

LINFEDIEMI PRIMARI CRONICI

Codice di esenzione RGG020

Definizione

Il linfedema primario è una patologia cronica, evolutiva e invalidante del sistema linfatico, legata ad un'alterazione congenita funzionale o su base linfangioadenodisplasica (sia dei vasi linfatici che dei linfonodi), che si manifesta con un accumulo anomalo di linfa nel tessuto interstiziale, a distribuzione variabile, in base alla forma clinica specifica.

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, infezioni, 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, è stimata in 1 caso su 6.000/10.000 individui, interessando prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto M:F = 1:3.

Riguardo alla classificazione del linfedema primario, in passato veniva comunemente utilizzata la distinzione in Linfedema Connatale, Precoce e Tardivo, basata sull'età di insorgenza della patologia. Negli ultimi anni si è passati invece ad una classificazione fenotipica più moderna, correlata alla patogenesi e alla genetica.

Secondo le "Linee di indirizzo su linfedema ed altre patologie correlate al sistema linfatico" del Ministero della Salute del 12/07/2016, il linfedema primario è classificabile come sporadico, ereditario, sindromico.

Ancora, nel DPCM n° 15 del 12/01/2017 (Definizione e aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n° 502) è contenuta la classificazione del linfedema primario cronico in:

- linfedema idiopatico,
- linfedema ereditario di tipo 1 (linfedema di Nonne-Milroy),
- linfedema primitivo autosomico recessivo,
- linfedema ereditario di tipo 2 (linfedema di Meige).

Una classificazione del linfedema primario su base genetica è stata pubblicata nel 2010 (aggiornata nel 2013 - *Connell FC, Clin Genet 2013*) e più recentemente nel 2020 (*Gordon K, J Med Genet 2020*).

L'algoritmo diagnostico, sviluppato su una casistica di oltre 330 pazienti, guida il medico nella diagnosi della forma manifestata dal singolo paziente (vedi Appendice I).

L'algoritmo prevede l'analisi rigorosa del fenotipo clinico e della storia familiare. L'osservazione dei diversi caratteri fenotipici e delle eventuali anomalie associate, orienta verso la diagnosi della singola forma.

L'approccio clinico prende in considerazione non solo l'età di insorgenza, ma anche la topografia di distribuzione dell'edema, l'eventuale storia familiare positiva per linfedema e la presenza di disfunzioni

associate, quali ad esempio dismorfismi, malformazioni vascolari, crescita eccessiva degli arti, ectasie venose, distichiasi e il coinvolgimento linfatico sistemico.

Tale percorso, basato su una accurata fenotipizzazione, conduce alla comprensione della storia naturale della patologia, alla gestione delle specifiche condizioni e all'accurata valutazione della ricorrenza dei rischi per i discendenti del paziente affetto e per le successive generazioni.

L'ultimo aggiornamento della classificazione individua:

- un primo gruppo costituito dalle "malformazioni vascolari associate ad altre anomalie", che possono riconoscere mutazioni genetiche post-zigotiche (ad es. mosaicismi). In questa categoria il linfedema non è il fenomeno vascolare preponderante e può non essere presente;
- un secondo gruppo, dove le anomalie linfatiche sono suddivise in "linfedema primario" e "malformazioni linfatiche". In queste due categorie il linfedema è conseguenza di un presunto difetto genetico germinale causale (ereditario) o dovuto a mutazioni genetiche post-zigotiche, responsabile di un difetto della struttura o della funzione delle vie di conduzione linfatica.

Il linfedema primario è ulteriormente suddiviso in 5 categorie, nelle quali confluiscono le forme note di linfedema primario:

- linfedemi associati a malformazioni linfatiche,
- linfedemi sindromici,
- linfedemi con coinvolgimento somatico o viscerale a insorgenza pre o post-natale,
- linfedemi connatali (esordio < 1 anno di età),
- linfedemi a insorgenza tardiva (esordio > 1 anno di età).

Sono note circa 20 mutazioni genetiche coinvolte nelle forme conosciute di linfedema, che codificano per proteine che agiscono attorno al percorso di segnale di VEGFR3 (recettore del ligando VEGFC). L'attivazione del complesso avvia la proliferazione delle cellule endoteliali linfatiche.

Gran parte delle mutazioni interessano il processo di trascrizione dei fattori nucleari per la replicazione delle cellule endoteliali durante la crescita e la loro funzione in età fetale.

Le cinque categorie del linfedema primario

Le malformazioni linfatiche

Possono presentarsi in diverse forme e determinare disturbi dello sviluppo che possono portare a evidenti difetti strutturali delle vie di conduzione linfatica. Se tali malformazioni interferiscono con il drenaggio linfatico causano linfedema (malformazioni del tronco linfatico), altrimenti rimangono anomalie isolate e non causano linfedema (malformazioni non troncolari).

Il linfedema primario sindromico

E' associato a numerose sindromi (vedi Appendice II), forme cromosomiche, da mutazione di un gene noto e da cause non note tra cui la sindrome di Turner (codice di esenzione RN0680), di Prader-Willi (codice di esenzione RN1310), di Noonan (codice di esenzione RN1010), di Hennekam, di Berger e l'ipotricosi-linfedema-telangiectasia. Il linfedema, quando è presente, è solitamente localizzato ai piedi o alle mani, e il carattere identificativo delle forme sindromiche è la presenza di note dismorfiche.

Il linfedema con coinvolgimento somatico e viscerale

Riconosce alcune forme: multi segmentale, generalizzata, idrope fetale linfatico-relata, anomalia della conduzione linfatica centrale. Possono essere presenti versamento pericardico e pleurico, idrope fetale, linfangiectasia intestinale con enteropatia proteino-disperdente. La forma multi segmentaria è caratterizzata da distribuzione asimmetrica dell'edema, con storia familiare negativa, non correlata ad oggi a mutazioni genetiche note.

La sindrome di Hennekam, al contrario, è una forma somatica generalizzata con edema diffuso ai quattro arti, linfangiodisplasia polmonare e intestinale, ipertiroidismo e ritardo mentale. I caratteri somatici facciali sono viso appiattito, ponte nasale piatto e ipertelorismo. Nel 23% dei casi è riconosciuta la mutazione genetica a carico di CCBE1.

Il linfedema connatale

Esordisce entro il primo anno di età ed è legato a un'alterazione della linfangiogenesi. La sindrome di Milroy ha esordio neonatale, storia familiare positiva negli ascendenti, distribuzione tipica ai piedi e alle gambe con pliche persistenti tra le falangi e verticalizzazione ungueale.

L'edema si presenta spesso alla nascita duro e organizzato, perché la mutazione del recettore di VEGFR3 determina una ridotta crescita delle cellule endoteliali linfatiche, coinvolgendo soprattutto i vasi linfatici iniziali.

Il linfedema a insorgenza tardiva

Si manifesta dopo il primo anno di età con diverse forme cliniche. Il linfedema-distichiasi presenta nel 95% dei casi una mutazione del gene FOXC2 (autosomica dominante) e nel 10% si associa anche a cardiopatie. FOXC2 è deputato alla normale funzione e mantenimento delle valvole dei vasi venosi e linfatici e una sua mutazione comporta un'alterata progressione della linfa nei collettori linfatici superficiali e profondi, a differenza della sindrome di Milroy dove è dimostrato un alterato ingresso di linfa a livello dei capillari linfatici iniziali.

Un'altra patologia che esordisce in età puberale è la malattia di Meige (linfedema cronico familiare di secondo tipo) che presenta familiarità con trasmissione autosomica dominante e incidenza 3:1 come rapporto femmine/maschi.

La Classificazione dell'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) del 2014 comprende:

- a) malformazioni linfatiche comuni (cistiche)
 - macrocistiche,
 - microcistiche,
 - miste;
- b) anomalia linfatica generalizzata (GLA);
- c) malformazioni linfatiche della sindrome di Gorham-Stout;
- d) malformazioni linfatiche troncolari (linfedema primario)
 - morbo di Nonne-Milroy,
 - linfedema primario ereditario,

- linfedema-distichiasi,
 - ipotricosi-linfedema-telangectasia,
 - linfedema primario con mielodisplasia,
 - anomalia linfatica primaria generalizzata (Sindrome di Henneckam),
 - microcefalia con o senza corioretinopatia e linfedema,
 - linfedema e atresia coanale;
- e) altre forme.

Trattandosi di una patologia di tipo evolutivo, è stata adottata la stadiazione proposta da Földi e dalla International Society of Lymphology (ISL):

STADIO 0: linfedema latente (evidenziabile unicamente con l'esame linfoscintigrafico);

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 alterazioni degenerative cutanee quali verrucosi linfostatici e papillomatosi sulle dita del piede.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

Possono essere sottoposti alle procedure diagnostico-terapeutiche previste per giungere a confermare o escludere la diagnosi di linfedema primario:

- pazienti che presentino alla nascita edemi agli arti superiori e/o inferiori, al volto, al tronco o ai genitali;
- pazienti con patologia ereditaria nel gentilizio (linfedema ereditario di tipo 1 - Linfedema di Nonne-Milroy; linfedema ereditario di tipo 2 - Linfedema di Meige; linfedema - distichiasi);
- pazienti che sviluppino linfedema 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

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Il percorso diagnostico per confermare la diagnosi di linfedema primario e per effettuare un'esenzione di malattia rara comprende:

- elementi clinici (visita specialistica con angiologo, chirurgo vascolare, fisiatra),
- dati laboristici,
- elementi strumentali,
- elementi genetici/biologia molecolare.

ELEMENTI CLINICI

Visita specialistica (angiologo, chirurgo vascolare, fisiatra)

Gli elementi clinici essenziali sono:

- l'indagine anamnestica, prendendo in considerazione l'età di insorgenza, la topografia di distribuzione dell'edema, l'eventuale storia familiare positiva per linfedema e la presenza di disfunzioni associate (quali ad es. dismorfismi, malformazioni vascolari, crescita eccessiva degli arti, ectasie venose, distichiasi), il coinvolgimento linfatico sistemico, la presenza di comorbidità. Il linfedema può causare vari sintomi: dolore, senso di pesantezza dell'arto colpito, impotenza funzionale, sintomi la cui intensità dipende dalla localizzazione e dallo stadio della malattia;
- l'esame clinico linfologico e in particolare la diagnosi differenziale con edema venoso, venolinfatico, da patologia epatica, renale, cardiaca. I segni clinici da ricercare sono l'edema di consistenza aumentata (in relazione all'evoluzione in fibrosclerosi), la mancanza del segno della fovea (può essere positivo all'esordio), il segno di Stemmer (l'impossibilità di plicare la cute alla base del secondo dito del piede), la presenza di distrofie cutanee (ipercheratosi, verrucosi linfostatica, linforrea, chilorrea, lesioni da esiti di linfangite) e le complicazioni dermato-linfangio-adenitiche. I pazienti affetti da angiodisplasia, iperstomia artero-venosa (Sindrome di Mayall), macro e micro fistole artero-venose congenite (Sindrome di Klippel-Trénaunay, codice di esenzione RN1510, o di Klippel-Trénaunay-Servelle) presentano gigantismo con allungamento dell'arto, dismorfismo del piede di diversa gravità, angiomi color "vino Porto" piatti e a carta geografica, iperidrosi plantare. La contemporanea presenza di obesità, insufficienza venosa, trauma e infezioni può complicare il quadro clinico;
- la misurazione dell'arto affetto da linfedema è un parametro fondamentale nella valutazione clinica e nel monitoraggio del linfedema. Le dimensioni (volume) dell'arto che devono essere sempre misurate e rapportate all'arto sano controlaterale e, in caso di interessamento bilaterale, rapportato alle precedenti valutazioni. Le misurazioni possono essere volumetriche, centimetriche o strumentali. Le metodiche di misurazione centimetrica sono quelle prevalentemente utilizzate per il basso costo, la semplicità d'uso e la possibilità di rilevare linfedemi localizzati. Vengono effettuate in punti di repere standardizzati, anche se non esiste una modalità di rilevazione unica: le differenze che si ottengono ai vari livelli tra i due arti vengono sommate ottenendo il valore delta.

La volumetria indiretta è basata sulla misurazione centimetrica ad intervalli di 10 cm, a partire dal margine del calcagno per l'arto inferiore e ad intervalli di 5 cm dalla prima plica palmare al polso per l'arto superiore. Per il calcolo del volume partendo dalla misurazione delle circonferenze può essere utilizzata la formula del tronco di cono "frustum metod" : $V_{limb} = \sum \pi (X^2 + Y^2 + XY) h/3$, dove X è la circonferenza nel punto più distale del segmento di arto misurato e Y è un punto posto h cm al di sopra del punto X (Linee Guida della Società Italiana di Diagnostica Vascolare, aggiornamento 2016).

Nel linfedema monolaterale possiamo distinguere tre livelli di gravità:

- lieve (differenza volumetrica < 20%);
- medio (differenza volumetrica 20-40%);

- grave (differenza volumetrica > 40%).

L'evoluzione naturale del linfedema è verso un progressivo aumento del volume e della consistenza con impossibilità alla restitutio ad integrum, in relazione alla tendenza delle proteine a gelificare ed organizzarsi in senso fibrotico.

DATI LABORATORISTICI

Gli esami di laboratorio sono indicati nei casi di dubbia diagnosi differenziale con forme secondarie.

Il linfedema primario è associato a normalità dei seguenti parametri: creatininemia, esame urine, proteinuria delle 24 ore, assetto enzimatico epatico, TSH (ormone tireostimolante), pro-BNP o NTpro-BNP (pro peptide natriuretico di tipo B), Reuma test, VES (velocità di eritrosedimentazione), PCR (proteina C-reattiva).

ELEMENTI STRUMENTALI

Per la prosecuzione del percorso diagnostico-terapeutico deve essere eseguito un ecocolordoppler degli arti che deve prendere in considerazione eventuali patologie venose comprese quelle da compressione estrinseca e fistole artero venose. Tale accertamento è importante per una valutazione del quadro emodinamico e linfodinamico particolarmente in quelle sindromi in cui vi è un coinvolgimento sia dei vasi ematici che linfatici come la sindrome di Klippel-Trénaunay.

A completamento degli esami diagnostici preliminari viene richiesta la linfoscintigrafia, con valutazione del circolo superficiale e profondo. Tale accertamento funzionale risulta essere l'unico in grado di confermare il sospetto diagnostico. E' auspicabile che venga eseguito presso l'UO di Medicina Nucleare del Centro della Rete regionale malattie rare di riferimento per il codice di esenzione RGG020. 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 presso l'UO di Medicina Nucleare del Centro di riferimento per valutazione dell'attendibilità degli accertamenti già eseguiti, indicazioni ad effettuare nuovo esame, indicazioni a ripetere l'esame a scopo di controllo.

Accertamenti complementari in casi dubbi sono: l'ecografia addome superiore ed inferiore (indagine mirata sullo spessore della parete enterica, nel sospetto di linfangectasia da stasi), la radiografia torace, l'elettrocardiogramma, la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica nucleare mirata allo studio dei linfatici addominali e dotto toracico. Possono essere richieste emocolture nel caso di sepsi e sintomatologia tipo erisipela.

La fluoroscopia linfatica con verde indocianina è utile per lo studio morfologico e la valutazione funzionale del circolo linfatico superficiale.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La mutazione genetica è stata accertata in oltre 20 forme di linfedema primario, sia nelle forme sindromiche sia nelle forme familiari congenite e tardive (vedi Appendice III - *Brouillard P, J Clin Invest, 2014*). Tuttavia la mutazione può essere un riscontro sporadico. I test genetici andrebbero prescritti con un'accurata selezione dei pazienti in base a criteri clinico-anamnestici ed in stretta collaborazione con il collega genetista a cui far riferimento per l'interpretazione del test genetico, la valutazione dei familiari a rischio genetico e la valutazione del rischio riproduttivo.

Al termine del percorso diagnostico, soddisfatti i requisiti richiesti, il paziente verrà inserito nel Registro Lombardo delle Malattie Rare (ReLMaR) e potrà ricevere il certificato di esenzione col codice RGG020, rilasciato dallo Specialista del centro di riferimento della Rete.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"

Criteri Terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.

TERAPIE MEDICHE

La farmacologia ha nel linfedema solo un valore di supporto al trattamento fisico.

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 per os/ev,
- se allergia macrolidi,
- se non risposta fluorochinoloni, cefalosporine di II generazione, tetracicline.

La durata della terapia va da 2 a 4 settimane.

Dopo la seconda recidiva infettiva trova indicazione la profilassi con benzilpenicillina 1.200.000 U ogni 4 settimane (se indicata 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.

In presenza di enteropatia proteino-disperdente, da linfangectasia da stasi, nelle forme di displasia generalizzata o multisegmentaria, con coinvolgimento viscerale, o in forme di ascite chilosa, indicazione all'uso di oli a media catena (MCT).

Durante la fase intensiva di decongestione e soprattutto nella fase di stabilizzazione possono essere prescritti dallo specialista alcuni integratori in casi selezionati.

La classe di molecole farmacologiche più studiata e più utilizzata in campo flebolinfologico è quella dei benzopironi, che comprende gli alfa-benzopironi (cumarine) e i gamma-benzopironi (diosmina ed esperidina).

Presentano, soprattutto gli alfa, un buon effetto terapeutico, fundamentalmente nei primi stadi clinici, quando la fibrosi tissutale non ha ancora coinvolto irrimediabilmente i collettori linfatici stessi.

Gli alfa benzopironi comprendono la cumarina (5-6 alfa-benzopirone) che ha una spiccata attività linfotropa e svolge:

- azione proteolitica. Attiva e aumenta il numero dei macrofagi (che presentano attività ridotta nel linfedema cronico) nella sede dell'edema e quindi aumenta la lisi locale delle proteine infiammatorie e l'eliminazione delle proteine dall'interstizio. La rimozione delle proteine nel linfedema cronico elimina lo stimolo per un'eccessiva deposizione di fibrina e conseguente fibrosi;
- azione prolinfocinetica. Stimola la contrattilità del linfangione (azione prolinfocinetica) e la mobilitazione dei liquidi ristagnanti.

Pertanto, gli effetti sono:

- riassorbimento del fluido interstiziale,
- graduale regressione della fibrosi favorita dalla proteolisi macrofagica,
- riduzione dello stimolo infiammatorio cronico con conseguente minore incidenza degli episodi acuti e minore tendenza alla fibrotizzazione dell'edema.

La cumarina naturale quale estratto del *Melilotus officinalis* conserva intatte le sue attività prolinfocinetica e proteolitica e il suo utilizzo è stato validato con studi clinici nella cura del linfedema, delle vene varicose e della successiva insufficienza venosa cronica. A differenza della forma sintetica può essere assunta per periodi prolungati senza effetti collaterali di rilievo.

I gamma-benzopironi comprendono due gruppi di molecole più importanti: i bioflavonoidi (diosmina, esperidina, quercitina) e le rutine. Hanno una spiccata azione flebotropa antinfiammatoria, immunostimolante ed endotelio protettiva, agiscono soprattutto migliorando la permeabilità a livello del capillare venoso, favorendo il riassorbimento della componente idrica.

La diosmina è un flavonoide contenuto negli agrumi e nei frutti appartenenti alla famiglia delle Rutacee che può essere ottenuta industrialmente dall'Esperidina (flavonoide contenuti negli agrumi in particolare limone ed arance).

La rutina rappresenta un altro bioflavonoide con influenze positive sulla permeabilità capillare quindi riducendo l'extravasazione capillare. I rutosidi sono stati validati nel trattamento dell'edema. Svolgono anche azione anti-ossidante.

Altri principi attivi sono l'estratto di *Vitis vinifera* (proantocianidine oligomeriche) che protegge i capillari favorendo la funzionalità del microcircolo e la bromelina che appartiene ad un gruppo di enzimi proteolitici estratti dai frutti, dalle foglie e dal fusto dell'ananas e ha un'aumentata attività fibrinolitica, attività vasoprotettiva e soprattutto antinfiammatoria e antiedema.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Centro di riferimento della RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale, purché compresi negli appositi elenchi ministeriali disponibili online e periodicamente aggiornati:

[Ministero della Salute - Registro degli integratori alimentari.](#)

[Ministero della Salute - Elenco dispositivi medici registrati.](#)

[Ministero della Salute - Registro nazionale alimenti a fini medici speciali.](#)

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.

INTERVENTI CHIRURGICI

L'indicazione alla terapia chirurgica del linfedema primario risulta controversa e assai limitata. È imprescindibile un'accurata selezione dei casi, soprattutto nei confronti del linfedema primario dove è necessaria particolare attenzione allo specifico caso clinico, che può sottendere una genesi disfunzionale e non solo displasica.

Nel linfedema di Milroy e nel linfedema distichiasi, infatti, recenti studi pubblicati in letteratura hanno dimostrato la presenza di stazioni linfonodali inguinali funzionanti mentre si associano alterazioni valvolari sia dei collettori linfatici di gamba sia delle vene delle gambe. Questi aspetti depongono per una controindicazione sia agli interventi di anastomosi linfatico-venosa sia ai trapianti linfonodali. Solo un esiguo numero di pazienti con linfedema congenito sono candidabili al trattamento chirurgico e, nei casi selezionati, non responsivi ad una intensa, efficace e costante presa in carico riabilitativa, le aspettative devono essere orientate non alla guarigione ma ad un eventuale miglioramento della sintomatologia ed un eventuale alleggerimento delle misure conservative che restano comunque, quasi in tutti i pazienti, la base imprescindibile della terapia ad vitam.

L'approccio terapeutico chirurgico si compone di procedure fisiologiche e di procedure ablative. Le procedure fisiologiche mirano a ripristinare una parziale funzione di drenaggio linfatico con l'obiettivo di ridurre la stasi linfatica e migliorare la funzionalità del sistema immunitario loco-regionale diminuendo il rischio dello sviluppo di linfangiti. Il confezionamento di microanastomosi linfatico-venose è la procedura chirurgica più diffusa. A differenza di quanto accade per il linfedema secondario, per il quale il trattamento chirurgico sembra più efficace, nel linfedema primario il risultato è variabile perché è più complessa la selezione del paziente.

Tra i criteri di selezione, i più importanti sono:

- l'epoca di esordio della malattia (tanto più tempo è trascorso dall'esordio dell'edema, tanto peggiori sono i risultati post-chirurgici);
- il reperto linfoscintigrafico con l'identificazione delle vie linfatiche funzionanti o rallentate, il riconoscimento di linfonodi alla radice dell'arto e l'assenza di un significativo ristagno di mezzo di contrasto (dermal back flow).

Le procedure ablative, indicate in presenza di esagerata ipertrofia adiposa e fibrosa, mirano a ridurre l'eccesso tissutale che si instaura tipicamente in modo progressivo con il perdurare della malattia. Le tecniche proposte si pongono come obiettivo la riduzione localizzata di eccessi tissutali mediante liposuzione mirata, senza violare le zone di passaggio delle vie linfatiche. Tali tecniche richiedono la preventiva terapia decongestiva gestita in ambito riabilitativo.

Questa complessiva valutazione che porta alla selezione del paziente per la microchirurgia andrebbe effettuata nell'arco di 6-12 mesi dalla presa in carico del paziente, al fine di evitare le metaplasie tissutali e anche delle strutture linfatiche in senso fibrosclerotico.

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Centro di riferimento della Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

La presa in carico da parte del team riabilitativo inizia con la valutazione fisiatrica e la conseguente definizione del Progetto Riabilitativo Individuale (PRI). La valutazione fisiatrica del paziente con linfedema comprende, oltre alla valutazione clinica generale e linfologica secondo la metodica precedentemente descritta, l'esame obiettivo neuromotorio e funzionale con la valutazione del grado di disabilità da linfedema, anche attraverso scale di valutazione specifiche.

Sulla base della valutazione fisiatrica viene redatto il Progetto Riabilitativo Individuale, che definisce gli obiettivi riabilitativi a breve, medio e lungo termine (regressione del linfedema, controllo del dolore, recupero funzionale), il setting riabilitativo (solitamente ambulatoriale, in casi selezionati in regime di degenza o di attività ambulatoriale complessa ad alta intensità assistenziale - MAC) e gli esiti attesi.

Gli obiettivi del Progetto Riabilitativo Individuale vengono perseguiti attraverso l'attuazione dei Programmi riabilitativi individuali (Pri). Progetto e Programmi riabilitativi individuali vengono sempre stabiliti e condivisi con i componenti del team riabilitativo e con il paziente. Comprendono la combinazione di diverse metodiche prescritte in modo personalizzato, in base al singolo quadro clinico, alle caratteristiche ed alla stadiazione del linfedema, al grado di disabilità del paziente ed alla sua adesione al trattamento. Nel progetto riabilitativo vengono delineati: la tipologia degli interventi terapeutici, le modalità e i tempi di erogazione. La presa in carico deve prevedere, dopo una fase intensiva di decongestione, il passaggio del paziente alla fase di stabilizzazione che prevede anche la prescrizione del tutore, il suo collaudo ed un follow up a breve termine. Una volta stabilizzato l'edema si fisserà il follow up nella fase di mantenimento.

La prescrizione di tutori elastocompressivi e di ausili è parte integrante del programma riabilitativo e viene effettuata tramite il sistema ASSISTANT-RL quando concesso dalle recenti normative.

I tutori elastocontenitivi possono essere prescritti poco prima della fine della fase intensiva di decongestione.

Per il mantenimento ed il consolidamento dei risultati è infatti raccomandato da tutte le linee guida nazionali ed internazionali l'utilizzo dell'indumento elastico, che può essere standard o meglio su misura a seconda dei casi clinici. Gli indumenti elastici debbono rispettare le seguenti caratteristiche: trama piatta (o circolare in casi selezionati), materiali di qualità, uniformità e decrescenza di compressione in senso disto – prossimale, dichiarazione della classe di compressione espressa in mmHg alla caviglia o al polso, biestensibilità dell'elastomero e adattabilità alla forma dell'arto, tallone lavorato a maglia, areazione del tessuto, garanzia di durata dell'elastocompressione per non meno di sei mesi.

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.

Possono essere inoltre consigliati tutori elasto-contenitivi notturni e supporti aggiustabili o tutori velcrati che sostituiscono in casi selezionati il bendaggio o il supporto elasto-contenitivo

In base alle necessità del paziente possono essere prescritti tutori o ausili come plantari correttivi, rialzi ed eventuale calzatura su misura.

Un obiettivo fondamentale a medio-lungo termine è l'educazione del paziente alla cura ed igiene della cute e alla prevenzione delle recidive, seguendo precise norme igienico-comportamentali, anche attraverso l'autobendaggio e l'autolinfodrenaggio. In casi particolari viene addestrato un caregiver.

Durante il percorso riabilitativo, nella fase di mantenimento, è inoltre programmato un monitoraggio medico per potere modificare e adattare il Progetto riabilitativo ad eventuali cambiamenti e nuove esigenze della persona. La verifica finale permette di valutare il raggiungimento degli obiettivi e l'efficacia del PRI.

I Programmi riabilitativi individuali vengono svolti in tre fasi: una prima fase 'intensiva' volta al raggiungimento della massima decongestione possibile per il paziente, una seconda fase detta "di stabilizzazione" della decongestione col monitoraggio dell'idoneità del tutore al contenimento dell'edema ed una terza fase detta "di mantenimento" che prevede controlli clinici personalizzati durante l'anno, a cadenza da valutarsi per ogni specifico caso.

La fase intensiva consiste nel Trattamento Decongestivo Combinato (TDC), che può comprendere:

- il linfodrenaggio manuale delle stazioni linfonodali o il linfodrenaggio completo,
- il bendaggio multistrato elastocompressivo,
- il linfotape,
- il bendaggio con ossido di zinco,
- la rieducazione motoria con esercizi isotonici in elastocompressione,
- l'educazione terapeutica,
- la pressoterapia sequenziale (in casi selezionati).

Altre terapie fisiche proposte per la cura del linfedema sono: l'elettroterapia di stimolazione muscolare a scopo drenante, indicata nei pazienti con ridotta motilità limitatamente a edemi di recente insorgenza e di consistenza morbida; l'ultrasuonoterapia con un'indicazione anche di tipo antalgico, indicata per il trattamento di aree fibrotiche; le onde d'urto radiali indicate nel trattamento delle aree fibrotiche; il linfotape.

E' importante utilizzare le diverse metodiche terapeutiche non chirurgiche in modo combinato ed integrato, a seconda del caso e dello stadio clinico del linfedema, personalizzando il tipo di trattamento in ogni singolo caso clinico.

Le sedute vengono svolte quotidianamente, il loro numero e la durata vengono stabiliti in fase iniziale e possono essere modificati in relazione alla risposta terapeutica. Il primo giorno di trattamento riabilitativo il paziente viene sottoposto alla misurazione centrimetrica dell'arto affetto da linfedema in punti di repere standardizzati, rapportata all'arto sano che verrà confrontata con le misurazioni successive effettuate durante il Programma riabilitativo.

La fase di stabilizzazione inizia quando il paziente ha raggiunto un'ottima decongestione dell'arto. Il fisiatra prescrive il supporto elastocontenitivo più idoneo a diversa compressione secondo lo stadio clinico e secondo tolleranza. Il paziente resta in trattamento.

Durante la fase di stabilizzazione il paziente prosegue le sedute terapeutiche con frequenza decrescente fino al collaudo del tutore elastico e fino a quando il paziente o il caregiver ha appreso tutte le nozioni per l'uso e la conservazione ottimale del tutore stesso. La cadenza e durata delle sedute di stabilizzazione dipendono dall'evoluzione del singolo caso clinico.

Al domicilio il paziente prosegue con gli esercizi isotonici mantenendo l'elastocontenzione.

In casi selezionati possono essere consigliati l'autolinfodrenaggio e l'autobendaggio. In questa fase è fondamentale il ruolo del counseling fisioterapico per far acquisire al paziente o al caregiver la capacità di gestire il linfedema in autonomia, in particolare nella successiva fase di mantenimento, quando il paziente trascorrerà lunghi periodi lontano dalla struttura che l'ha preso in carico. Il paziente apprende inoltre programmi specifici di esercizio fisico.

Nella fase di mantenimento il paziente prosegue al proprio domicilio gli esercizi isotonici mantenendo l'elastocontenzione e l'utilizzo dell'indumento elastocontenitivo. In casi selezionati possono essere consigliati l'autolinfodrenaggio e l'autobendaggio.

In casi specifici e selezionati, lo specialista si esprime sulla eventuale assenza di controindicazioni a effettuare pressoterapia domiciliare. Attualmente tale tipologia di dispositivo resta a carico dell'assistito.

In questa fase è fondamentale la compliance del paziente e l'autonomia nella gestione del linfedema. Il paziente può aderire inoltre a programmi specifici di esercizio fisico (AFA).

Vengono programmati controlli periodici con l'obiettivo di valutare l'idoneità del supporto elastocontenitivo, la compliance del paziente, eventuali recidive o complicanze. Il paziente potrà essere sottoposto, al bisogno, a sedute di mantenimento da personalizzare in relazione agli esiti dello specifico caso.

Aspetti assistenziali

Il linfedema rappresenta una patologia disabilitante cronica, ancora spesso misconosciuta, con frequenti diagnosi errate, talora non trattata in modo appropriato. Bisogna porre molta attenzione a non confondere il lipedema con il linfedema per non attribuire la certificazione di malattia rara ad una patologia che ancora non è stata classificata e ufficialmente registrata.

In Appendice IV: documento INPS "Indicazioni tecnico-scientifiche per la valutazione del linfedema in ambito previdenziale ed assistenziale".

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)
- Guida " [Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari](#) " - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020
- Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Nei casi stabilizzati, salvo variazioni del quadro clinico, è consigliabile effettuare controlli medici almeno una volta all'anno o prima se necessario; la cadenza delle visite di controllo sarà modulabile in presenza di complicanza (dermatolinfangioadenitica o linfangitica o erisipela).

Esame/Procedura

Indicazioni

Ecografia.

Studio spessore sottocute.

Esame/Procedura	Indicazioni
Volumetria.	Studio delle dimensioni dell'arto.
Ecocolordoppler venoso.	In caso di sospetta complicanza trombotica.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Chirurgo vascolare.	Diagnosi e prescrizione dei tutori elastici.
Fisiatra.	Diagnosi e prescrizione dei tutori elastici . Redazione PRI (Progetto Riabilitativo Individuale).

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

Dati anamnestici e di base

Età di insorgenza.
Familiarità.
Comorbidità.
Test genetici.
Indagini strumentali effettuate per la diagnosi.

Dati legati al singolo controllo clinico

Volumetria.
Valutazione episodi infiammatori e infettivi.
Presenza di ulcerazioni.

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

- Diminuzione del volume dell'arto o degli arti,
- diminuzione degli episodi infettivi infiammatori,
- guarigione di ulcerazioni.

Caratteristiche della Rete Regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. Tali Centri devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di

idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della Legge 175/2021, il documento di Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di Riferimento Europee



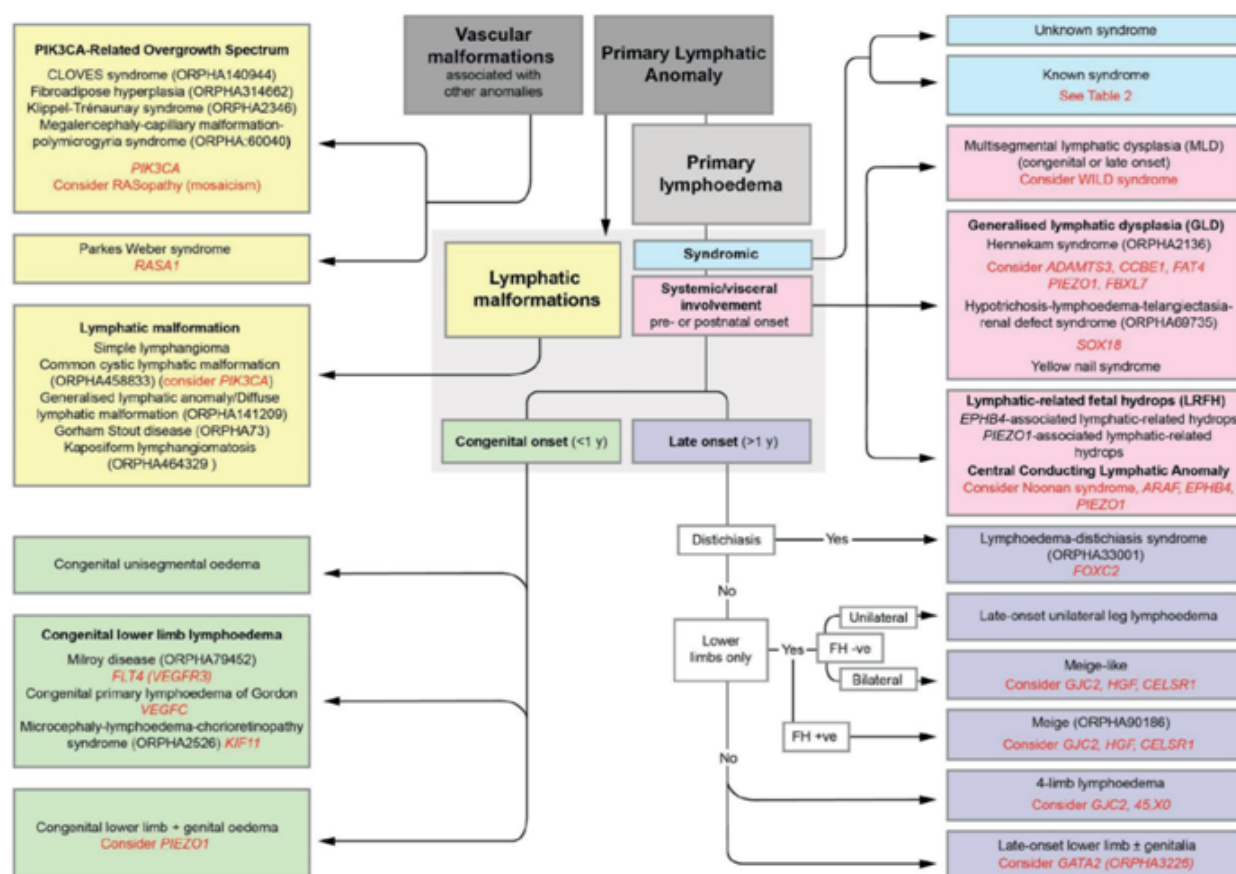
Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Centri di riferimento sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle Norme di Riferimento.

Appendice I

ALGORITMO CLASSIFICATIVO PER LE ANOMALIE LINFATICHE PRIMARIE (Gordon K, J Med Genet 2020)

I cinque raggruppamenti principali (codificati a colori) con i loro vari sottotipi clinici di malattia. Il linfedema primario è la principale caratteristica clinica nelle sezioni verde, rosa e viola. Il testo in rosso indica il test genetico suggerito e/o la diagnosi differenziale per il sottogruppo, tuttavia, i geni indicati non spiegano la causa della malattia in tutti i pazienti in ciascun gruppo.



Appendice II

SINTESI DELLE CONDIZIONI GENETICHE ASSOCIATE A LINFEDEMA PRIMARIO COME CARATTERISTICA FREQUENTE E DOMINANTE SUDDIVISE PER MODALITÀ DI TRASMISSIONE: FORME CROMOSOMICHE, DA MUTAZIONE DI UN GENE NOTO E DA CAUSE NON NOTE (Gordon K, J Med Genet 2020)

Syndromes caused by chromosomal abnormality		OMIM	Chromosome
Phelan McDermid syndrome		606232	22q terminal deletion or ring chromosome 22
Prader Willi syndrome		176270	15q11 microdeletion or maternal UPD 15
Thrombocytopenia with absent radius		274000	1q21.1 microdeletion and RBM8A
Turner syndrome			45,X0
Velocardiofacial syndrome		192430	22q11 microdeletion
Syndromes caused by single gene fault		OMIM	Gene(s)
Autosomal dominant	Noonan/Cardiofaciocutaneous syndrome	163950	PTPN11, RIT1, RAF1, SOS1, KRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2 plus others
	CHARGE syndrome	214800	CDH7
	Microcephaly-chorioretinopathy-lymphoedema-intellectual disability	152950	KIF11
	Oculo-dento-digital syndrome	164200	GJA1
	Hypotrichosis-lymphoedema-telangiectasia-renal-defect syndrome	137940	SOX18
	Ruvalcaba syndrome	180870	PTEN
	Costello syndrome	218040	HRAS
	Sotos syndrome	117550	NSD1
	Tuberous sclerosis	191100	TSC1, TSC2
	Carbohydrate-deficient glycoprotein types 1a, 1b and 1 hour	212 065, 602 579, 608 104	PMM2, PM1, ALG8
Autosomal recessive	Choanal atresia-lymphoedema	613611	PTPN14
	Cholestasis-lymphoedema syndrome (Aagaens syndrome)	214900	
	Hennekam-lymphangiectasia-lymphoedema syndrome type 1, 2 and 3	235510 to 616006	CCBE1, FAT4, ADAMTS3
	Hypotrichosis-lymphoedema-telangiectasia syndrome	607823	SOX18
X linked	Ectodermal dysplasia, anhidrotic, immunodeficiency, osteopetrosis and lymphoedema syndrome	300301	IKBK (NEMO)
	Fabry disease	301500	GLA
Somatic	CLOVES syndrome	602501	PIK3CA
	Macrocephaly capillary malformation		
Syndromes with no known cause		OMIM	
Irons-Blanchi syndrome		601927	
Mucke syndrome		247440	
Progressive encephalopathy, hypsarrhythmia, optic atrophy		260565	
Yellow nail syndrome		153300	

The syndromes are categorised by mode of inheritance. The causal genes or structural variants and OMIM number are indicated where known.

Appendice III

GENI COINVOLTI NELLE MALFORMAZIONI VASCOLARI (*Brouillard P, J Clin Invest, 2014*)

Anomalie linfatiche	Geni	Tipi di mutazione
Linfedema primario congenito.	FLT4 VEGFR3	Inattivante.
Malattia di Milroy VEGFC.	Perdita di funzione	Perdita di funzione.
Sindrome di Hennekam.	CCBE1	Perdita di funzione.
Linfedema distichiasi, Sindrome delle unghie gialle.	FOXC2	Perdita di funzione.
Linfedema ereditario tipo II (Sindrome di Meige).	GJC2	Mutazione missense.
Oculodentodigitale displasia/linfedema.	GJA1	Mutazione missense.
Atresia delle coane/linfedema.	PTPN14	Perdita di funzione.
Ipotricosi linfedema teleangiectasia.	SOX18	Perdita di funzione.
Linfedema linfangiectasia.	HGF	Perdita di funzione.
MCLMR.	KIF11	Perdita di funzione.
Noonan 1.	SOS1	Aumento di funzione.
Noonan 1.	PTPN11	Aumento di funzione.
Sindrome di Emberger.	GATA2	Perdita di funzione.
OLEDAID.	IKBKG	
Malformazione capillare artero venosa con linfedema.	RASA1	Perdita di funzione.
Linfedema colestasi.	Locus in 15 q	
Chilotorace fetale.	ITGA9	Missense de novo.
Sindrome di Noonan e chilotorace.	KRAS	Aumento di funzione.
Sindrome di Noonan e linfangiectasia.	RAF1	Aumento di funzione.
Ascite chilosa e chilotorace.	HRAS	Aumento di funzione.
Sindrome di Turner.	Alterazioni di numero cromosoma x	
PTEN amartoma.	PTEN	Perdita di funzione.
CLOVES, KTS.	PIK3CA	Aumento di funzione.
Sindrome di Proteus.	AKT1	Aumento di funzione.

Appendice IV

INDICAZIONI TECNICO-SCIENTIFICHE PER LA VALUTAZIONE DEL LINFEDEMA IN AMBITO PREVIDENZIALE E ASSISTENZIALE


Istituto Nazionale Previdenza Sociale

Commissione Medica Superiore

PSU (DPR n. 445/2000) • • • • • I. 11.20 U - 1

INPS.0015.13/06/2018.0002706

**INDICAZIONI TECNICO-SCIENTIFICHE PER
LA VALUTAZIONE DEL LINFEDEMA IN AMBITO PREVIDENZIALE E ASSISTENZIALE**

PREMESSA

Il Linfedema è una Malattia cronica, che si instaura in un distretto dell'organismo a causa di una insufficienza relativa del sistema di trasporto linfatico che provoca una stasi di fluidi, proteine plasmatiche, cellule ematiche e prodotti delle cellule stromali a livello tissutale. A tale stasi consegue la proliferazione di elementi cellulari parenchimali e stromali con deposito abnorme di sostanze della matrice extracellulare e fibrosi che progressivamente coinvolge le strutture vascolari, articolari, muscolari e nervose loco-regionali. Il decorso può essere complicato da episodi linfangitici e più raramente dall'insorgenza di linfangiosarcoma.

Sotto il profilo etiopatogenetico il linfedema si definisce primario allorché l'insufficienza del sistema linfatico è conseguenza di una displasia congenita; si parla invece di linfedema secondario se tale insufficienza è dovuta ad una ostruzione anatomica acquisita.

LINFEDEMA: CLASSIFICAZIONE ETIOPATOGENETICA			
PRIMARIO	FAMILIARE	S. di Nonne-Milroy-Meige : mutazione VEGFR3	
		Linfedema - distichiasi: mutazione FOXC2	
		Mutazione KIF 11 Linfedema microcefalia	
		Mutazione CCBE1	
		Mutazione HGF	
	SPORADICO	Mutazione VEGFR3 o FOXC2	
		Mutazione HGF	
		Mutazione CCBE1	
		Mutazione MET	
	SINDROMICO	Prader Willi	Obesità, microcrania, dismetabolismi
		Parks Maffucci Weber	Angiomatosi diffusa
		Klippel Trenaunay	Fistole artero-venose multiple
		Henrikam	Chilo torace - peritoneo, ipoevolusismo
		Proteus	Dismorfismi volto e torace
		Ghoram Stout	Linfoangiodisplasie connettivo e osso
		Emberger (mut. GATA2)	Linfedema- leucemia dell'età evolutiva

00142 Roma
Largo Josemaria Escrivà de Balaguer, 11
tel 06 5905 7382
tel 06 5905 7368
fax 06 5964 7155
cf 80078750587
pi 02121151001

1

Bibliografia essenziale

Vignes S et al.; French National Referral Center for Primary Lymphedema.

Primary lymphedema French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins).

Orphanet J Rare Dis. 2021 Jan 6;16(1):18.

Sudduth CL, Greene AK.

Primary Lymphedema: update on genetic basis and management.

Adv Wound Care (New Rochelle). 2021 Jan 27.

International Society of Lymphology.

The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology.

Lymphology 2020; 53:3-19

Gordon K et al.

Update and audit of the St George's classification algorithm of primary lymphatic anomalies: a clinical and molecular approach to diagnosis.

J Med Genet . 2020 Oct;57(10):653-659.

Phillips JJ, Gordon S.

Intermittent pneumatic compression dosage for adults and children with lymphedema: a systematic review.

Lymphat Res Biol 2019;17(1):2-18.

Hara H, Mihara M, Ohtsu H, Narushima M, Lida T, Koshima I.

Indication of lymphaticovenous anastomosis for lower limb primary lymphedema.

Plast Reconstr Surg 2015, 136(4): 883-893.

Brouillard P, Boon L, Vikkula M.

Genetics of lymphatic anomalies.

J Clin Invest. 2014;124(3):898-904.

Connell FC, Gordon K, Brice G, et al.

The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings.

Clin Genet 2013;84(4):303-14.

Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C. et al.
Diagnosis and Treatment of Primary Lymphedema.
Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP) - 2013.

Suami H, Chang DW, Yamada K, Kimata Y.
Use of indocyanine green fluorescent lymphography for evaluating dynamic lymphatic status.
Plast Reconstr Surg. 2011;127:74e-6e.

Connell FC, Brice G, Jeffery S, et al.
A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype.
Clin Genet. 2010 May;77(5):438-52.

Maegawa J, Mikami T, Yamamoto Y, Satake T, Kobayashi S.
Type of lymphoscintigraphy and indications for lymphaticovenous anastomosis.
Microsurgery 2010, 30(6): 437-442.

Mellor RH, Hubert CE, Stanton AW, et al.
Lymphatic dysfunction, not aplasia, underlies Milroy disease.
Microcirculation. 2010 May;17(4):281-96.

Mellor RH, Brice G, Stanton AW, et al.
Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb.
Circulation. 2007 Apr 10;115(14):1912-20.

Michelini, C.Campisi, M.Ricci et al.
Linee guida italiane sul linfedema (Documento finale della Commissione Ministero della Salute sulle linee guida sul linfedema)
Eur Med Phys 2007;43 (Supp.1 to n°3).

Lane K, Dolan L, Worsley D, McKenzie D.
Lymphoscintigraphy to evaluate the effect of high versus low intensity upper body dynamic exercise on lymphatic function in healthy females.
Lymphat Res Biol. 2006;4(3):159-65.

Linee di indirizzo sul linfedema ed altre patologie correlate al sistema linfatico.
Conferenza Stato Regioni 15/09/2016.

Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Stillo F, Vercellio G.
Linee Guida Anomalie Vascolari 2014.

**Redazione a cura degli specialisti dei Centri di Riferimento
della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Febbraio 2022**

Ulteriori revisioni:

02-2022

10-2022

11-2024

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento

*" **Composizione Gruppo di lavoro** "*

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

LINFEDEMI PRIMARI CRONICI - RGG020

A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Febbraio 2022

Ulteriori revisioni:

02-2022

10-2022

11-2024

<https://malattierare.marionegri.it/pdta-schede>

Stampato il: 21/07/2025



**Regione
Lombardia**

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*