

MICROCIRCOLAZIONE

Linfedema: come gestire le complicanze cutanee

Manifestazioni cliniche rilevanti e frequenti, talora di difficile trattamento e a prognosi severa, che interessano sia il dermatologo che l'angiologo



Salvino Bilancini

Salvino Bilancini¹, Federica Pomella², Pierluigi E. Mollo³, Sandro Tucci¹, Massimo Lucchi¹, Gabriella Lucchi¹, Giorgio Guarnera⁴, Luca Guarnera⁵, Marina Ambrifi⁶

¹Centro Studi malattie vascolari JF Merlen, Frosinone

²Specialista in Angiologia medica - Servizi ambulatoriali territoriali, branca Angiologia Asl Frosinone

³Specialista in Angiologia medica, Specialista in Geriatria e Gerontologia - Ini Divisione Città Bianca Veroli (FR)

⁴Chirurgia vascolare, Aurelia Hospital, Roma. Già presidente Associazione italiana ulcere cutanee (Aiuc)

⁵Università La Sapienza, Roma

⁶Specialista in Dermatologia e Venereologia. Libero professionista, Frosinone

Gli autori, dopo un preliminare inquadramento dei linfedemi e degli aspetti epidemiologici e clinici, ne illustrano le manifestazioni e le complicanze cutanee dalle più frequenti alle più rare, indicando l'appropriato inquadramento diagnostico per un necessario precoce riconoscimento e per il corretto trattamento terapeutico e sottolineando per alcune di esse l'evolutivezza e la gravità prognostica.

Definizione di linfedema

Il linfedema è una patologia che colpisce in questo momento nel mondo circa trecento milioni di persone. Esso può essere classificato in: linfedema costituzionale o primario e linfedema secondario. Il *linfedema primario* è il più frequente e può a sua volta essere sud-

diviso in familiare (5% dei casi) e sporadico (95% dei casi). La forma familiare è stata descritta da Nonne e successivamente da Milroy alla fine del XIX secolo. Milroy evidenziò una familiarità significativa, nel primo caso da lui descritto, con una trasmissione autosomica dominante. Gli stessi dati vennero confermati da Meige qualche anno dopo. Questa forma di linfedema può intervenire alla nascita, nell'infanzia o in età più avanzata. La forma congenita familiare di Milroy è molto rara ed è legata a una mutazione genetica che inattiva il gene che codifica l'attivazione del fattore di crescita endoteliale vascolare (Vegf) (1). Esso può presentarsi alla nascita ma può essere evidenziato ecograficamente anche in utero. Esistono anche forme sporadiche, non familiari, di linfedema congenito associati alla stessa mutazione genetica ma che si trasmettono

per via autosomica recessiva. Esistono anche delle forme sporadiche di linfedema congenito senza alcuna familiarità dimostrabile, anch'esse legate a un'inattivazione del Vegf. Alcune forme familiari costituiscono delle sindromi ben identificate (2), quali la sindrome linfedema distichiasi, caratterizzata da coesistenza di edema linfatico e presenza di una doppia fila di ciglia sulla parte congiuntivale delle palpebre (che spesso è causa di una congiuntivite), pterigio del collo, palato ogivale, cifosi, ittiosi, malformazioni cardiache, anche se tali manifestazioni sono spesso incostanti; la sindrome di Hennekam che associa linfedema, linfangectasia intestinale con enteropatia essudativa proteinodisperdente, deficit intellettuale, anomalie facciali, linfangectasie polmonari ed epilessia e ha una prognosi severa e la sindrome delle unghie gialle, caratterizzata da linfedema e alterazioni pleuropolmonari.

Il *linfedema primario non familiare* è il più frequente e nella forma segmentaria congenita si presenta durante l'infanzia e può interessare qualsiasi segmento del corpo come arti, genitali esterni, viso e può interessare uno o più segmenti del corpo nello stesso paziente. La forma primaria di Meige è quella di più comune riscontro nella pratica clinica quotidiana. Può interessare uno o due arti inferiori, più raramente i superiori e può insorgere nell'infanzia o nel giovane adulto. Si suole distinguere una forma primaria a esordio precoce quando insorge prima dei 35 anni di età (secondo alcuni autori anche prima dei 30 anni), da una tardiva quando l'insorgenza è successiva a tale età. Esso è tipicamente acromelico, iniziando dal piede. Spesso coesiste una condizione scatenante quale la gravidanza, un trauma anche banale o un'occupazione che determina ortostatismo prolungato, ma può presentarsi anche senza un momento scatenante apparente. Il linfedema primitivo può presentarsi anche come parte di una sindrome complessa, come nel caso della sindrome di Noonan, nella sindrome di Turner, nella sindrome di Klippel-Trenaunay o nella sindrome di Proteus ma per ragioni di spazio non saranno trattate in questo lavoro. Il *linfedema secondario* è di solito legato alle neoplasie, in conseguenza di linfadenectomie, di trattamenti radioterapici (che producono fibrosi dei vasi linfatici e dei linfonodi), di localizzazioni metastatiche linfonodali, di linfangiti carcinomatose. Questo tipo di linfedema è tipicamente rizomelico, iniziando alla radice dell'arto e progredendo in senso prossimo-distale. Nel caso di localizzazione agli arti inferiori sono spesso in-

teressati anche i genitali esterni e la regione pubica. Il linfedema secondario può essere legato anche a traumi, a ferite chirurgiche, ad esiti di ustioni e in questi casi l'edema risulta tipicamente circoscritto alla sola zona interessata dal trauma (linfedema sospeso) (3). Anche alcune malattie infettive possono provocare un quadro di linfedema secondario, tra queste l'erisipela e le linfangiti in particolare in corso di filariasi, lebbra e Aids quando esita in malattia di Kaposi. La diagnosi di linfedema è essenzialmente clinica e i segni caratteristici sono: edema del dorso del piede, segno di Stemmer (rappresentato dall'impossibilità a pinzare e sollevare in plica la cute del dorso del secondo dito del piede con il paziente posto in ortostatiemo, accentuazione delle pliche cutanee, scomparsa della salienza del tendine di Achille, e delle fovee retromalleolari, presenza di bozza retromalleolare esterna. La linfoscintigrafia può dare importanti informazioni funzionali sul circolo linfatico ma in genere è opportuna solo nel linfedema primario. L'edema negli stadi precoci risulta foveabile, mentre in quelli più avanzati diviene elastico e non prende più la fovea, fino a diventare duro per la marcata evoluzione fibrotica negli stadi tardivi. L'IsI attualmente adotta una classificazione del linfedema in tre stadi (4):

- > **stadio 1**, edema incostante, isolato;
- > **stadio 2** edema permanente con modificazioni cutanee;
- > **stadio 3**, elefantiasi.

Questa classificazione ha il pregio della semplicità e della stringatezza ma non considera alcune stadiazioni intermedie presenti nella classificazione precedente, articolata in cinque stadi e che potrebbero essere utili a chi ha meno esperienza e conoscenza di questo quadro nosografico.

Complicanze cutanee del linfedema

Sono le stesse per le forme primarie e per quelle secondarie e sono sostanzialmente rappresentate dai quadri di seguito illustrati.

Erisipela e linfangite radicolare

Ormai la distinzione tra queste due patologie è scomparsa ed entrambe sono state unificate nel termine erisipela.

Gli autori non sono d'accordo con tale semplificazione, basata sulle strette analogie cliniche delle due malattie e sul fatto che l'agente patogeno e la terapia siano iden-

tici, perché comunque vi sono due differenze importanti: nell'erisipela esiste il “segno dello scalino” (sensazione palpatoria di rialzo della cute sul bordo esterno del piastrone infiammatorio che ha dei bordi netti) presente nell'erisipela e non nella linfangite radicolare e la spiccata allodinia tipica dell'erisipela che impedisce di fatto l'applicazione di un bendaggio compressivo. L'esordio di queste due patologie “sorelle” è la medesima: febbre con brivido, malessere generale, talora con vomito. Da alcune ore a 24/36 ore dopo compare un'area eritematosa sull'arto colpito, dolente, seguita da edema rapidamente ingravescente (5) (figg. 1-2).

La porta di entrata è spesso una micosi interdigitale di una mano o del piede ma qualsiasi soluzione di continuo della cute, anche minima, può rappresentare la porta di ingresso del germe, che tipicamente è rappresentato dallo streptococco b-emolitico gruppi A, C, G. La diagnosi è clinica e nessun accertamento strumentale è necessario (6,7).

Il linfedema è il maggiore fattore di rischio di erisipela, la sua presenza ne aumenta il rischio di 71 volte e la recidiva interviene nel 50% dei casi entro il primo anno. La micosi interdigitale determina un aumento del rischio di 10 volte e quindi va rigorosamente riconosciuta e trattata.

La terapia si basa sull'impiego delle penicilline semisintetiche attive sullo streptococco b-emolitico, essenzialmente l'amoxicillina 1/1,5 g per os, ogni otto ore per almeno due settimane. Nei pazienti allergici alla penicillina può essere usata la roxitromicina 150 mg ogni 12 ore, per un periodo di trattamento di analoga durata. L'uso di cortisonici e Fans è controindicato perché abbassano le difese immunitarie e possono provocare complicanze anche gravi, più avanti illustrate. Il bendaggio compressivo dell'arto e la mobilizzazione attiva sono consigliati. Tuttavia la compressione dev'essere cauta e proporzionata al dolore percepito dal paziente. In presenza di flittene linfatiche abbondantemente essudanti il bendaggio può risultare mal tollerato, per cui è preferibile eseguirlo dopo miglioramento del quadro cutaneo.

Le complicanze dell'erisipela sono poche ma possono essere anche gravi e minacciose, in particolare la fascite necrotizzante, la linfangite necrotizzante e la sepsi. La fascite necrotizzante si presenta con dolore intenso, con colorito cianotico mazzato della cute, mal delimitato, a carta geografica. La febbre può essere scarsa o assente. È necessaria l'ospedalizzazione immediata.



Fig. 1: erisipela, segno dello “scalino”



Fig. 2: linfangite radicolare

La linfangite necrotizzante è caratterizzata dalla comparsa di flittene emorragico-necrotiche, a contenuto corpuscolato, che preludono alla formazione di ulcere necrotiche talora estese e profonde. Il dolore è molto intenso. La febbre può essere scarsa o assente. Il paziente può essere seguito e trattato ambulatorialmente ma in presenza di necrosi estese o di sintomi generali evocanti una sepsi deve essere ospedalizzato. Infine la sepsi ha un quadro insidioso perché la febbre può essere assente.

Il paziente si presenta prostrato, spesso soporoso, tachipnoico, tachicardico, ipoteso e può presentare leucocitosi o leucopenia, piastrinopenia, innalzamento della VES e della PCR. L'ospedalizzazione dev'essere immediata perché il quadro può evolvere rapidamente verso l'insufficienza multiorgano. In ogni caso una erisipela che non mostri miglioramento della sintomatologia dolorosa e/o della febbre dopo quattro giorni di terapia antibiotica, richiede un'attenta rivalutazione per l'eventuale ospedalizzazione (8). La recidiva è frequente e la prevenzione si basa su due caposaldi. Il primo consiste nel trattamento ottimale del linfedema e delle intertrigo, insieme all'adozione di appropriate norme igienico-comportamentali. Tale metodologia si è rivelata altrettanto efficace di quella antibiotica come confermato dalla letteratura (9). Il secondo è rappresentato dalla terapia antibiotica che dev'essere protratta nel tempo, se si hanno due episodi in un anno o almeno tre in più anni.

Il farmaco di scelta è la benzil penicillina benzatinica: 2.400.000 UI ogni due/tre settimane per un anno (o anche oltre). Nei pazienti con allergia alla penicillina è consigliata la roxitromicina alla dose di 300mg/die, ma con schemi non definiti.

Linfangite tronculare

È un quadro meno frequente (fig. 3). Si presenta come un cordone eritematoso e dolente dermo-ipodermico, solitamente a partenza da una porta d'ingresso cutanea e con una linfadenomegalia più o meno dolente nella stazione linfoghiandolare di drenaggio. La diagnosi è clinica ma in caso di un tragitto corrispondente a quello di una grande vena superficiale (tipicamente la grande safena) può essere necessario l'ausilio di un ecocolordoppler per la conferma strumentale. La terapia è la stessa dell'erisipela. Le complicanze gravi sono rare o eccezionali e le recidive sono poco frequenti. Normalmente non risulta necessaria una profilassi farmacologica.

Epidermite

Si presenta come un'area eritematosa (fig. 4), spesso essudante, più o meno pruriginosa e dolente. Può estendersi all'ipoderma sotto forma di dermo-ipodermite asettica.

La terapia si basa sul trattamento compressivo e l'uso di creme cortisoniche e antistaminici in caso di prurito. È frequente l'intricarsi con una dermatite allergica



Fig. 3: linfangite tronculare



Fig. 4: epidermite



Fig. 5: distrofia pretibiale

da contatto o una dermatite irritativa da contatto per uso incongruo di prodotti topici.

Distrofia pretibiale

Descritta da Lucchi, Bilancini e coll. (10) (fig. 5) si presenta con un'area di atrofia cutanea pigmentata, non dolente, depressa che compare sulla zona pretibiale nei linfedemi di vecchia data. Evolve estendendosi lentamente in periferia.

Raramente va incontro a flogosi. Non tende all'ulcerazione spontanea ma eventuali ferite traumatiche possono evolvere in ulcere linfatiche. Il trattamento coincide con quello del linfedema che può determinare solo una stabilizzazione della lesione ma non la sua regressione.



Ulcerà linfatica

Per anni è stata posta in discussione da alcuni autori che ne negavano l'esistenza. Attualmente l'ulcera linfatica (fig. 6) è universalmente riconosciuta ma la sua diagnosi prevede dei criteri precisi: si tratta di lesione cutanea che esordisce classicamente con una flitene che si rompe provocando una linforrea, sovente abbondante. L'ulcera è di solito superficiale con fondo deterso, molto essudante. Possono insorgere anche più ulcere con tendenza a estendersi e a confluire. Talora l'ulcera è scatenata da un trauma, anche di modesta entità, cui segue la linforrea che macera la cute circostante provocandone l'estensione. L'ulcera si impianta di norma su linfedemi non compensati o non trattati, mentre risulta eccezionale la sua comparsa in un lin-



Fig. 6: ulcerata linfatica



Fig. 7: papillomatosi



Fig. 8: verrucosi linfostatica

fedema in fase di compenso ottimale. Nella filariosi le ulcere sono molto più frequenti, ma questa patologia fortunatamente non riguarda l'Europa se non come "patologia da importazione". Nel linfedema, nello stadio di fibrosi e nella elefantiasi queste ulcere sono più profonde e hanno un essudato fibrinoso con formazione di biofilm. Per l'ulcera linfatica sono stati descritti quattro stadi (11):

- > **primo stadio**, ulcera superficiale con linforrea ed eczema;
- > **secondo stadio**, ulcera stabilizzata meno superficiale;
- > **terzo stadio**, ulcera profonda in arto elefantiasico;
- > **quarto stadio**, ulcera post-chirurgica per interventi escissionali. In qualunque stadio l'infezione è possibile e, se presente, dev'essere trattata tempestivamente con terapia antibiotica mirata sull'antibiogramma (possibilmente eseguito su biopsia). La terapia dell'ulcera linfatica si basa sulla compressione con bende anelastiche (o ad estensione molto scarsa) e sull'uso di medicazioni avanzate ad azione assorbente (con o senza argento o iodio a seconda dei casi). Talora è utile l'uso della terapia a pressione negativa o del debridement chirurgico.

Papillomatosi e verrucosi

La papillomatosi linfostatica (fig. 7) è tipica delle fasi avanzate del linfedema. Si presenta soprattutto sul piede ma è frequente anche sulla gamba, in particolare sulla superficie anteriore. Uno studio di Partsch, presentato al congresso mondiale della Uip nel 1989, ha evidenziato che la papillomatosi è costituita da sacche di linfa stagnante nel derma che comunicano con vasi linfatici ectasici. Le lesioni possono rompersi con conseguente linforrea e spesso infezione.

La verrucosi linfostatica (fig. 8) è caratterizzata da piccole lesioni papillari sui piedi, soprattutto sulle dita, nei linfedemi inveterati. Esse sono caratterizzate istologicamente da proliferazione del derma con fibrosi. La terapia di entrambe le lesioni è quella del linfedema, con l'accuratezza, in caso di interessamento delle dita, di bendare anche quelle.

Angiosarcoma

L'angiosarcoma cutaneo è una rara neoplasia a differenziazione endoteliale, il cui sviluppo è stato associato a linfedema cronico e a radioterapia. Infatti colpisce lo 0,03% delle pazienti trattate per un cancro della mam-

mella (5). La presenza di un linfedema ne aumenta il rischio di insorgenza di 59 volte. L'intervallo di tempo medio tra il trattamento del cancro e la comparsa dell'angiosarcoma è di 10 anni (1-30). Si manifesta con noduli o placche infiltrate, eritematose o ecchimotiche, talora associate a bolle sierose-emorragiche o ulcere. Il dolore è frequente. Bisogna sospettare un angiosarcoma in presenza di piccole papule indolori, infiltrate, violacee o di ecchimosi che non tendono a regredire. La prognosi è severa e la terapia è spesso non risolutiva.

Conclusioni

Le complicanze cutanee del linfedema sono frequenti e rappresentano manifestazioni cliniche rilevanti, talora di difficile trattamento e a prognosi severa e che interessano sia il dermatologo che l'angiologo. Esse richiedono un tempestivo riconoscimento e un appropriato inquadramento clinico e terapeutico, in quanto foriere di evoluzione talora grave per il paziente sia *quoad valetudinem* che *quoad vitam*.

SOCIETÀ ITALIANA DI MICROCIRCOLAZIONE (SIM)



IL BOARD SCIENTIFICO

Soci fondatori

Claudio Allegra
Luciana Bagnato
Salvino Bilancini
Piero Bonadeo
Antonio De Marco
Giacomo Failla
Giorgio Guarnera
Giuseppe Leonardo
Biancamaria Ligas
Massimo Lucchi

Pierluigi E. Mollo
Pio Maurizio Nicosia
Federica Pomella
Giusto Trevisan
Sandro Tucci

Consiglio direttivo

Salvino Bilancini, presidente
Giorgio Guarnera, vice presidente
Pierluigi E. Mollo, segretario
Piero Bonadeo
Giacomo Failla
Giuseppe Leonardo

Massimo Lucchi
Pio Maurizio Nicosia
Giusto Trevisan

Collegio revisori dei Conti

Luciana Bagnat, presidente
Federica Pomella
Sandro Tucci

Collegio dei Probi Viri

Claudio Allegra, presidente
Biancamaria Ligas
Antonio De Marco