi in carico in regime di Day Hospital	Ambito	Medicina Riabilitativa
Dimensione	Processo	Area	Volumi/Beneficio
Aggiornamento dati	Settimanale/Mensile/annuale	Fonti	Cartelle cliniche
Formula matematica	N. pazienti ricoverati in DH/N. totale pazienti con Linfedema visitati		
Standard atteso	> 60%		
Riferimenti normativi			
Bibliografia	'Nonostante la letteratura scientifica non fornisca evidenze di una correlazione significativa tra i volumi di attività e qualità delle procedure sopra indicate, si ipotizza che tale correlazione possa costituire un requisito qualificante un Centro di Eccellenza'		



Descrizione dell'indicatore L'indicatore misura il N. di pazienti con quadro clinico 'pesante' che afferiscono al Centro
Significato dell'indicatore L'indicatore valuta le capacità del centro di gestire pazienti complessi.

SCHEDA INDICATORE ESITI			
Nome dell'indicatore	N. Pazienti presi in carico	Ambito	Medicina Riabilitativa
Dimensione	Esito	Area	Volumi/Beneficio
Aggiornamento Dati	Settimanale/mensile/annuale	Fonti	Cartelle cliniche
Formula Matematica	N. pazienti con Linfedema che presentano un miglioramento dei parametri clinici valutati (ROM, Barthel, Volumetria)/N. totale di pazienti con Linfedema		
Linfoscintigrafia	N. Pazienti migliorati/N. trattati	Fonti	Cartelle cliniche
Standard atteso	≥ 90%		
Riferimenti Normativi			
Descrizione dell'indicatore			
L'indicatore misura il N. pazienti migliorati con il trattamento ricevuto			
Significato dell'indicatore			
L'indicatore valuta gli esiti del trattamento erogato e la correttezza delle procedure			

9. Associazioni di volontariato.

E' auspicabile che vengano incentivate sul territorio le attività di assistenza svolte da Associazioni di volontariato, in sinergia ed in collaborazione con l'azione dei presidi pubblici o privati convenzionati.

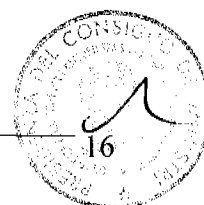
Quanto sopra nel tentativo di giungere ad una razionalizzazione delle risorse pubbliche disponibili con reale beneficio dei pazienti e controllo dell'evoluzione della malattia nel tempo, oltre che fornire degli 'indirizzi' alle tante realtà che quotidianamente operano sul territorio, spesso in condizioni non estremamente favorevoli, nei confronti di tali patologie.

10. Conclusioni

L'adesione agli indirizzi operativi descritti nel documento, sia per quanto attiene alla necessità di attivare la prevenzione primaria e secondaria sia riguardo ad un corretto inquadramento clinico/assistenziale permettono di migliorare la qualità e la sicurezza dei pazienti affetti da Linfedema.



con una sensibile riduzione dei costi sanitari complessivi.



Allegato

Stadiazione dei linfedemi

La stadiazione dei linfedemi, effettuata sulla base della gravità della compromissione anatomica è suddivisa in 4 stadi; comprende sia i linfedemi primari che quelli secondari, i linfedemi già clinicamente manifesti e quelli subclinici, nei quali adeguate indagini diagnostiche consentono di individuare precocemente una iniziale alterazione circolatoria linfatica, e l'evoluzione clinica della malattia, prescindendo dalla natura del linfedema. Tale stadiazione prende in considerazione criteri clinici e diagnostico-strumentali quali: l'entità dell'edema, l'andamento clinico della malattia durante l'arco della giornata e con il variare del decubito, il numero e l'entità delle complicanze linfangitiche, la consistenza dell'edema e le alterazioni cutanee correlate alla malattia. Lo stadio I, che comprende gli individui già sottoposti ad interventi chirurgici a rischio per la comparsa di stasi linfatica nell'arto omolaterale alla patologia primaria (ad esempio, l'arto superiore omolaterale alla sede del trattamento chirurgico e/o radioterapico di un carcinoma mammario), nel quale il linfedema non è ancora clinicamente evidente, ma la linfoscintigrafia dimostra un rallentamento della circolazione linfatica, con iniziale dermal back flow.

E' possibile, inoltre, valutare la gravità del quadro clinico sulla base della differenza volumetrica tra gli arti, definendola minima (<20% di aumento di volume), moderata (aumento dal 20 al 40%) e grave (> 40 % di aumento).

Utile, infine, la valutazione delle conseguenze funzionali sul paziente con la considerazione che siano coinvolte dalla patologia una grande articolazione dell'arto, due, o tutte e tre le grandi articolazioni.

Raccomandazione:

Stadio 1: Assenza di edema in presenza di alterazioni delle vie linfatiche (mastectomizzata con linfadenectomia ascellare con arti coincidenti in quanto a volume e consistenza)..

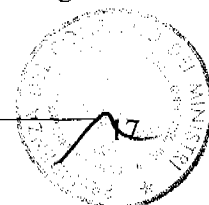
Stadio 2: Edema persistente che regredisce solo in parte con la posizione declive ed il riposo notturno.

Stadio 3: Elefantiasi non complicata (arto a colonna).

Stadio 4: Elefantiasi complicata (linfangite, micosi, verrucosi linfostatica, ulcere) Grado C

Valutazione funzionale

In funzione della disabilità complessiva presentata dal paziente affetto da linfedemi degli arti (in particolare le voci dell'I.C.F. relative alle sfere psichica, sessuale, sociale etc.) è possibile distinguere i seguenti gradi di impegno funzionale:



Scala di disabilità basata sulla valutazione dei qualificatori del dominio D dell'ICF (International Classification of Functioning)

GRADO	DEFINIZIONE	DESCRIZIONE
0	Assenza di disabilità	Il malato presenta valori di qualificatori non superiori ad 1
1	Disabilità lieve	Il malato presenta il valore di almeno un qualificatore pari a 2
2	Disabilità moderata	Il malato presenta il valore di almeno due qualificatori pari a 2
3	Disabilità grave	Il malato presenta il valore di almeno due qualificatori pari a 2 ed almeno uno superiore a 2
4	Disabilità completa	Il malato presenta almeno due qualificatori pari a due ed almeno 2 qualificatori superiori a 2

Valutazione strumentale

La linfoscintigrafia è l'esame di prima scelta per la definizione diagnostica dell'edema, per confermarne la natura linfostatica, per l'individuazione della causa (da ostacolo o da reflusso), per valutare l'estensione della malattia (dermal back flow), la compromissione maggiore o minore del circolo linfatico profondo rispetto a quello superficiale, il drenaggio attraverso le stazioni linfonodali. Utile, pertanto, lo studio della circolazione linfatica sia superficiale che profonda, mediante l'opportuna iniezione del tracciante nelle sedi specifiche di drenaggio dei due sistemi. L'esame è minimamente invasivo, facilmente ripetibile, eseguibile anche in età neonatale. Consente, infine, di individuare lo stadio I della linfostasi, ancora clinicamente non manifesta, svolgendo così un ruolo fondamentale nella prevenzione del linfedema, sia primario che secondario. Utile, infine, lo studio nel follow-up dei diversi metodi terapeutici del linfedema (22,23,24,25,26,27,28,51,52).

La linfografia rappresenta un'indagine indispensabile per lo studio delle complesse patologie congenite o acquisite dei vasi chiliferi, della cisterna chyli e del dotto toracico. Viene più modernamente eseguita in sala operatoria, in anestesia locale e con preparazione dei vasi linfatici mediante tecnica microchirurgica.

L'ecografia, la TC e la RM rappresentano strumenti diagnostici utili per la definizione delle complesse sindromi in cui si associano quadri di angiodisplasia e linfedema, oltre che per lo studio della eventuale natura organica ostruttiva del linfedema secondario a malattia tumorale. In particolare, per i linfedemi degli arti, l'ecografia ad alta risoluzione (sonde lineari da 10-14 MHz) evidenzia l'incremento degli spessori sopra e sottofasciali basali e la riduzione degli stessi dopo trattamento. Evidenzia altresì il grado di compressibilità tissutale e le caratteristiche ecogeniche diverse a seconda della prevalente componente idrica o fibrotica tissutale. Utile, a questo proposito, ai fini del monitoraggio del trattamento ed ai fini prognostici. Un ulteriore apporto della metodica è rappresentato dalla possibilità di individuare gli spessori muscolari sottofasciali consentendo di mirare l'intervento

terapeutico atto ad ottimizzare il trofismo muscolare stesso.

La linfangio-RM, in particolare, eseguita con la metodica di sottrazione 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.

Indispensabile è lo studio della circolazione venosa mediante eco-color-doppler (indagine costantemente impiegata nella valutazione strumentale di un arto edematoso), fleboscintigrafia e flebografia (se necessarie sulla base dell'esame eco-doppler).

Anche lo studio della circolazione arteriosa può rendersi indispensabile nei quadri di panangiodisplasia con associato linfedema. In questi casi, oltre all'esame eco-color-doppler, può essere utile lo studio arteriografico digitale.

La linfografia indiretta, la microlinfografia fluoresceinica, il test linfocromico di Houdack - Mc Master, la misurazione del flusso e delle pressioni linfatiche e il laser-doppler possono fornire utili informazioni sulle condizioni anatomiche e funzionali, oltre che della microcircolazione sanguigna (laser-doppler), anche dei linfatici iniziali e dei collettori linfatici, ma la loro utilità clinica è limitata.

Genetica

Esistono linfedemi primari e linfedemi secondari. Ad oggi nessuno può dire che tutti i linfedemi primari siano di origine genetica. Di genetici conosciamo le forme familiari (VEGFR3 e FOXC2) ed alcuni casi in cui queste due mutazioni genetiche sono presenti anche in casi clinici 'sporadici'. Ma questo non significa che altre cause, diverse dalla mutazione geneticamente trasmessa dai genitori (cosiddetta mendeliana), possano indurre alterazioni della sequenza proteica sul DNA di un embrione anche per cause diverse (come radiazioni, azione di farmaci - es: i focomelici da talidomide - e magari tante altre cause o concause). I geni maggiormente studiati sono:

1. VEGFR3 FAMILIARE O SPORADICO
2. FOXC2 FAMILIARE O SPORADICO
3. HGF FATTORE DI CRESCITA
4. MET RECETTORE DEL FATTORE DI CRESCITA
5. GATA2: Linfedema associato a leucemia in età infantile ed adolescenziale.
6. FABP4 RESPONSABILE DELLE FORME MISTE CON LIPEDEMA FAT ACID BANDING PROTEIN4 (CATTURA LIPO-PROTEINE)
7. GJC2 RESPONSABILE DEL LINFEDEMA SECONDARIO IN MASTECTOMIZZATE SE MUTATO NELLA FORMA ETEROZIGOSI, DEL LINFEDEMA PRIMARIO SE MUTATO IN OMOZIGOSI (FERREL) (29,30,31,32).

Lo studio genetico deve essere indirizzato, a seconda dei quadri clinici, verso lo studio delle mutazioni di VEGF3 (S. di Meige), FOXC2 (Linfedema Distichiasi), GJC2, HGF, MET, GATA2 (S. di Emberger: Linfedema Leucemia infantile o giovanile).

Quanto alla definizione di malattia autosomica dominante a 'penetranza incompleta' il concetto si sta modificando. A penetranza incompleta significa che alcuni soggetti della stessa famiglia possono essere portatori della mutazione genetica ma nel contempo non sviluppare la malattia (portatori sani).

In realtà in alcuni nuclei familiari si è iniziato ad osservare che studiando con esame linfoscintigrafico gli arti dei soggetti 'mutati' apparentemente sani è possibile osservare dei deficit di vario ordine e grado del trasporto linfatico loco-regionale, pur in assenza di edema. Sono i cosiddetti casi 'sub-clinici'; lo stadio 1 della Classificazione internazionale. Ma questo significa che la mutazione ha determinato degli errori di sviluppo di vario grado che potrebbero scatenare l'evidenza clinica dell'insufficienza di trasporto linfatico conclamata in qualsiasi momento della vita. Se ne deduce che non si può più parlare della malattia come di una patologia genetica a penetranza incompleta ma ad 'espressività variabile'; concetto completamente diverso che significa esattamente che ogni soggetto con quella mutazione ha dei deficit di sviluppo di vario grado (quindi non è da considerare sano) che non è detto che 'slatentizzi' il problema per il resto della vita, così come, viceversa, potrebbe presentarlo in qualsiasi momento. In questo modo l'approccio del monitoraggio clinico verso i 'mutati apparentemente sani' cambia totalmente focalizzando l'attenzione su una reale prevenzione primaria.

Esame bioptico

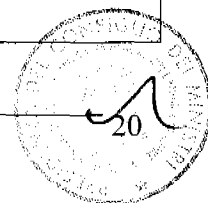
In presenza di linfedema periferico di lunga durata, si dovrebbe prestare la massima cautela prima di asportare linfonodi regionali ingrossati, dal momento che raramente le informazioni istologiche che se ne ricavano sono effettivamente utili, mentre tali manovre potrebbero aggravare significativamente l'edema periferico. La biopsia con ago aspirato e successivo esame citologico condotto da un patologo esperto offre una valida alternativa nel caso di sospetta neoplasia maligna.

Indagini immunoistochimiche

Sono stati recentemente realizzati interessanti studi di immunoistochimica su materiale bioptico linfatico-linfonodale prelevato durante gli interventi di microchirurgia linfatica e sulla matrice interstiziale. Da tali studi sono scaturite importanti informazioni sugli aspetti fisiopatologici del linfedema e, in particolare, sono state individuate e classificate le alterazioni della parete dei collettori linfatici e dei linfonodi che compaiono ed evolvono progressivamente e parallelamente con il peggioramento del quadro linfedematoso e, più specificamente, in proporzione all'aumentare della durata del linfedema. Pertanto, proprio sulla base di queste osservazioni si conferma come sia indispensabile, per un adeguato trattamento della malattia, realizzare un valido drenaggio linfatico ove mancante od ostruito quanto più precocemente possibile, al fine di ottenere risultati positivi e duraturi nel tempo, grazie proprio alla conservata azione della pompa linfatica autonoma correlata alla presenza delle fibrocellule muscolari lisce normalmente presenti nei precollettori e nei collettori linfatici, oltre che nella capsula linfonodale, ma che progressivamente si perdono e vengono sostituiti da tessuto fibrosclerotico adinamico con il perdurare della malattia.

Raccomandazione:

Il primo livello diagnostico è rappresentato dalla linfoscintigrafia, dall'ecografia ad alta risoluzione e dall'ecocolordoppler; il secondo livello, dall'ecografia, TC, RM, linfografia; il terzo livello, flebografia, arteriografia, genetica, biopsia. Grado A.



Trattamento

La terapia del linfedema viene suddivisa in trattamenti fisico/riabilitativi, farmacologici e chirurgici.

Trattamenti fisico/riabilitativi

A) Fisioterapia

Terapia fisica combinata (Combined Physical Therapy – CPT).

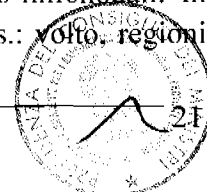
Questa metodica consta generalmente di un programma di trattamento in due fasi: la prima fase prevede la cura della pelle, linfodrenaggio manuale, una serie di esercizi di ginnastica ed elastocompressione normalmente applicata con bendaggi multistrato. La seconda fase, che va iniziata non appena completata la fase 1, con l'obiettivo di mantenere ed ottimizzare i risultati ottenuti nella fase 1, comprende la cura della pelle, la terapia compressiva per mezzo di tutore (calza o bracciale) a basso grado di elasticità (in genere 'a maglia piatta'), la ginnastica per il recupero funzionale del o degli arti e ripetute sedute di linfodrenaggio manuale a seconda dei singoli casi. Condizioni essenziali per la riuscita del protocollo fisico combinato sono la disponibilità di personale medico, infermieristico e di fisioterapisti adeguatamente formati. La terapia compressiva, se non applicata adeguatamente, può essere inutile ed anche dannosa. Per la cura a lungo termine, è indispensabile che vengano prescritti tutori per l'elastocompressione (se necessario, anche realizzati su misura) per il mantenimento dei risultati ottenuti dopo CPT.

Pressoterapia

La pressoterapia, a pressione uniforme peristaltico-sequenziale, solitamente consiste in un programma di 3 fasi: trattamento delle stazioni linfonodali prossimali dell'arto, per la preparazione delle stesse e per evitarne l'ingorgo (possibile causa di fibrosi reattiva); terapia compressiva a pressioni adeguate a seconda dello stadio clinico della malattia; applicazione di un tutore elastico (calza, bracciale o bendaggio multistrato); indicazioni parziali o controindicazioni: insufficienza cardiaca – ipertensione arteriosa (incrementi volemici importanti in tempi brevi). Oggi la metodica viene riservata ai soggetti suscettibili prevalentemente di terapia fisica passiva (postoperatori, allettati, pazienti con gravi lesioni inabilitanti ortopediche e/o neurologiche).

Linfodrenaggio manuale

Viene eseguito per lo più seguendo le metodiche classiche delle scuole tedesca e belga. A seconda dei casi le diverse tecniche di linfodrenaggio manuale possono essere combinate. Non deve essere praticato in modo eccessivamente vigoroso per evitare possibili danni alle strutture linfatico-linfonodali. In alcune regioni corporee rappresenta l'unico presidio terapeutico fisico applicabile (es.: volto, regioni



genitali). Oggi esiste un medical device operatore-dipendente che permette il controllo delle pressioni esercitate e della forza applicata al paziente durante i vari trattamenti mediante sistema computerizzato collegato ad un manipolo pressorio.

Bendaggio dell'arto affetto.

Effettuato con materiali fondamentalmente anelastici o ipo-elastici, avvolti attorno all'arto in assenza di trazione, in multistrato. L'esercizio fisico delle principali pompe muscolari dell'arto abbinato al bendaggio (Working-pressure) comporta un importante riassorbimento sia della quota idrica che proteica dell'edema linfatico.

Terapia farmacologica

- Benzopironi (b.):

comprendono la Cumarina e derivati (alfa-b.) e i Bioflavonoidi e derivati (gamma-b. - Diosmina, Rutina, Esperidina, Quercitina, ecc.).

L'attività degli alfa-b. consiste in:

- Incremento tono capillare
- Diminuzione della permeabilità capillare alle proteine
- Aumento numerico dei macrofagi con attivazione della loro attività proteolitica
- Stimolazione attività propulsiva del linfangione
- Inibizione della sintesi delle Prostaglandine e dei Leucotrieni

Pertanto, gli effetti sono:

- Riassorbimento del fluido interstiziale
- Graduale regressione della fibrosi favorita dalla proteolisi macrofagica
- Riduzione dello stimolo infiammatorio cronico con conseguente minori incidenza degli episodi acuti e minore tendenza alla fibrotizzazione dell'edema (11,80).

Le Cumarine naturali, da somministrare a dosaggi di 8 mg/die per 60 giorni, hanno dimostrato una efficacia terapeutica nel miglioramento della sintomatologia soggettiva, del recupero funzionale dell'arto linfedematoso, riduzione della consistenza dell'edema, potenziamento della riduzione del volume in eccesso ottenuta dopo trattamento fisico e/o microchirurgico, senza determinare alcun effetto tossico sul fegato.

Le azioni dei gamma-b. comprendono:

- Riduzione di permeabilità dell'endotelio alle macromolecole proteiche
- Riduzione della filtrazione capillare
- Aumento del tono venulare

Per cui, gli effetti sono:

- Azione stabilizzante sul connettivo interstiziale e sulla parete capillare.
- Inibizione della produzione delle prostaglandine e dei leucotrieni.

- Antibiotici:



vengono utilizzati in fase acuta (terapia per lo streptococco B-emolitico), per il trattamento delle dermato-linfangio-adeniti (DLA), e a scopo preventivo per la profilassi degli episodi di linfangite acuta (penicillina ad azione protratta); utili a questo proposito anche vaccini desensibilizzanti.

- Antimicotici:

per il trattamento delle infezioni fungine delle estremità (fluconazolo, ecc.).

- Dietilcarbamazina:

per l'eliminazione della microfilaria dal circolo sanguigno nei pazienti affetti da linfedema su base parassitaria e per i portatori sani (1,2,3).

- Diuretici:

solitamente a basso dosaggio e per brevi periodi di trattamento, in particolare nei quadri di infedema associato a flebedema o altre patologie quali cardiopatie, nefropatie, ascite, patologie dei vasi chiliferi, ecc. Non rimuovendo la componente proteica interstiziale dell'edema, non si rivelano etiologici ma esclusivamente sintomatici.

- Proteasi:

in grado di ridurre le macromolecole proteiche interstiziali a micromolecole, più facilmente riassorbibili e trasportabili dal sistema linfatico.

Dieta:

in pazienti obesi, la riduzione dell'apporto calorico, in associazione ad un idoneo programma di attività fisica, ha una sua specifica efficacia nella riduzione del volume dell'arto linfedematoso. Non è stata dimostrata la validità di un apporto limitato di liquidi. Nelle sindromi con reflusso chiloso, una dieta a basso contenuto di lipidi e con l'assunzione esclusivamente di trigliceridi a catena media (medium chain triglycerides – MCT), che vengono assorbiti attraverso il circolo portale, non andando a sovraccaricare il sistema dei vasi chiliferi, è risultata estremamente efficace, anche in età pediatrica.

Esiste una vasta gamma di principi terapeutici farmacologici. La scelta è basata sugli aspetti etiopatogenetici e fisiopatologici di ciascun tipo di linfedema.

Attualmente è in corso di studio, in attesa di verifiche finali, l'impiego di fattori di crescita endoteliale specifici per il linfedema (VEGF-C e VEGF-D) sia per le forme primarie che secondarie.

Trattamenti chirurgici

L'avvento della microchirurgia ha consentito di studiare e realizzare soluzioni terapeutiche funzionali e causali del linfedema con lo scopo di drenare il flusso linfatico o di ricostruire le vie linfatiche ove ostruite o mancanti mediante tecniche fini, riparatrici, intervenendo direttamente sulle strutture linfatiche stesse. Le tecniche microchirurgiche hanno fornito risultati positivi e duraturi nel tempo sia per il trattamento di linfedemi primari, compresi quelli in età pediatrica, che secondari ad interventi di tipo oncologico, che comportano l'exeresi linfonodale in sedi "critiche" quali l'ascella e l'inguine.



Il progresso delle apparecchiature, dello strumentario e delle tecniche ha portato ad individuare due gruppi di metodiche microchirurgiche, per la terapia chirurgica "conservativa e funzionale" del linfedema, distinte in derivate e ricostruttive. Le tecniche derivate mirano al ripristino del flusso linfatico nella sede dell'ostruzione mediante la realizzazione di un drenaggio linfo-venoso. Le tecniche più recentemente e comunemente impiegate sono le anastomosi linfatico-venose multiple, termino-terminali, con tecnica telescopica, realizzate direttamente utilizzando vene principali o collaterali delle stesse, a seconda della situazione anatomica riscontrata al momento dell'intervento, ed eseguite al 1/3 medio della superficie volare del braccio, per l'arto superiore, ed in regione inguino-crurale, per l'arto inferiore.

Le tecniche microchirurgiche ricostruttive consentono di ripristinare una continuità di flusso del circolo linfatico, superando la sede del blocco anastomizzando direttamente i vasi linfatici afferenti ed efferenti o mediante l'impianto di segmenti autologhi venosi tra i collettori a valle e a monte dell'ostacolo (34,53,57,59,66,67,82,83,84,85,86,87). La tecnica di LVLA consente di operare anche linfedemi bilaterali e non presenta il rischio di determinare un linfedema iatrogeno nella sede del prelievo, così come si potrebbe verificare, invece, con il prelievo di una struttura linfatico-linfonodale.

Le indicazioni alle varie tecniche di microchirurgia linfatica si basano sulla presenza di un valido gradiente pressorio linfatico-venoso nell'arto interessato. Nei casi in cui alla patologia linfostatica si associ un'insufficienza venosa (situazione di prevalente riscontro agli arti inferiori: varici, ipertensione venosa, incontinenza valvolare), si deve ricorrere alla correzione chirurgica della patologia venosa in contemporanea all'impiego delle metodiche derivate oppure devono essere impiegate le tecniche microchirurgiche ricostruttive.

Altre proposte terapeutiche di tipo chirurgico sono rappresentate dal "Trapianto di collettore linfatico" secondo R. Baumeister, dal 'Trapianto linfonodale', secondo C. Becker (54,60,61,62,63), e dalla tecnica di super-microchirurgica, secondo la scuola del prof. Koshima (64).

Raccomandazione:

Le tecniche chirurgiche tradizionali di tipo demolitivo-resettivo (65), che possono essere eseguite anche mediante metodica minivasiva, sono riservate ai casi in cui sia necessario asportare tessuto cutaneo e sottocutaneo sovrabbondante dopo aver ottenuto la marcata riduzione del linfedema mediante le metodiche fisiche combinate e/o microchirurgiche. Le procedure microchirurgiche sono molto vantaggiose soprattutto negli stadi più precoci della malattia, per i quali la Microchirurgia è capace di fornire, grazie al ripristino di vie di drenaggio linfatico preferenziali dell'arto colpito, risultati clinici rilevanti. L'efficacia a lungo termine delle anastomosi linfatico-venose risulta dipendere essenzialmente dal rigore della tecnica microchirurgica adottata (indispensabile è l'impiego del microscopio operatorio) e dallo stadio della patologia. **Grado B.**

Sostegno psico-sociale

Il sostegno psicosociale accompagnato da un programma di valutazione e miglioramento della qualità di vita dei malati affetti da linfedema, rappresenta una componente integrante fondamentale di qualsiasi tipo di trattamento della malattia.

Prevenzione

Le possibilità di prevenzione del linfedema secondario al trattamento di tumori maligni mediante chirurgia e/o radioterapia vengono offerte oggi, soprattutto, dalla linfoscintigrafia, che consente di studiare, preliminarmente all'intervento per la patologia tumorale, oppure subito dopo, l'assetto anatomico-funzionale del circolo linfatico dell'arto superiore omolaterale. Sarebbe così possibile individuare categorie di pazienti a rischio (basso, medio ed elevato) per la comparsa del linfedema secondario. A questi pazienti potrebbero opportunamente, così, essere applicati in prima istanza, e non tardivamente, i provvedimenti terapeutici da caso a caso ritenuti più idonei, a seconda dell'entità del danno individuato a carico del circolo linfatico. L'esame deve essere eseguito mediante iniezione di radiotracciante nelle pliche interdigitali alla radice degli arti, a livello sottocutaneo (non intradermico), onde evitare 'fughe' di tracciante e conseguentemente 'falsi positivi' dell'esame stesso.

Il protocollo di prevenzione del linfedema secondario al trattamento del carcinoma mammario realizzato dalla Società Italiana di Linfangiologia comprende criteri clinici e linfoscintigrafici sulla base dei quali sono state stabilite procedure preventive da attuare pre-, per- e post-operatoriamente, compresa la possibilità di eseguire le anastomosi microchirurgiche linfatico-venose direttamente durante la fase di dissezione linfonodale ascellare (tecnica Ly.M.P.H.A.) (92). Inoltre l'esame linfoscintigrafico eseguito in consanguigni di pazienti con linfedema primario o, in pazienti sottoposti a trattamento radicale oncologico di linfadenectomia alla radice dell'arto o a radioterapia complementare, che non presentino entrambi edemi negli arti interessati, può evidenziare difficoltà di progressione del radiotracciante (presenza di stop linfonodali lungo l'arto normalmente non visualizzabili) che testimoniano la tendenza allo sviluppo della patologia (stadi preclinici).

Raccomandazione:

Esistono oggi concrete possibilità di prevenzione del linfedema dell'arto superiore secondario al trattamento di un carcinoma mammario, applicando un protocollo di prevenzione basato sia su criteri clinici che sull'esame linfoscintigrafico. Grado B.

Tra le prospettive future, vi è la possibilità di prevenire il linfedema primario, in particolare nelle forme congenite a manifestazione eredo-familiare. Nei membri di una famiglia che presenta le stigmate di una sindrome linfangiodisplasica ereditaria, le possibilità di prevenzione del linfedema si basano sull'impiego di metodiche diagnostiche, quali la linfoscintigrafia ed il laser-doppler, capaci di fornire

parametri morfologico-funzionali, diretti ed indiretti, sulla circolazione linfatica degli arti, rivelando eventuali alterazioni del drenaggio linfatico ancor prima della comparsa clinica dell'edema. Tale stadio "latente" del linfedema consente di individuare i pazienti a rischio che verranno, quindi, sottoposti a trattamento medico-fisico preventivo. Di notevole importanza sono a questo riguardo gli studi di genetica e di biologia molecolare attualmente in corso. Si stanno, infine, portando avanti ricerche sulle possibilità di applicazione clinica della terapia genica per il trattamento del linfedema primario.

Diagnosi

Per una adeguata terapia è indispensabile una diagnosi precisa del linfedema. Nella maggior parte dei pazienti, sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, si può agevolmente porre diagnosi di linfedema: edema generalmente di consistenza aumentata, a seconda della maggiore o minore componente tissutale fibrosclerotica, assenza del segno della fovea, anche negli stadi più precoci della malattia, presenza del segno di Stemmer (non plicabilità della cute alla base del 2° dito del piede), lesioni distrofiche cutanee (sequele post-linfangitiche, ipercheratosi, verrucosi linfostatica, linforrea, chilorrea, ecc.), frequenti complicanze dermato-linfangio-adenitiche (DLA). Utile, inoltre, la valutazione delle stazioni linfonodali, per evidenziare l'associazione o meno di linfadenopatie acute o croniche (1,2,3,4,11,43).

Nelle forme più complesse di angiodisplasia, caratterizzate da una condizione di iperstomia artero-venosa (Sindrome di Mayall) o da macro e microfistole artero-venose congenite (Malattia di Klippel-Trénaunay o di Klippel-Trénaunay-Servelle), il quadro clinico può essere caratterizzato da: gigantismo con allungamento dell'arto, dismorfismo più o meno marcato del piede, angiomi color "vino Porto", piatti e a carta geografica, iperidrosi della pianta. Esistono, tuttavia, forme spurie, ancora più difficili da diagnosticare per la prevalente componente linfedematosa.

In alcuni casi, inoltre, la presenza di condizioni sovrapposte quali l'obesità patologica, l'insufficienza venosa, il trauma più o meno evidente e ricorrenti infezioni possono complicare il quadro clinico. Inoltre, nel considerare l'origine di un linfedema mono o bilaterale delle estremità, specialmente negli adulti, è necessario prendere anche in considerazione l'eventualità di una causa tumorale (**Linfedemi sintomatici**). Per tutte queste ragioni prima di iniziare il trattamento del linfedema, è assolutamente indispensabile una valutazione diagnostica completa ed integrata.

L'associazione di altre condizioni patologiche, quali l'insufficienza cardiaca congestizia, l'ipertensione arteriosa e patologie cerebrovascolari, compreso l'ictus, possono a loro volta influenzare l'iter terapeutico.

Patologie correlate al sistema linfatico

Lipedema: colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile (11%), è una malattia cronica, troppo spesso confusa con il linfedema, caratterizzata da un progressivo, **doloroso**, bilaterale simmetrico, accumulo di grasso negli arti inferiori con conseguente deformazione morfologica, a colonna o lobulare, degli stessi; possibile il coinvolgimento degli arti superiori. Secondario ad iperplasia-ipertrofia delle cellule adipose, si associa ad edema ortostatico ed ecchimosi a causa dell'aumentata permeabilità e fragilità capillare. Possibile una familiarità e presumibile uno squilibrio ormonale.

La diagnosi di lipedema è clinica e conduce alla classificazione in tre stadi: I stadio con normale superficie cutanea e consistenza soft del tessuto sottocutaneo con piccoli noduli nel tessuto grasso, II stadio con superficie irregolare e aumentata consistenza del tessuto sottocutaneo con noduli aumentati di volume, III stadio con deformazione lobulare della superficie cutanea, per aumentato tessuto grasso, con noduli di varia dimensione (16.17.18.19.20.21).

In caso di forme combinate, a conferma della diagnosi clinica, risultano utili il rapporto WHO (circonferenza vita/circonferenza bacino) per la diagnosi differenziale con l'obesità (alto BMI), ed indagini strumentali quali la linfoscintigrafia, l'ecografia, la TAC, la RMN e la linfangiografia-RMN per la diagnosi differenziale con il linfedema.

Il trattamento terapeutico comprende il controllo del peso corporeo, per non aggravare i sintomi della malattia e favorirne l'evoluzione, mentre non risulta utile la terapia farmacologica, nè le comuni tecniche decongestive in considerazione della presenza di acqua all'interno delle cellule adipose e dunque non drenabile. Utili nella terapia del Lipedema si sono rivelate la cavitazione ad ultrasuoni (20-40 KHz), le onde d'urto radiali (2 atmosfere, 300 colpi/minuto), con numero di colpi variabile ed il bendaggio elastico più soft che nel Linfedema in quanto meno tollerato e possibile causa di sintomatologia dolorosa. Nell'ambito della chirurgia utile solo la liposuzione (19).

Il lipedema, ancora oggi, pur creando disabilità fisica e psicologica, non è una malattia inserita nella Classificazione Internazionale delle malattie (WHO ICD-9).

Qualora non fosse chiara la diagnosi di linfedema o ci fosse bisogno, anche per considerazioni di ordine prognostico, di una migliore definizione diagnostica del quadro clinico, è opportuno un consulto specialistico linfologico, indirizzando il paziente ad un centro specializzato di linfologia.

Angiodisplasie: displasie linfatiche associate a difetti vascolari vengono definite malformazioni emolinfatiche. Secondo la classificazione di Amburgo (1988), le malformazioni vascolari vengono suddivise a seconda della prevalente componente arteriosa, venosa, linfatica, da shunts A-V o combinate. Ciascuno di questi quadri viene distinto rispettivamente in forma tronculare ed extratronculare, a seconda dell'epoca e della sede di comparsa del difetto embrionale (1,2,3,94).

Per quanto concerne le malformazioni linfatiche, tra le forme extratroncolari (limitate o diffuse) sono classicamente definite linfangiomi o linfangiomatosi. Quelle troncolari, che interessano i vasi principali (aplasia, ipoplasia, dilatazioni o iperplasia), possono determinare linfedema.

Le malformazioni linfatiche, inoltre, possono associarsi a sindromi (s.) osteodistrofiche:

angioosteipertrofiche (con allungamento dei segmenti ossei) o angioosteoipotrofiche (con accorciamento dei segmenti ossei).

L'iter diagnostico deve essere completo ed integrato, con lo studio della componente arteriosa, venosa e linfatica. La TC e la RM sono utili per la definizione della estensione e dei rapporti della malformazione.

Il trattamento comprende metodiche conservative medico-fisiche, nei casi più lievi. La terapia chirurgica è rappresentata dalle tecniche di microchirurgia linfatica derivativa o ricostruttiva, exeresi dei tessuti maggiormente colpiti dalla displasia, legature antigravitazionali dei collettori linfatici incompetenti. In alternativa o in associazione alla chirurgia esistono possibilità di trattamento mediante sclerotizzazione per cutanea delle arce malformate linfangiomatose e linfangectasiche e/o embolizzazione delle FAV.

Raccomandazione:

Le malformazioni emolinfatice sono difetti vascolari rari, ma molto complessi. Il loro inquadramento nosografico segue la classificazione di Amburgo. L'iter diagnostico deve essere completo ed integrato, rivolto alle componenti arteriosa, venosa e linfatica. TC e RM completano la definizione della estensione e dei rapporti della malformazione. La terapia comprende metodiche conservative, chirurgiche, scleroterapiche e l'embolizzazione per cutanea, variamente associate tra loro sulla guida degli specifici aspetti fisiopatologici alla base di ogni singolo caso. **Grado C.**

Displasie linfatice in età neonatale

Recentemente sono stati condotti studi mediante linfoscintigrafia condotta su neonati di quadri clinici complessi di idrope per lo studio della possibile origine linfatica della malformazione. Il compito dei rianimatori in questi casi è quello di effettuare una valutazione primaria con relativo trattamento dei problemi respiratori e cardio-circolatori di volta in volta riscontrati, per assicurare possibilmente la sopravvivenza del neonato, sino ad arrivare ad una valutazione secondaria più accurata ed al trattamento definitivo. Proprio nel contesto della valutazione secondaria si inserisce anche lo studio della circolazione linfatica, mediante linfoscintigrafia, in quanto dal punto fisiopatologico se un'idrope non è correlata a cardiopatia congestizia o a diminuzione della pressione osmotica del plasma ed aumento della filtrazione capillare, può essere dovuta a malformazioni linfatice (chilotorace, ascite chiosa, linfedema, ecc.).

Raccomandazione:

Nella valutazione di un neonato con idrope, dopo averlo assistito dal punto di vista delle funzioni vitali, tra le cause dell'idrope va considerata anche la circolazione linfatica, che viene oggi agevolmente studiata mediante linfoscintigrafia. **Grado C.**

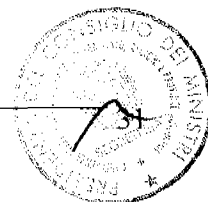
Bibliografia

1. 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.
2. Lee B., Andrade M., Bergan J., Boccardo F., Campisi C., Damstra R., Flour M., Gloviczki P., Laredo J., Piller N., Michelini S., Mortimer P., Villavicencio J. L.. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *International Angiology* 2010 Ottobre;29(5):454-70.
3. Foldi M, Foldi E.: *Foldi's Textbook of Lymphology*. Elsevier. San Francisco. 2009.
4. Lee BB, Andrade M, Antignani 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, Villavicencio JL: Diagnosis and Treatment of Primary Lymphedema. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013 (In corso di stampa su 'International Angiology').
5. Michelini S, Campisi C, Cavezzi A, Boccardo F, Failla A, Moneta G. Epidemiologia del linfedema. *Auxilia-Linfoologia*, 1998; n.1: 22-25.
6. Michelini S., Failla A., Moneta G. Lymphedema : Epidemiology, disability and social costs. *Lymphology* 2002;35:169-171.
7. Boccardo F, Michelini S, Zilli A, Campisi C. Epidemiology of Lymphedema. *Phlebology* 1999; 26: 24-28.
8. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jan 17;93(2):96-111.
9. Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. Frequency of lymphedema of the upper limb after treatment of breast cancer. Risk factors. A propos of 683 cases. *Bull Cancer* 1996 Dec; 83 (12): 989-95.
10. Cormier J.N., Askew R.L., Mungovan M.K., Xing M.Y., Ross M.I., Armer J.M. : Lymphoedema beyond breast cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer-Related Secondary Lymphedema. *Cancer* 15, 2010, 5138-5149.
11. Cavezzi A., Michelini S.: *Il flebolinfedema*. Edizioni P.R., Bologna, 1997.
12. Michelini S., Failla A.: *Linfedemi: Inquadramento diagnostico clinico e strumentale*. Minerva Cardioangiologica, 1997, 45 Suppl. I al n° 6: 11-15.
13. Direttiva europea 2011/24/UE sull'assistenza sanitaria transfrontaliera.
14. S. Michelini, A. Failla, G. Moneta, M. Cardone, L. Michelotti, V. Zinicola, V. Rubeghi: Linee guida e protocolli diagnostico-terapeutici nel linfedema; *Eur. Med. Phys.* 2008;44(Suppl. 1 to No. 3).
15. Ministero della Salute: Metodologia per la definizione dei criteri/parametri di appropriatezza ed efficienza dei ricoveri di riabilitazione ospedaliera. Febbraio 2013.
16. Child AH, Gordon KD, Sharpe P, Brice G, Ostergaard P, Jeffery S, et al. Lipoedema: an inherited condition. *Am J Med Genet Part A* 2009;152:970-6.
17. Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, Kemény L. Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome – systematic review. *Clin Obes* 2012;2:86-95.
18. Schmeller W., Meier-Vollrath I. Lipödem: Ein update (Lipedema: an update) *Lymphol Forsch Prax* 2002.
19. Schmeller W, Hueppe M, Meier-Vollrath I. Tumescant liposuction in lipoedema yields good long-term results. *Br J Dermatol.* 2012;166:161-8 Schmeller W., Hueppe M., Meier-Vollrath I.:

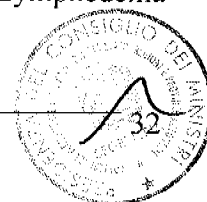
- Tumescent liposuction in lipoedema yields good long-term results. *Br JJ Dermatol.* 2012; 166:161-8.
20. Schingale FJ. Lipoedema. In: Schingale FJ (ed.). *Lymphoedema, Lipoedema: A Guide for Those Affected*. Hannover: Schlütersche, 2003, pp.64-71.
 21. Szolnoky G, Nemes A, Gavallér H, Forster T, Kemény L. Lipoedema is associated with increased aortic stiffness. *Lymphology*. 2012;45:71-9.
 22. Bourgeois P., Wolter F.: "Lymphoscintigraphy demonstration of a protein losing enteropathy". *EJLRP* 1990, 18, 44-46.
 23. Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer* 1998 Dec 15; 83 (12 Suppl American): 2805-13.
 24. Case TC, Witte CL, Witte MH, Unger EC, Williams WH. Magnetic Resonance Imaging in Human Lymphedema: Comparison with Lymphangioscintigraphy. *JMRI* 1992; 10: 549-558.
 25. Campisi C., Boccardo F., Tacchella M.: "The present role of isotope lymphangioscintigraphy and conventional lymphography in delineating the status of lymphatic and chylous collectors". *Lymphology* 1994, 27 (Suppl), 282-285.
 26. Mariani G, Campisi C, Taddei G, Boccardo F, Martini F, Rahimi Mansour A, Zilli A. The current role of lymphoscintigraphy in the diagnostic evaluation of patients with peripheral lymphedema. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 316-319.
 27. Pecking A.P., Cluzan R.V.: "Assessment of lymphatic function: 15 years experience using radionuclide methods". *Lymphology* 1994, 27 (Suppl), 301-304.
 28. Pecking AP, Gougeon-Bertrand FJ, Floiras JL, Garbay JR, Banzet P, Roussé J. Lymphoscintigraphy. Overview of its use in the lymphatic system. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 343-346.
 29. Alitalo K., Karkkainen M.: VEGF-C and VEGF-D growth factor therapy for lymphedema. Abstract book of XIX international congress of Lymphology. Friburgo, 1-6 settembre 2003.
 30. Ferrel R.E., Levinson K.L., Esman J.H., Komak M.A., Lawrence E.C., Barmada M.M., Finegold D.N.: Hereditary lymphedema evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum. Mol. Genet.* 1998 Dec. 7 :13, 2073-8.
 31. Connell F., Brice G., Jeffery S., Keeley V., Mortimer P., Smansour S.: A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. *Clin. Gen.*, Vol 77, 5, 438-452 - 2010.
 32. Michellini S., De Giorgio D., Cestari M., Corda D., Ricci M., Cardone M., Mander A., Famoso L., Contini E., Serrani R. Pinelli L., Cecchin S., Bertelli M.: Clinical and genetic study of 46 Italian patients with primary lymphoedema. *Lymphology* 45 (2012) 3-12.
 33. Michellini S., Campisi C., Gasbarro V., Allegra C., Conte M., Cestari M., Molisso A., Cavezzi A., Mattassi R., Aiello A., Ricci M., Zanetti L. National guidelines on lymphedema. *Lymphology* 2007;55:238 – 242.
 34. Campisi C., Badini A., Boccardo F.: "Anatomo-pathological bases in the management of primary lymphedema and microsurgical implications". *Lymphology* 1994, 27 (Suppl), 546-549.
 35. Gasbarro V, Michellini S., Antignani P.L., Tsolaki E., Ricci M., Allegra C. The CEAP-L classification for lymphedemas of the limbs: the Italian experience. *International Angiology* 2009. Vol.28, N°4 : 315-324.
 36. Gasbarro V.: The CEAP-L, a new classification of lymphedema. *The EJLRP* Vol 12, N°41, 2004.
 37. Michellini S., Failla A., Moneta G., Campisi C. Boccardo F. Clinical staging of lymphedema and therapeutic implications. *Lymphology* 2002;35:168-176.



38. Papendieck CM. Temas de Angiologia Pediatrica. Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires, 1992.
39. Papendieck CM. The big angiodysplastic syndromes in pediatrics with the participation of the lymphatic system. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 390-392.
40. Campisi C, Boccardo F, De Caro G, Ieracitano VM, Zilli A. Angiodysplasias, peripheral lymphoedema, and tumorigenous syndromes. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl); 378-380.
41. Mayall RC, Mayall ACDG, Mayall JC, Freitas J, Kurten MO. Lymphatic dysfunction in conjunction with dysregulated hyperdynamic blood flow (The Hyperstomy Syndrome). *Lymphology* 1997; 30: 98-104.
42. Mayall, RC, ACDG Mayall, JC Mayall, J Freitas, MO Kurten: Lymphatic dysfunction in conjunction with dysregulated hyperdynamic blood flow (the hyperstomy syndrome). *Lymphology* 30, 2 (June 1997), 98-103.
43. Bellini C, Arioni C, Mazzella M, Campisi C, Taddei G, Boccardo F, Serra G. Lymphoscintigraphic evaluation of congenital lymphedema of the newborn. *Clin Nucl Med*. 2002 May;27(5):383-4.
44. Michelini S, Failla A, Moneta G, Zinicola V, Romaldini, Puglisi D. International classification of lymphedema functioning and disability evaluation. *Eur J Lymphology* . 2007;17(51):16-19.
45. Organizzazione Mondiale della Sanità: ICF Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute. Erickson Gardiolo 2002. Ricci Maurizio. Proposta di graduazione della disabilità da linfedema. *Ital J Rehab Med - MR* 2008; 22 – n° 3: 265-70.
46. M. Ricci. Disability scale for oedema. *Eur J Lymphol* vol XIX - n° 54, 2008 : 43. ISSN 0778-5569 INDEXED IN EXCERPTA MEDICA.
47. M. Ricci. Proposal of Disability Scale for Lymphoedema. *Eur J Lymphol* vol XIX, n° 55, 2008: 21-23 ISSN 0778-5569 INDEXED IN EXCERPTA MEDICA.
48. M. Ricci, S. Michelini, M. Cossu, C. Bufalini, M. Pinto, P. Antonelli, A. Onorato, A. Leone, F. Carle, L. Sandroni: EFFICACY OF RICCI'S DISABILITY INDEX (RDI). In atti XI EFRR Congress Riva del Garda 26-28.05.2011. *Eur. Jour. Phys Rehab Med*. 2011; 47 (Suppl. 1 to n° 2).
49. M. Ricci: VALIDAZIONE DELL'INDICE DI DISABILITÀ DI RICCI. *La Linfologia Italiana*. Anno 7 n° 1 (2012) 16-22.
50. Ricci M.: Disabilità e Linfedema. *La Linfologia Italiana*. Vol.1, 2006, 12-15.
51. Partsch H. Indirect lymphography in different kinds of leg oedema. *Lymphology: Advances in Europe*. Genova, Ecig, 1989: 95-9.
52. Bruna J, Brunova J, Jurgova T. Direct lymphography as safe procedure. *Lymphology* 1996; 29 (Suppl): 111-113.
53. Campisi C., Boccardo F., Campisi C.M.: "Use of autologous interposition vein graft in management of lymphedema: 11 year clinical experience". *Lymphology* 1994, 27 (Suppl), 810-814.
54. Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? *Plast Reconstr Surg* 1990 Jan; 85(1): 64-74.
55. Olszewski WL. The treatment of lymphedema of the extremities with microsurgical lympho-venous anastomoses. *Int Angiol* 1988 Oct-Dec; 7 (4): 312-21.
56. Trévidic P., Marzelle J., Cormier J.M.: "Apport de la microchirurgie au traitement des lymphoedèmes". Editions Techniques -Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire, 1994, F.a. 43-225, 3.



57. Campisi C, Boccardo F. Terapia Funzionale Completa del Linfedema (CLyFT: Complete Lymphedema Functional Therapy): efficace strategia terapeutica in 3 fasi. *Linfologia* 2008;1:20-23.
58. Jamal S. Failure in Lymphedema Treatment (Filarial). The Patient Factor. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 403-406.
59. Campisi C., Olszewski W., Boccardo F.: "Il gradiente pressorio linfo-venoso in microchirurgia linfatica". *Minerva Angiologica*, 1994, 19.
60. Becker C, Hidden G, Pecking A et al. Transplantation of lymphnodes: an alternative method for treatment of lymphoedema. *Progress in Lymphology* 1990;XI: 487-493.
61. Becker C., Hidden G., Godart S., Maurage H., Pecking A.: "Free lymphatic transplant". *EJLRP* 1991, 2, 6, 75-77.
62. Becker C., Assouad J, Hidden G.: Postmastectomy lymphoedema: Longterm results following microsurgical lymphnode transplantation. *Ann Surg* 243(3): 313-5 (2006).
63. Becker C., Arrive L., Piquilloud G.: Sutgical treatment of congenital lymphoedema. *Clin Plast Surg* 39(4): 385-98 (2012).
64. Yamamoto T., Yoshimatsu H., Narushima M, Seki Y., Yamamoto N., Koshima I.:A modified side-to-end lymphaticovenular anastomosis. *Microsurgery*, Sept. 2012.
65. Thompson N. The surgical treatment of chronic lymphoedema of the extremities. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 2.
66. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, Ferrero S, Murelli F, Campisi C. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2009 Mar;16(3):703-8.
67. Boccardo FM, Casabona F, Friedman D, Puglisi M, De Cian F, Ansaldi F, Campisi C. Surgical prevention of arm lymphedema after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2500-5.
68. Badini A, Fulcheri E, Campisi C, Boccardo F. A new approach in histopathological diagnosis of lymphedema: pathophysiological and therapeutic implications. *Lymphology* 1996; 29 (S): 190-198.
69. Tosatti E. *Lymphatique profonds et lymphoedèmes chroniques des membres*. Paris, Masson, 1974.
70. Michelini S, Campisi C, Failla A, Boccardo F. Proposal for stadiation of phlebolymphoedema. *Europ J Lymphol Relat Probl* 1995; 6(20): 1-14.
71. Casley-Smith J. Modern treatment for lymphoedema. The Lymphoedema Association of Australia, Inc., Adelaide, 1994.
72. Casley-Smith JR. Alterations of Untreated Lymphedema and its Grades Over Time. *Lymphology* 1995; 28: 174-185.
73. Földi E, Földi M. *Physiothérapie complete décongestive*. Paris, Editions Frison-Roche, 1993.
74. Földi M.: "The therapy of lymphedema". *EJLRP* 1993-1994, 14, 43-49.
75. International Lymph Framework: Best practice for the management of lymphoedema. 2nd Edition 2012. www.lympho.org.
76. Vodder E. *La méthode Vodder – Le drainage lymphatique manuel*. Inst. For Lymph Drainage, DK-2880, Bagsvaer, 1969.
77. Leduc A. *Le drainage lymphatique. Théorie et pratique*. Paris, Masson, 1980
78. Michelini S., Failla A., Moneta G., Rubeghi V., Zinicola V., M. Cardone, et al. Lymphedema and occupational therapy. *Lymphology* 2007;55: 243-24.



79. Michelini S., Failla A., Moneta G., Cardone M., Fiorentino A., Michelotti L., Galluccio A. Shockwave therapy in lymphedema patients : preliminary study. *Lymphology* 2007;55: 235 – 237.
80. Casley-Smith J.R., Casley-Smith Judith R.: "High-Protein Edemas and the Benzo-Pyrones". Sydney, J.B. Lippincott Company, 1986.
81. Michelini S., Failla A., Moneta G., Cardone M., Fiorentino A.: Immunestimulation and reuction of infective complications in patients with lymphoedema. *European Journal of lymphology and related problems*. Vol 20, N° 56 (2009) 17-18.
82. Boccardo F, Fulcheri E, Villa G, Molinari L, Campisi C, Dessalvi S, Murdaca G, Campisi C, Santi PL, Parodi A, Puppo F, Campisi C. Lymphatic microsurgery to treat lymphedema: techniques and indications for better results. *Ann Plast Surg*. 2013 Aug;71(2):191-5.
83. Campisi C., Boccardo F. Role of microsurgery in the management of lymphoedema. *Int Angiol* 1999; 18: 47-51.
84. Campisi C, Boccardo F, Tacchella M, Zilli A. Current Diagnostic Aspects and Surgical Treatment of Lymphedema. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 589-591.
85. Campisi C, Boccardo F, Zilli A, Borrelli V. Chylous reflux pathologies: diagnosis and microsurgical treatment. *International Angiology*, vol.18, n.1, March 1999; 10-13.
86. Campisi C, Boccardo F, Zilli A, Macciò A, Napoli F. Long-Term Results After Lymphatic-Venous Anastomoses for the Treatment of Obstructive Lymphedema. *Microsurgery* 2001; 21: 135-139.
87. Campisi C. Lymphoedema: modern diagnostic and therapeutic aspects. *Int Angiol* 1999 Mar; 18 (1): 14-24.
88. Olszewski W. Recurrent bacterial dermatolymphangioadenitis (DLA) is responsible for progression of lymphoedema. *Lymphology* 1996; 29 (Suppl): 331.
89. Olszewski W.: "Bacteriological Studies of skin, tissue fluid and lympho in filarial lymphedema". *Lymphology* 1994, 27 (Suppl), 345-348.
90. Campisi C, Jiménez Cossio JA, Pissas A, Leduc A, Michelini S, Boccardo F, Zilli A. Prevention of Secondary Lymphedema: Prospects for the Future. *Lymphology* 1998; 31 (Suppl): 513-515.
91. Benda K., Lebloch D., Bendova M.: Prevention of primary lymphedema- Possible way. *Lymphology* 31 (Suppl) 1998: 465-468.
92. Boccardo F, Campisi CC, Casabona F, DeCian F, Friedman D, Murelli F, Puglisi M, Molinari L, Spinaci S, Dessalvi S, Talamo G, Campisi C. LYMPHA for primary surgical prevention of breast cancer related lymphedema: over 4 years followup. *Microsurgery*, 2013. In press.
93. Pissas A. Prevention of Secondary Lymphoedema. *Proceedings of the International Congress of Phlebology*, Corfù, Greece, 113, September 4-8, 1996.
94. Bellini C, Mazzella M, Arioni C, Campisi C, Taddei G, Toma P, Boccardo F, Hennekam RC, Serra G. Hennekam syndrome presenting as nonimmune hydrops fetalis, congenital chylothorax, and congenital pulmonary lymphangiectasia. *Am J Med Genet*. 2003 Jul 1;120A(1):92-6.

