



PERCORSO DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE LINFEDEMA PRIMARIO

Codice esenzione: RGG020

Premessa

In questi anni si è assistito ad un progressivo incremento del numero di diagnosi di linfedema, spesso non supportate da un corretto inquadramento diagnostico, con conseguente dispersione o inappropriato utilizzo di risorse umane, economiche e strutturali.

Non è ancora nota la reale prevalenza del linfedema primario.

Il Gruppo Tecnico per il Linfedema primario del Piemonte e della Valle d'Aosta è nato nel 2009 per definire idonei criteri diagnostici, clinici e strumentali, e percorsi terapeutico-assistenziali appropriati in tutte le fasi di malattia, sulla base della letteratura scientifica, delle Linee Guida nazionali ed internazionali e della buona pratica clinica, e dell'offerta assistenziale presente nelle regioni, anche al fine di razionalizzare l'utilizzo delle risorse.

A tale scopo sono stati identificati all'interno delle attività del Gruppo Tecnico Interregionale sottogruppi di lavoro di operatori organizzati in un sistema in rete, capaci di produrre un'offerta di presa in carico adeguata a diversi livelli di complessità del linfedema primario. Il lavoro prodotto dal Gruppo Tecnico ha come finalità non solo la corretta gestione di tali pazienti ma anche il censimento di nuovi e vecchi casi, la diffusione delle raccomandazioni contenute nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) ai Medici di Medicina Generale e agli altri Specialisti coinvolti.

All'interno delle AOU/AO/ASL sono già stati definiti o sono in corso di definizione percorsi intra ed inter-aziendali specifici al fine di assicurare la diagnosi e la presa in carico riabilitativa.

I presidi che allo stato attuale hanno seguito ed inserito pazienti affetti da linfedema primario all'interno del Registro delle Malattie Rare sono:

- AO Città della Salute e della Scienza di Torino
- ASL TO2

Sul sito <http://www.malattierarepiemonte.it> o al numero di telefono 0112402127 (dal lunedì al venerdì dalle ore 9.00 alle ore 16.30) sarà possibile ottenere i riferimenti relativi ai Centri suddetti e a quelli in cui è possibile effettuare la diagnosi e la presa in carico riabilitativa.

Definizione

Il linfedema primario (ereditario e idiopatico) si identifica con il codice ICD-10 **189.0** e Orphacode 77240; si tratta di una patologia vascolare cronica evolutiva e invalidante del sistema linfatico, legata a una alterazione congenita linfangioadenodisplasica (sia dei linfatici che dei linfonodi), che si manifesta con un accumulo anomalo di linfa nel tessuto interstiziale, dapprima localizzato [1] e



successivamente esteso. Non rientrano in questo gruppo i linfedemi la cui origine possa essere attribuita ad una causa nota estrinseca al sistema linfatico (interventi chirurgici, neoplasie o trattamenti delle stesse, traumi, flebopatie, lipedemi, ecc).

Colpisce prevalentemente gli arti inferiori, ma può manifestarsi anche a carico degli arti superiori, dei genitali o del volto.

La prevalenza del linfedema primario, secondo i dati della letteratura internazionale [2], è stimata ad 1 caso su 6000/10000 individui, interessando prevalentemente il sesso femminile, con una rapporto M:F = 1:3. In Piemonte e Valle d'Aosta la prevalenza è stimata in 2/100.000; il rapporto M:F è sostanzialmente analogo (dati del Registro Malattie Rare - 2018).

I linfedemi primari possono essere classificati in base all'eziologia in due gruppi: ereditario ed idiopatico, ulteriormente suddivisi secondo Földi [3] in relazione all'esordio di malattia:

1 EREDITARIO:	Precoce	(Nonne-Milroy: presente alla nascita)
	Tardivo	(Meige)
2 IDIOPATICO:	Congenito:	presente alla nascita
	Precoce:	esordio prima dei 35 anni
	Tardivo:	esordio dopo i 35 anni

Trattandosi di una patologia di tipo evolutivo, è stata adottata la classificazione in 4 stadi proposta da Földi e dalla International Society of Lymphology (ISL)[2]:

STADIO 0: linfedema latente (evidenziabile unicamente con l'esame linfo-scintigrafico)

STADIO 1: spontaneamente reversibile, consistenza morbida, fovea positiva

STADIO 2: spontaneamente irreversibile, consistenza dura, fovea positiva

STADIO 3: elefantiasi; grave deformazione dell'arto, presenza di fibrosi e di papillomatosi sulle dita del piede.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

- Pazienti che presentino alla nascita edemi agli arti superiori e/o inferiori, al volto, al tronco o ai genitali;
- Pazienti con patologia ereditaria (S. di Nonne-Milroy, S. di Meige) nel gentilizio;
- Pazienti con altre patologie congenite (S. di Turner, S. di Noonan, S. di Prader Willi, ipertensione polmonare primitiva, ecc) associate a linfedema primario;
- Pazienti che sviluppino edemi agli arti superiori e/o inferiori, al volto, al tronco o ai genitali, senza cause note scatenanti (di tipo traumatico, chirurgico, post-attinico, vascolare, oncologico, infettivo).

Criteri diagnostici

In accordo con quanto previsto dalla normativa sulle malattie rare, viene proposta l'esenzione temporanea per tutti gli accertamenti eseguiti al fine dell'inquadramento diagnostico, fatta eccezione per la prima visita specialistica (angiochirurgica/angiologica/fisiatrice) e per il primo esame



ecocolordoppler, che rappresentano la prima tappa di screening per l'inclusione dei pazienti nel PDTA, e non risultano quindi necessariamente correlati con la patologia in esame.

Elementi clinici

Visita Angiochirurgica/Angiologica (effettuata presso una Struttura del SSN)

Visita Fisiatrice (effettuata presso una struttura del SSN)

Indagine anamnestica

Esame obiettivo (ispezione, palpazione)

Presenza del segno di Stemmer

Misurazione dell'edema: per convenzione [4] l'entità del linfedema agli arti superiori e inferiori viene stimata mediante calcolo della volumetria indiretta, basata sulla misurazione centimetrica ad intervalli di 10 cm, a partire dal margine del calcagno per l'arto inferiore e dalla prima plica palmare al polso per l'arto superiore.

Formula del tronco di cono "frustum method":

$$V_{\text{limb}} = \frac{\pi}{3} (X^2 + Y^2 + XY)h$$

dove X è la circonferenza nel punto più distale del segmento di arto misurato e Y è un punto posto ad h cm al di sopra del punto X.

Nel linfedema monolaterale possiamo distinguere tre livelli di gravità :

- *LIEVE* : differenza volumetrica < 20%;
- *MEDIO* : differenza volumetrica 20/40%;
- *GRAVE* : differenza volumetrica > 40%.

Si ricorda come i pazienti possano giungere alla prima osservazione ad entrambi gli Specialisti; in caso di sospetto linfedema primario il paziente effettuerà gli accertamenti ritenuti indispensabili per il corretto inquadramento diagnostico.

Dati di laboratorio

Normalità dei seguenti parametri: creatininemia, esame urine, proteinuria delle 24 ore, assetto enzimatico epatico, TSH, pro-BNP o NTpro-BNP, Reuma test, VES, PCR.

Elementi strumentali

- Ecocolordoppler venoso arti inferiori
- Ecocolordoppler arterioso-venoso arti superiori basale e dinamico secondo



protocollo Società Italiana di Diagnostica Vascolare - SIDV (Allegato)

Tali accertamenti sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.

Il paziente potrà essere inserito nel Registro MARARE come scheda di segnalazione temporanea da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione *solo in caso di negatività dei suddetti accertamenti*.

-Ecografia addome superiore ed inferiore,

- Rx torace,

- ECG,

-Tc/RMN

quali accertamenti complementari in casi dubbi.

-Linfoscintigrafia (sec.protocollo Bourgeois [5] (Allegato 1)

Tale accertamento risulta essere l'unico in grado di confermare il sospetto diagnostico; è fondamentale che venga eseguito presso i Centri aderenti al PDTA secondo la metodica indicata. In base all'esito dell'esame linfoscintigrafico il medico nucleare potrà anche esprimere un giudizio prognostico.

In caso di precedenti indagini scintigrafiche eseguite con altre metodiche, dubbi diagnostici legati alla qualità dell'esame, pazienti in età infantile o significative variazioni del quadro clinico nel tempo, i pazienti dovranno essere inviati a visita di medicina nucleare per valutazione dell'attendibilità degli accertamenti già eseguiti, indicazioni ad effettuare nuovo esame, indicazioni a ripetere l'esame a scopo di controllo.

Al termine del percorso diagnostico, soddisfatti i requisiti richiesti, la scheda di segnalazione temporanea verrà convertita in definitiva.

Criteri terapeutici

Terapie Farmacologiche [2,3,6,7]

In merito alla terapia farmacologica (*benzopironi orali* - Cumarina e derivati, Bioflavonoidi e derivati; *gamma-benzopironi* -Diosmina, Rutina, Esperidina, Quercitina; ecc), sono disponibili studi clinici che riportano effetti favorevoli sul linfedema, ma *non esistono evidenze* sulla possibilità di modificare significativamente il decorso di malattia.

I diuretici non sono indicati nel trattamento del linfedema primario

La terapia farmacologica riveste invece un ruolo fondamentale nel trattamento e nella prevenzione delle complicanze infettive del linfedema primario accertato (linfangiti, dermoipodermi, erisipela e micosi).

In presenza di linfangiti o erisipela deve essere intrapresa terapia antibiotica:

- amoxicillina p.o., ampicillina e.v.

- se allergia: macrolidi

- se non risposta: fluorchinoloni, cefalosporine di II generazione,



tetracicline

- durata della terapia: da due a quattro settimane
- dopo la seconda recidiva infettiva trova indicazione la profilassi con benzilpenicillina 1.200.000 U ogni quattro settimane (se utile e ben tollerata, per anni)

In presenza di infezioni fungine delle estremità il trattamento si avvale di antimicotici (quali fluconazolo, terbinafina) e misure di igiene ed antisepsi cutanea.

Terapie adiuvanti

Il trattamento dei pazienti può prevedere anche:

- Dieta: non è attualmente dimostrata l'efficacia di regimi dietetici specifici; tuttavia in pazienti obesi la riduzione dell'apporto calorico, associata ad un adeguato programma di attività fisica, concorre alla riduzione del linfedema.
- Eventuale presa in carico psicologica

Trattamento chirurgico

L'indicazione alla terapia chirurgica del linfedema risulta controversa e comunque assai limitata [7]. Dopo l'intervento è comunque sempre necessaria la presa in carico riabilitativa

Presa in carico riabilitativa

La presa in carico riabilitativa del paziente affetto da disabilità avviene all'atto della visita specialistica fisiatrica, con conseguente elaborazione del Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) mirato al recupero funzionale e che si articola in:

1. valutazione clinica e funzionale;
2. valutazione dell'entità del linfedema, secondo la metodica precedentemente indicata;
3. identificazione delle priorità cliniche e del grado di disabilità, anche attraverso l'integrazione di scale specifiche della qualità della vita e della classificazione ICF modificata sec. Ricci [12];
4. prescrizione dei programmi riabilitativi specifici, in funzione degli obiettivi a breve, medio e lungo termine;
5. identificazione del setting terapeutico appropriato.
6. per il linfedema di norma è da prevedersi il setting ambulatoriale, eccezion fatta per le disabilità complesse ove il bisogno clinico, riabilitativo e socio-assistenziale del paziente possa richiedere altro regime di presa in carico. Al fine di garantire l'appropriatezza della definizione del setting terapeutico riabilitativo, è auspicabile l'identificazione a livello regionale / nazionale di strutture sanitarie in grado di garantire trattamenti qualificati, anche in casi selezionati di dimostrata complessità;
7. prescrizione della terapia farmacologica;



8. prescrizione di ortesi ed ausili ed in particolare
 - a. bende e tutori elastocompressivi, prescrivibili anche dallo specialista angiologo e dal chirurgo vascolare (per eventuali dati indicativi, e non prescrittivi, circa il fabbisogno medio annuo di materiale si può consultare il sito <http://www.malattierarepiemonte.it> o contattare il numero di telefono 0112402127 (dal lunedì al venerdì dalle ore 9.00 alle ore 16.30);
 - b. calzature di serie e su misura;
 - c. plantari correttivi;
 - d. eventuali altri ausili compresi nei LEA;
9. attività di counselling;
10. prognosi riabilitativa e verifiche nel tempo del PRI.

Il trattamento riabilitativo si avvale di un approccio terapeutico integrato, che si articola in due fasi:

- A. *Una prima fase* mirata al *recupero funzionale* che si basa sulla *Terapia Complessa Decongestiva* e che comprende [2,3,5,6,7,8,9,10]:
 1. Cura della cute: ai fini della prevenzione e della sorveglianza delle infezioni cutanee (batteriche o fungine);
 2. Linfodrenaggio manuale secondo le diverse metodiche;
 3. Bendaggio multistrato: mediante sovrapposizione a strati di materiali specifici (confronta punto 8a della presa in carico riabilitativa);
 4. Ginnastica decongestiva : mediante programmi specifici con esercizi di mobilizzazione attiva .

I cicli di trattamento devono pertanto prevedere: linfodrenaggio manuale, bendaggio elastocompressivo, rieducazione della minore o maggiore disabilità ed il counselling fisioterapico, e potranno essere ripetuti in relazione ai bisogni clinico-riabilitativi e assistenziali del paziente.

Sulla base della pratica clinica, ed in assenza di indicazioni specifiche della letteratura, la frequenza delle sedute di trattamento può variare da 3 a 5 giorni/ settimana, mantenendo il bendaggio costante.

- B. *Una seconda fase* mirata al *mantenimento dei risultati* ottenuti al termine dell'iter sanitario: sulla base del counselling fisioterapico il paziente acquisisce l'autonomia nel selfcare , che comprende le norme di igiene di vita a scopo preventivo e terapeutico, l' addestramento all'auto-drenaggio, all'auto-mobilizzazione, all'auto-bendaggio ed all'utilizzo quotidiano dell' adeguato indumento elastocompressivo; il paziente apprende inoltre programmi specifici di esercizio fisico, eventualmente inseribili in idonei percorsi extrasanitari di Attività Fisica Adattata (AFA) .

Follow up

A completamento del percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da linfedema primario si rendono necessari interventi di sorveglianza clinica e/o strumentale che possono coinvolgere, a seconda dei casi, tutti gli operatori del



team multidisciplinare e multiprofessionale. Nei casi stabilizzati, salvo variazioni del quadro clinico, è consigliabile effettuare controlli clinici almeno una volta all'anno; la cadenza delle visite di controllo sarà modulabile a giudizio del curante in fase subacuta o in presenza di complicanze.



Principali voci bibliografiche:

1. Consensus Documento f the International Society of Lymphology : *The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema*; Lymphology 36 (2009) 84-91
2. B.Vinny Logan – *Incidence and Prevalence of lymphedema a literature review*-Journal of Clinical Nursing 1995; 4: 213-219
3. M.Foldi, E. Foldi, S.Kubik : *Textbook of Lymphology*. Urban & Fischer, 2003
4. Linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio del linfedema degli arti
5. P.Bourgeois - *Lymphoscintigraphie Pedieuse .Protocole d'investigation lymphoscintigraphique des oedèmes des membres inferieurs en 3 a 5 phases*;
http://www.bordet.be/en/services/medical/nuclear/convent_e/lympho/intro_e.html
6. S.Michelini, C.Campisi, M.Ricci et al. : *Linee guida italiane sul linfedema (Documento finale della Commissione Ministero della Salute sulle linee guida sul linfedema) (Novembre 2006)*, EUR MED PHYS 2007:43 (Supp.1 to n°3)
7. G.B. Agus, C. Allegra, G. Arpaia, *LINEE GUIDA SULLA DIAGNOSI E TERAPIA DELLE MALATTIE DEI LINFATICI*
8. Leduc O, Peeters A, Bourgeois P. – *Bandage :scintigraphic demonstration of its efficacy on colloidal protein reabsorption during muscle activity*. In Progress in lymphology XII ed Nishi et al. Amsredam , Exepta Med : 420 – 423
9. Olszewshi WL, Engeset A. – *Vasomotric function of lymphatics and lymph transport in limbs during massage and with elastic support*. In Progress in lymphology XI, ed H.Partsch,Amsterdam,Exepta Med, Int. Cong. Series 779, 1988 : 571-575.
10. Casley-Smith, Judith R. *Exercises for Patients with Lymphoedema of the Leg and a Guide to Self-Massage and Hydrotherapy Exercises*". The Lymphoedema Association of Australia (1999), 5th. edn., 30 pp.
11. K.Lane, L. Dolan, D. Worsley, D.McKenzie *Lymphoscintigraphy to Evaluate the Effect of High versus Low Intensity Upper Body Dynamic Exercise on Lymphatic Function in Healthy Females*, Lymphatic research and biology, Volume 4, Number 3, 2006
12. M. Ricci *L'ICF e il linfedema*. Linfedema primario e secondario-diagnosi, terapia e percorsi riabilitativi. Abano Terme, 30-31/3/12
13. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd, 2006.



M. Alpa	Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare – CMID Torino
L. Acquadro	Medicina riabilitativa- Ospedale degli Infermi Biella
M. Baccega	Medicina Nucleare 1- Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino - Presidio Molinette
S. Baldovino	Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID Torino
M. Bellò	Medicina Nucleare 2- Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino - Presidio Molinette
S. Borracino	Recupero e Riabilitazione Funzionale - Area Pinerolo Orbassano
M. Bovio	Recupero e Rieducazione Funzionale - Ospedale San Lazzaro Alba
D. Buscaglione	Recupero e Riabilitazione Funzionale - Ospedale Regionale Umberto Parini Aosta
R. Carapellucci	Angiologia - Ospedale Mauriziano Umberto I Torino
C. Casalino	Recupero e Riabilitazione Funzionale - Ospedale Regionale Umberto Parini Aosta
C. Costa	Recupero e Rieducazione Funzionale Settimo Torinese
L. D'auria	Recupero e Rieducazione Funzionale- Ospedale San Lorenzo di Carmagnola
I. Dimonopoli	Medicina Fisica e Riabilitazione- Ospedale Maria Vittoria Torino
U. Dominici	Specialista in Flebologia - Consulente CMID
F. Ferrero	Chirurgia Vascolare- Ospedale San Giovanni Bosco Torino
L. Garbuino	Recupero e Riabilitazione Funzionale Chivasso
L. Granero	Recupero e Riabilitazione Funzionale- Ospedale San Giovanni Bosco Torino
T. Iacomussi	Medicina Fisica e Riabilitazione- Ospedale Maria Vittoria Torino
P. Iseppi	Recupero e Rieducazione Funzionale – Ospedale Martini Torino
M.G. Lento	Recupero e Rieducazione Funzionale – Ospedale Martini Torino
P. Merli	Rieducazione Funzionale - Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino - Presidio Molinette
N. Nespolo	Medicina Fisica e Riabilitazione- Ospedale Maria Vittoria Torino
R. Odoni	Recupero e Riabilitazione Funzionale - Area Pinerolo Orbassano
M. Perrod	Recupero e Riabilitazione Funzionale - Ospedale Regionale Umberto Parini Aosta
G. Picciotto	Medicina Nucleare 1- Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino - Presidio Molinette
G. Pilone	Recupero e Riabilitazione Funzionale- Ospedale San Giovanni Bosco Torino
B. Poetto	Recupero e Riabilitazione Funzionale - Area Pinerolo- Orbassano
G. Rando	Recupero e Rieducazione Funzionale - Ospedale San Lazzaro Alba
A. Riboli	Recupero e Riabilitazione Funzionale Area Metropolitana Collegno
D. Roccatello	Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID Torino
P. Rosiello	Recupero e Riabilitazione Funzionale Area Metropolitana Collegno
L. Rusca	Medicina riabilitativa- Ospedale degli Infermi Biella
M.P. Schieronì	Rieducazione Funzionale - Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino-Presidio Molinette
S. Spertino	Medicina Fisica e Riabilitazione- Ospedale Maria Vittoria Torino
E. Stasi	Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID Torino
O. Testori	Medicina Nucleare - Ospedale Arrigo e Biagio Alessandria
V. Veglio	Specialista in Infettivologia - Consulente CMID



Allegato 1

SCINTIGRAFIA LINFATICA E LINFOGHIANDOLARE SEGMENTARIA

L'Indagine viene eseguita secondo il protocollo del Prof. Pierre Bourgeois reperibile per esteso su Internet all'indirizzo:

http://www.bordet.be/en/services/medical/nuclear/convent_e/lympho/intro_e.html

Indicazioni

Conferma diagnostica di un possibile edema primario in previsione di trattamento – Bilancio pre-operatorio – Ricerca di un linfedema latente.

Radiofarmaco

Nanocoll® (sospensione di frammenti di albumina umana denaturata dal calore, delle dimensioni medie di 80 nm). Consentono la visualizzazione dei vasi linfatici efferenti il punto di iniezione e delle stazioni linfonodali

Protocollo in tre fasi

Preparazione e Somministrazione

Dopo premedicazione locale con pomata anestetica EMLA, praticare l'iniezione **sottocutanea** dei nanocolloidi tecnezati (111 MBq in 0,2 ml) in 7 secondi nel primo spazio interdigitale di entrambi i piedi.

Testata della Gamma-Camera posizionata ad una *distanza standard* dal lettino.

Posizionamento dei piedi con il dorso il più possibile *orizzontale* (memorizzare la posizione!).

Acquisizione dell'indagine (Fasi 0 e 1)

FASE "0" Misura dei punti di iniezione e del residuo nelle siringhe

FASE "1" (Valutazione a riposo) Posizionare la testata sulle regioni inguinali – Acquisizione dinamica di 90 frames di 20 secondi (30 minuti)

Scansione Whole Body dalla testa ai piedi

Acquisizione dell'indagine (Fase 2)

FASE "2" (valutazione in corso di esercizio moderato: movimento dei piedi e delle dita "tip-toeing").

Acquisizione dinamica di 90 frames di 10 secondi in matrice 64, centrata sulle regioni inguinali (15 minuti) con:

- arti a riposo per 5 minuti
- tip-toeing dei piedi e delle dita per 5 minuti
- arti a riposo per 5 minuti

Scansione Whole Body dalla testa ai piedi

Acquisizione dell'indagine (Fase 3)

FASE "3" (valutazione dopo un'ora di cammino regolare o 30 minuti di pedalata su cyclette).

Viene ripetuta la fase "0" con misura sui piedi e posizionamento standardizzato dal punto di vista geometrico

Scansione Whole Body dalla testa ai piedi