

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Il linfedema primario precoce: descrizione di due casi e revisione della letteratura

Chiara Oretti¹, Gabriele Cont¹, Egidio Barbi¹, Barbara Ziani², Federico Marchetti¹

¹Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

²UO. di Patologia vascolare, Ospedale di Cattinara, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marchetti@burlo.trieste.it

Lymphedema praecox: two cases report and review of the literature

Key words: Lymphedema praecox, Cases report, Literature review

KEY WORDS

SUMMARY

INTRODUZIONE

La comparsa in un bambino o, più frequentemente, in un adolescente di un “gonfiore” di una gamba può rappresentare un problema diagnostico. Tra le cause di edema degli arti inferiori bisogna considerare il linfedema primario, una patologia rara in età pediatrica ed adolescenziale con una stima della prevalenza pari a 1,15 casi su 100.000, al di sotto dei 20 anni di età. Riportiamo due casi di ragazze in cui è stata formalizzata la diagnosi di linfedema primario precoce.

CASI CLINICI



Figura. Linfedema della gamba dx **Caso I.** V. è una ragazza di 14 anni, senza precedenti anamnestici di rilievo, che circa un anno prima ha presentato la comparsa, descritta come improvvisa, di “gonfiore” inizialmente localizzato solo alla gamba dx e successivamente, anche se molto meno evidente,

anche a livello della gamba sx. V. era in ottime condizioni generali, normotesa, con sviluppo puberale completo. Non evidenza di linfoadenomegalia nelle comuni sedi di repere. L'arto inferiore dx era tumido, in minor misura anche quello sx (differenza tra i due polpacci di 2.5 cm) (vedi Figura) con

presenza di fovea da digitopressione su entrambe le caviglie. La cute era indenne e non calda. I polsi femorali e poplitei erano presenti bilateralmente. Non era presente limitazione funzionale; la ragazza avvertiva senso di "pesantezza" agli arti (più il sx) con a volte fatica nella deambulazione.

Caso II. M. è una ragazza di 11 anni e 6 mesi che ha sempre goduto di buona salute. All'età di 7-8 anni comparsa di una tumefazione tibio-tarsica a sx, generalmente dolente solo durante la deambulazione; il gonfiore a volte interessava anche il dorso e le dita del piede sx con modesta impotenza funzionale e secondaria zoppia (mancata dorsi-flessione piede sx). Tale tumefazione si manifestava inizialmente dalle 2 alle 4 volte all'anno, per poi diventare persistente negli ultimi 12 mesi, con importante componente dolorosa, in particolar modo, a carico della pianta del piede. La cute sovrastante era indenne, senza segni di flogosi ed interessamento articolare.

Riscontro di una "tumefazione" rotondeggiante dell'estremo distale del polpaccio che scompariva dopo manipolazione dell'arto. Non evidenza di linfadenomegalia.

In entrambi i casi non vi era familiarità per una patologia edemigena. Prima del ricovero le ragazze erano state sottoposte ad indagini di laboratorio (emocromo, indici di flogosi, funzionalità tiroidea, protidogramma, funzionalità epatica e renale, complementemia, pattern autoanticorpale) e a un eco-color-doppler degli arti inferiori (esclusione di una patologia venosa) che sono risultati negativi. Anche l'ecografia addominale non aveva evidenziato la presenza di masse addominali.

Alla luce della storia clinica, dell'obiettività e degli esami eseguiti, la prima ipotesi diagnostica formulata è stata di linfedema primitivo (da ipo o aplasia del sistema linfatico distrettuale).

Era da escludere in modo definitivo che vi fosse una condizione di "ostacolo" secondario a eventi compressivi a livello pelvico-addominale (linfedema secondario). In entrambe le ragazze è stata eseguita un'ecografia degli arti inferiori che ha escluso una qualsiasi causa compressiva del sistema linfatico (assenza di masse, lipomi, cisti, ernie muscolari). L'ecografia addome e la RMN della pelvi che sono risultate negative sono state eseguite con l'obiettivo di escludere oltre che la presenza di masse, anche un possibile quadro di fibrosi retroperitoneale (RMN) e di linfangectasia intestinale (ecografia) che a volte si associa al linfedema congenito da ipoplasia dei vasi linfatici. Non vi erano elementi clinici ed ecografici suggestivi di una disgenesia gonadica. L'eco-color-doppler degli arti inferiori ha confermato la pervietà dei circoli venosi superficiali e profondi.

In entrambi i casi la linfoscintigrafia non è stata eseguita perché abbiamo ritenuto che aggiungesse poco in senso diagnostico e terapeutico; questo in attesa anche di vedere i risultati di un programma terapeutico che ha previsto esercizi fisici, drenaggio posturale, utilizzo di calza elastica (con pressioni graduate), massaggi con linfodrenaggio, scrupolosa igiene della cute, con discreti risultati. Nel caso di M. il dolore a livello del piede era da riferire ad una fascite plantare (inserzionale testa I° metatarsale).

DISCUSSIONE

Il linfedema, come dice la parola stessa, è un edema, ossia un gonfiore di natura linfatica (i linfatici sono microscopici vasi che portano un liquido incolore e molto denso, la linfa, dalla periferia degli arti verso il cuore). L'edema di una gamba può dipendere da un eccesso di liquidi (malattie vascolari che producono ostruzione dei vasi, insufficienza cardiaca o renale o condizioni favorevoli un accumulo di liquidi nel tessuto interstiziale), oppure da un difetto di drenaggio linfatico (alterazioni del sistema linfatico o dei linfonodi, con vero e proprio linfedema) per cui ristagnano acqua e proteine. I linfedemi sono classificati come secondari o primari.

Linfedemi secondari sono determinati da una lesione dei vasi linfatici e/o dei linfonodi (per ostruzione, compressione, rimozione): tra le cause più comuni ci sono i tumori che infiltrano o comprimono il sistema linfatico, le infezioni, i traumi (inclusi quelli chirurgici che portano ad una obliterazione anatomica), la radioterapia, le malattie osteoarticolari, le malattie del sistema venoso in stadio avanzato. Tutte queste condizioni sono rare in età pediatrica.

Linfedemi primari si classificano in base all'età d'insorgenza in: **congenito, precoce** (con comparsa di solito tra i 9 ed i 20 anni) e **tardivo** (>35 anni).

Il linfedema congenito (linfedema ereditario di tipo I o malattia di Milroy) ha una eredità di tipo autosomico dominante con penetranza incompleta e si caratterizza per una insorgenza nell'infanzia di edema agli arti inferiori (di solito bilaterale) associato a ricorrenti episodi di cellulite, alterazioni delle unghie dei piedi, papillomatosi e idrocele. Sono descritti casi con ascite chilosa, severa ipoprotidemia, versamento pleuritico bilaterale. E' causato da una mutazione nel recettore 3 del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR3), conosciuto anche come gene FLT4.

Alcune sindromi genetiche, come la S. di Turner e di Noonan possono associarsi a linfedema.

Il linfedema precoce è la forma più comune di linfedema primario. La maggioranza dei casi descritti in letteratura riportano una maggiore frequenza nel sesso femminile (rapporto 4:1) un'insorgenza possibile in età adolescenziale o preadolescenziale ed una localizzazione agli arti inferiori, di solito bilaterale, ma anche con differenza nel grado di interessamento delle due estremità. Rare sono le descrizioni di linfedema primario con localizzazione sia agli arti inferiori che superiori, mentre non è raro l'interessamento del braccio nei casi di linfedema secondario o congenito. Sono descritti casi di linfedema precoce familiare (dovuti alla mutazione del gene FOXC2) con insorgenza durante la pubertà, associati a quadri sindromici con fenotipo diverso, ma con aspetti sovrapponibili e con un possibile interessamento degli arti, dei genitali, del viso, del laringe, delle unghie.

Il linfedema primario sarebbe causato da un sviluppo anormale del sistema linfatico, con ipoplasia dei vasi. Non è noto perché tende ad interessare quasi esclusivamente gli arti inferiori, forse per l'effetto della gravità. Uno degli elementi determinanti nella patogenesi potrebbe essere una modificazione del flusso linfatico legato al fatto che i vasi della pelvi

non si sviluppano rapidamente come gli organi sessuali interni, determinando un'insufficienza linfatica degli arti inferiori. Questa è una teoria da alcuni ipotizzata tenendo in considerazione la storia naturale di alcuni casi di sindrome di Turner con linfedema di tipo congenito che vanno incontro nell'infanzia ad una risoluzione spontanea del quadro, con ricomparsa dello stesso solo nel caso in cui venga indotto farmacologicamente il menarca.

Unaclassificazione di gravità clinica del linfedema è riportata nel Box qui di seguito.

Ladiagnosi del linfedema precoce è fondamentalmente clinica e si basa sulla storia, sull'esame obiettivo e sulla esclusione, oltre che delle cause secondarie ostruttive (vedi prima), dell'ipotiroidismo, di una grave condizione di ipoalbuminemia, di malattie osteoarticolari, del connettivo e dell'angioedema ereditario. La maggioranza di queste condizioni hanno tuttavia storia ed una obiettività diversa da quella del linfedema primitivo.

L'iter diagnostico è relativamente semplice e si basa sull'esecuzione di un eco-color-doppler (per essere sicuri che si tratti di una patologia linfatica e non venosa), dell'ecografia addominale ed eventualmente della RMN della regione pelvica per escludere la presenza di una massa. La linfoscintigrafia, come detto, è un esame che non aggiunge molto alla diagnosi, ma in alcuni casi può essere utile per definire la gravità della patologia.

La terapia è conservativa e si basa sull'applicazione di calze elastiche, sul drenaggio posturale e tramite massaggi ed a volte su presidi pneumatici compressivi. La chirurgia, con l'utilizzo di diverse tecniche, è da prendere in considerazione in casi molto gravi che non rispondono alla terapia medica, in quanto le percentuali di successo ottenute sono complessivamente basse (intorno al 30% dei casi) e la storia naturale della malattia, nella maggioranza dei pazienti, è favorevole. Alcune segnalazioni riguardano il trattamento con benzopirene (che potrebbe ridurre l'eccesso di proteine) ma con incerti risultati. Un problema rilevante riguarda il grado di accettazione del problema da parte della famiglia e soprattutto della giovane adolescente. Rare complicanze sono la cellulite e la linfangite.

Bibliografia di riferimento

- Lewis JM, Waled ER. Lymphedema precoc. *Pediatrics* 1984;104:641-7.
- Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 1985;76:206-17.
- Casley-Smith JR, Morgan RJ, Piller MB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-(α)-pyrone. *N Engl J Med* 1993;329:1158-63.
- Harel L, Amir J, Nussinovitch M, Straussberg R, Varsano I. Lymphedema praecox seen as isolated unilateral arm involvement: Case report and review of the literature. *J Pediatr* 1997;130(3):492-4.
- Wright NB, Carty HML. The swollen leg and primary lymphoedema. *Arch Dis Child* 1994;71(1):44-9.
- Spiegel R, Ghalamkarpoua A, Daniel-Spiegel E, Vikkula M, A Shalev S. Wide clinical spectrum in a family with he-

reditary lymphedema type I due to a novel missense mutation in VEGFR3. *J Hum Genet.* 2006 Aug 19; (Epub ahead of print).

- Ghalamkarpour A, Morlot S, Raas-Rothschild A, Utkus A, Mulliken JB, Boon LM, Vikkula M. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet* 2006;70(4):330-5.
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Lymphedema hereditary I.
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Lymphedema hereditary II.