



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Una nuova teoria: l'ipotesi dell'infiammazione a 50 compartimenti per il lipedema

Autori: Karen L. Herbst, José Luis Simarro

Traduzione di Valeria Giordano. Revisione di Lorenza Braga

Il lipedema è una malattia comune, spesso ereditaria, che comporta un aumento del tessuto adiposo nella parte inferiore del corpo e nelle braccia delle donne, con conseguente dolore, facilità di ematomi e gonfiore. Il lipedema viene spesso confuso con il linfedema, ma le mani e i piedi non sono gonfi nel lipedema rispetto al linfedema. I segni e i sintomi comuni del lipedema includono distensione del basso ventre, sintomi di intestino irritabile, variazioni di peso e volume molto variabili che non hanno nulla a che fare con l'alimentazione, malattie della tiroide, mestruazioni alterate con mestruazioni irregolari, dolorose o abbondanti e ipermobilità articolare. L'addome è interessato dal tessuto lipedemico solo in una fase molto avanzata della malattia, che si distingue dalle donne con obesità non lipedemica (addominale). Sono state proposte teorie sull'eziologia del lipedema, tra cui disfunzioni ormonali, difetti metabolici infiammatori, disturbi del sistema nervoso autonomo, malattie del tessuto connettivo (perdita di elasticità del tessuto), aumento della permeabilità capillare, disfunzioni linfatiche e malattie autoimmuni. Un dato degno di nota nel tessuto adiposo sottocutaneo del lipedema è il numero più elevato di macrofagi rispetto alle donne senza lipedema e di età e indice di massa corporea simili, che suggerisce la presenza di infiammazione; anche l'iperplasia e l'ipertrofia degli adipociti è prominente nel tessuto del lipedema.

Proponiamo qui una teoria che prende in considerazione l'ereditarietà del lipedema, le diverse localizzazioni del tessuto lipedemico nel corpo, il modo in cui l'infiammazione si scatena inizialmente nel lipedema, soprattutto in relazione all'intestino, e il modo in cui questa infiammazione influisce sul tessuto lipedemico, con particolare attenzione al macrofago, perché il tessuto del lipedema cresce per iperplasia e ipertrofia degli adipociti, come i compartimenti del tessuto connettivo degli arti svolgono un ruolo nella fisiopatologia del lipedema e perché in alcune donne il tessuto del lipedema è doloroso e in altre no. Infine, spiegheremo perché le mani e i piedi non sono colpiti dal gonfiore se non in una fase molto avanzata della malattia e perché si formano polsini di tessuto alle caviglie. Questa nuova teoria su come si sviluppa il lipedema fornirà indicazioni su come trattare meglio le donne affette da questa malattia psicologicamente devastante.

Introduzione

Nel 1940 Allen e Hines [1] descrissero per la prima volta una patologia di aumento del tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) degli arti inferiori con edema annesso, che colpiva soprattutto le donne e che chiamarono lipedema (liquido nel grasso). Successivamente, nel 1951[2], insieme a Wold, pubblicarono un articolo fondamentale sul lipedema, sottolineando che il dato più importante del lipedema è l'aumento simmetrico e bilaterale del volume del tessuto adiposo, che inizia dai fianchi e





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

dai glutei e si estende agli arti inferiori, iniziando in modo quasi impercettibile e progredendo gradualmente.

Fino a maggio 2018, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)¹ non accettava il lipedema come malattia.

Nella Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD)-11, il lipedema sarà incluso come malattia, con il codice EF02.2. Questo codice è stato approvato nel 2018, in occasione della 72a Assemblea Mondiale della Sanità, e dovrebbe entrare in vigore nel 2022. Questo codice descrive il lipedema come una patologia non infiammatoria del tessuto adiposo, il che purtroppo non è del tutto corretto (si veda la sezione A. e L. qui sotto). L'inserimento tardivo di questo codice contribuisce a spiegare perché questa patologia, con una prevalenza relativamente elevata, sia poco conosciuta dagli operatori sanitari, venendo spesso confusa con patologie di aspetto simile come l'obesità o il linfedema. Lo scopo di questo articolo è quello di introdurre una nuova teoria che spieghi lo sviluppo e la fisiopatologia del lipedema.

Abbreviazioni:

ATIs - inibitori dell'amilasi e della tripsina;

BrCs - compartimenti brachiali;

BAT - tessuto adiposo bruno (BAT);

CD - celiachia;

CLS - strutture "simili a corone";

DAMPS - damage molecular danger-associated patterns;

DF - fascia profonda;

DSAT - sottocutanea profonda

tessuto adiposo;

Era - recettore degli estrogeni alfa;

ERb - recettore degli estrogeni beta;

GPER1 - ER G-

FODMAP - Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols (Oligosaccaridi, Disaccaridi, Monosaccaridi e Polioli Fermentabili);

FS - fascia superficiale;

FFA - acidi grassi liberi;

GAG - glicosaminoglicani;

GALT - tessuto linfoide associato all'intestino;

GSE - enteropatia sensibile al glutine;

GSV - vena safena maggiore;

GSphC - compartimento della grande safena;

HFD - dieta ad alto contenuto di FODMAPS;

ICD - International Classification of Diseases (Classificazione Internazionale delle Malattie);

IBD - Inflammatory Bowel Disease (malattia infiammatoria intestinale);

IBS - irritable bowel syndrome (sindrome dell'intestino irritabile);

JAM - junctional adhesion molecules (molecole di adesione giunzionale);



Tutti i diritti riservati ©Lio Lipedema Italia™ APS|ETS - Associazione Italiana Lipedema

CF 96413930585 – Iscrizione al RUNTS della Regione Lazio n. G16937

Sito: www.lipedemaitalia.info – E-mail: info@lipedemaitalia.info – PEC: lio@pec.lipedemaitalia.info

LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

JHS - Joint Hypermobility Syndrome (sindrome di ipermobilità articolare);
LEC - cellule endoteliali linfatiche;
LPL - lipoproteina lipasi;
LPS - lipopolisaccaridi;
LSphC - compartimento della safena minore;
MCP1 - monocyte chemoattractant protein 1;
MLD - drenaggio linfatico manuale;
NCWS - sensibilità al grano non celiaca;
NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3);
FANS - farmaci antinfiammatori non steroidei;
NF-κB - fattore nucleare kappa-light-chain-enhancer delle cellule B attivate;
PAL - power assisted liposuction;
PAMPS - Pathogen associated microbial / microbe-molecular patterns;
PPARγ - peroxisome proliferator-activated receptor gamma;
PPI - inibitori della pompa protonica;
RATMs - macrofagi residenti del tessuto adiposo;
SCFAs - short-chain acidi grassi;
SNP - polimorfismo a singolo nucleotide;
SphCs - compartimenti safenici;
SphSAT - tessuto adiposo sottocutaneo safenico;
SAT = tessuto adiposo sottocutaneo;
SCS - sindrome compartimentale subcronica;
SIBO - sovracrescita batterica del piccolo intestino;
SNP - polimorfismo a singolo nucleotide

Metodi

Banche dati consultate: Sono state cercate quattro banche dati con termini di ricerca selezionati per trovare pubblicazioni a sostegno delle ipotesi di questo lavoro: PubMed, Google academics, Worldwide Science, Scopus.

Termini di ricerca: Lipedema, lipoedema, lipödem, adiposalgia, lipoipertrofia, gambe a colonna dolorose, gambe grasse ed edema, compartimenti della vena safena, safena e linfatico, strati del tessuto adiposo, iperpermeabilità intestinale, microbiota, disbiosi, sensibilità al grano non celiaca, allergie alimentari, FODMAP, recettori degli estrogeni, infiammazione e vie infiammatorie nel tessuto adiposo.

Date di ricerca: Le pubblicazioni in inglese o tedesco sono state identificate e revisionate fino ad agosto 2021, e sono stati consultati anche i riferimenti delle pubblicazioni scelte (vedi Elenco dei riferimenti).

Consenso: Tutte le donne hanno fornito il consenso scritto per l'utilizzo delle loro foto in pubblicazioni e per scopi educativi.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

A. Descrizione del lipedema

Il lipedema è una malattia cronica, infiammatoria [3, 4] e progressiva, caratterizzata dall'ipertrofia e dall'iperplasia degli adipociti nel tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) e da un danno neuropatico, linfatico e vascolare, che colpisce quasi esclusivamente le donne e, al suo esordio, interessa soprattutto gli arti inferiori, con un aumento del volume dei tessuti nelle aree interessate. Il lipedema è spesso doloroso, ma non sempre.[5, 6]

Epidemiologia ed ereditarietà

La prevalenza del lipedema non è chiara, ma secondo diversi autori colpisce tra l'8 e il 18% delle donne e nell'8% dei casi in cui vi è un aumento di volume negli arti inferiori per qualsiasi causa.[7-13] Studi successivi sostengono che l'incidenza nella popolazione generale sia compresa tra il 7 e l'11%.[14, 15] Poiché gli attuali criteri diagnostici per il lipedema si basano solo su criteri clinici (nessun biomarker), di solito viene diagnosticato solo in stadi avanzati, stadio II o III, e più comunemente di tipo III (Tabella 1). A complicare le cose, con l'avanzare dello stadio del lipedema, spesso si accompagna all'obesità ed è quindi spesso confuso con l'obesità non da lipedema.[11] Se a ciò si aggiunge che il lipedema è poco conosciuto tra i medici, è molto probabile che la prevalenza sia molto più alta in quanto sottodiagnosticata, soprattutto negli stadi iniziali, in cui la malattia deve logicamente passare nella sua progressione.

Il lipedema è molto raro tra gli uomini e, quando è stato descritto, è associato a malattie ormonali o epatiche, con la carenza di androgeni come causa comune.[11, 13]

Sebbene non sia stato dimostrato che il lipedema sia ereditario, la percentuale di pazienti che riferiscono di averlo ereditato varia tra il 16 e il 64%.[7, 16, 17] ma è stata riportata fino al 39%.[18] Child et al.[11] affermano che il modello di ereditarietà è "autosomico dominante con limitazione del sesso". I geni che aumentano la SAT sono stati proposti come causali del lipedema, tra cui Bub1, un gene che regola le proteine coinvolte nella proliferazione cellulare,[19] BBS4, che causa un aumento del tessuto adiposo specifico per sesso nelle femmine,[20] AKR1C1, in cui le mutazioni riducono la funzione dell'aldo-cheto-reduttasi causando un aumento del progesterone e dell'adipogenesi,[21] e LHFP (LHFPL6), un membro del gene partner di fusione del lipoma HMGIC (high-mobility group protein isoform C) associato ai lipomi.[22]

Evoluzione e aspetti clinici del lipedema

Nello stadio I del lipedema, l'aspetto fisico classico della pelle e del tessuto lipoedematoso non è molto evidente, ma c'è un aumento di volume del SAT lipoedematoso, che sembra interessare principalmente gli arti inferiori, totalmente o parzialmente (tipi; Tabella 1), e i noduli lipoedematosi sono più difficili da palpare. Il lipedema non provoca gonfiore ai piedi fino al suo ultimo stadio, il lipolinfedema.[23]

Nelle fasi iniziali, il lipedema può essere confuso con altre malattie, soprattutto con la cellulite





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

(ICD-11 EF02.3). Per questo motivo, è comune trovare pazienti con lipedema a cui viene diagnosticata cellulite in gioventù, sottoposte a molteplici trattamenti per questa malattia a seguito della diagnosi, con scarsa o nulla efficacia.

Nello stadio I, quando il lipedema compare per la prima volta (dai 12 ai 18 anni), il dolore associato al tessuto lipidico può non essere evidente, anche se in alcuni casi può costituire una parte importante del quadro clinico. Il segno principale del lipedema in questo e in altri stadi è l'inizio della sproporzione tra la parte superiore e inferiore del corpo, a partire dal livello dell'ombelico (Figura 1). Meno comunemente, il tessuto lipedemico può iniziare dalle ginocchia alla caviglia (Tipo V, Tabella 1).[24, 25]

Si ritiene che il lipedema inizi quando inizia la secrezione degli ormoni sessuali (pubertà) nelle femmine e che la sua progressione sia lenta e insidiosa; di solito i pazienti iniziano a notare di avere gambe di dimensioni e/o forme diverse da quelle delle altre donne, tra i 16 e i 22 anni.[Tuttavia, nei casi in cui la progressione è ancora più lenta, i primi sintomi del lipedema possono comparire anche più tardi.[26] Il lipedema può addirittura esordire prima della pubertà.[8] In una revisione di 170 ragazze in età prepuberale a cui è stato diagnosticato un aumento della massa degli arti inferiori, il 6,5% ha ricevuto una diagnosi di lipedema. In questi casi, il lipedema si è presentato prima della pubertà, quindi l'aumento degli estrogeni e di altri ormoni associati alla pubertà potrebbe produrre un esordio brusco, un'evoluzione più rapida o una presentazione più drammatica del lipedema. La nostra esperienza clinica ci dimostra che l'evoluzione del lipedema non è sempre uguale, non ha la stessa velocità di sviluppo in tutti i pazienti e può essere relativamente stabile durante le diverse fasi.

Nelle fasi iniziali del lipedema, i pazienti iniziano a osservare che il tessuto lipidico è costante, il che significa che l'aumento della SAT degli arti inferiori non risponde alla dieta o all'esercizio fisico;[1, 2, 7, 12, 23] se il peso viene perso sarà principalmente al di sopra dell'ombelico, il che comporta una sproporzione ancora maggiore.[10] Secondo la nostra esperienza, soprattutto nei pazienti giovani, la dieta e l'esercizio fisico possono ridurre il volume della SAT nella parte inferiore del corpo.

Nel corso degli anni, con l'avanzare del lipedema, i sintomi che lo accompagnano aumentano. Il lipedema allo stadio II si presenta di solito con noduli lipedematosi sepolti nel grasso, talvolta visibili a occhio nudo. Le dimensioni dei noduli sono solitamente comprese tra un pisello e un cece, con scarsa definizione alla palpazione perché i loro bordi non sono chiaramente definiti a meno che non diventino fibrotici. I sintomi maggiormente riferiti dalle persone affette da lipedema in questa fase sono: 1) rilassamento della pelle, di solito nella metà inferiore del polpaccio con formazione di un polsino o di una bretella di tessuto alla caviglia (Figura 1), 2) tenerezza e dolore diffusi dove i pazienti si strofinano frequentemente le gambe, 3) comparsa spontanea di ematomi con traumi molto lievi,[9] e 4) vene varicose o vene a ragnatela (Figura 2).[26, 27] L'aumento del lipedema SAT sulla coscia fa sì che il SAT sporga dal ginocchio e, in fasi successive, cresca interamente sopra il ginocchio (Figura 1), così come che si formino depositi o lobi di grasso che scendono verso l'interno del ginocchio (Figura 1). Di solito, il tessuto del lipedema si diffonde, scendendo dalle cosce fino al polpaccio, o meno di frequente salendo dal polpaccio verso le cosce.[28]

Con il progredire del lipedema, la SAT lipedematosa raggiunge il resto del corpo, interessando inizialmente la parte superiore delle braccia [9, 29] e gli avambracci, lasciando inalterate le mani; in seguito interesserà anche il tronco.[30] Nel corso della sua evoluzione, ma non necessariamente alla



Tutti i diritti riservati ©Lio Lipedema Italia™ APS|ETS - Associazione Italiana Lipedema

CF 96413930585 – Iscrizione al RUNTS della Regione Lazio n. G16937

Sito: www.lipedemaitalia.info – E-mail: info@lipedemaitalia.info – PEC: lio@pec.lipedemaitalia.info



LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



fine,[24] i piedi possono essere interessati se è presente un lipo-linfedema. Nella nostra esperienza clinica, le mani e i piedi possono essere colpiti dalla SAT anche nelle fasi iniziali, quando sono presenti anche articolazioni ipermobili,[25] suggerendo che la perdita di elasticità del tessuto permette al grasso di crescere in aree dove normalmente non crescerebbe.

Nello stadio III del lipedema, l'obesità è chiaramente presente, i noduli diventano più grandi, fino a raggiungere le dimensioni di una pallina da tennis (Figura 2), soprattutto a livello della parte inferiore dell'interno coscia e della parte superiore dei polpacci.[31] In questo stadio può verificarsi anche l'obesità del tronco (Figura 1), con la SAT che è un'obesità in parte lipedematosa, in parte non lipedematosa, che si verifica a volte prima della perimenopausa (climaterio) e frequentemente la accompagna, facendo scomparire la sproporzione tra la parte superiore e inferiore del corpo.[24, 25, 32]

Caratteristica di tutti gli stadi del lipedema, il presunto "edema" non lascia il tessuto in quanto è legato ai glicosaminoglicani (GAG), tra cui lo ialuronano, ma anche i GAG solfati come parte dei complessi proteoglicani[30], pertanto il fluido non scorre lungo il braccio o la gamba, per cui il segno di Stemmer sulle mani e sui piedi è negativo; se così non fosse, tutti i pazienti con lipedema sarebbero affetti da lipolinfedema.

È interessante notare che diversi autori[25, 33-35] riportano che sia il coinvolgimento linfatico che il volume di grasso non sono simmetrici nelle gambe, un fatto che coincide con la nostra osservazione clinica, dove di solito vediamo un maggiore coinvolgimento della gamba destra inferiore (62%; dati non pubblicati di JLS).

Molti dei sintomi associati al lipedema, tra cui il dolore e la pesantezza delle gambe, possono aumentare con il caldo, stando in piedi o seduti troppo a lungo o con le mestruazioni. Tuttavia, circa il 10% delle donne affette da lipedema non ha molto dolore alle gambe, mentre altre soffrono di dolore intenso.[25, 26] La segnalazione del dolore è soggettiva e chiaramente alcune persone affette da lipedema hanno una soglia del dolore elevata. Tuttavia, la teoria che presenteremo di seguito spiegherà il motivo di queste differenze (Sezione E).

I sintomi del lipedema si aggravano con la progressione agli stadi superiori. I sintomi più comuni sono affaticamento, insonnia, distermia (difficoltà a regolare la temperatura corporea), distensione molto variabile dell'addome inferiore, alterazioni del transito intestinale con episodi di stipsi, feci molli o entrambi, cefalea e variazioni di peso e volume molto variabili giorno per giorno o nello stesso giorno,[7] generalmente non correlate alla dieta, freddezza nella parte distale dei polpacci, allergie varie, soprattutto al nichel, e desiderio di carboidrati raffinati poco dopo aver mangiato, soprattutto nelle fasi successive, quando la disfunzione metabolica diventa più evidente.[9]

Comorbidità.

Quattro malattie accompagnano comunemente il lipedema: disturbi ormonali estrogenici, problemi gastrointestinali, patologie della tiroide e sindrome da ipermobilità (Figura 1).

Alterazioni ormonali estrogeniche [26]

È comune che le donne affette da lipedema riportino mestruazioni alterate nei primi anni di vita, con mestruazioni irregolari, dolorose o abbondanti, e in casi estremi sindrome dell'ovaio





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

policistico o endometriosi.[25] Gravidanze multiple o l'uso di contraccettivi ormonali possono far variare questi sintomi. Inoltre, i disturbi alimentari all'inizio della vita delle donne affette da lipedema possono influire sulla fertilità in seguito.[36]



Problemi gastrointestinali

Le donne con lipedema possono lamentare problemi gastrointestinali. In uno studio, il 16,8% ha accusato dolori addominali, il 20,6% costipazione e il 14,4% diarrea.[37] In un secondo studio, il 22,2-50% ha accusato dolori addominali e il 45,5-75% gonfiore, a seconda dello stadio, e il 25-45% costipazione che aumentava con lo stadio.[25]

Patologia tiroidea

Secondo diversi studi, il lipedema è associato alla malattia ipotiroidica, compresa la tiroidite di Hashimoto, con un'incidenza del 27-30%.[25, 26, 37] Nella nostra esperienza, il lipedema è anche associato al gozzo multinodulare (~40-45%, dati non pubblicati del JLS). È interessante notare che le caratteristiche del microbiota intestinale possono essere associate alla progressione della malattia nella tiroidite di Hashimoto (Sezione J).[38]

Sindrome da ipermobilità articolare

Negli ultimi anni e studi, il lipedema è stato associato alla sindrome da ipermobilità articolare (JHS), che per alcuni fa parte dello spettro della sindrome di Ehlers-Danlos, con una prevalenza media del 50-56%, [9, 37] che aumenta progressivamente in percentuale con lo stadio (Figura 1). Nella nostra esperienza clinica, questa patologia è ancora più frequente, sfiorando l'88% (JLS, dati non pubblicati). È quindi comune che le donne con lipedema sviluppino genu valgum, condromalacia della rotula,[39] alterazioni della colonna lombare come iperlordosi e neurite sciatica, piedi piatti e fascite plantare.[9] Nella nostra esperienza (JLS, dati non pubblicati), la trocanterite bilaterale e l'infiammazione della fascia lata (fascia profonda) con interessamento della banda ileo-tibiale, e può comparire anche instabilità all'articolazione della caviglia, con torsione costante e significativa della caviglia con o senza stiramento. La presenza di articolazioni ipermobili suggerisce inoltre che anche il tessuto connettivo del resto del corpo è interessato, il che può portare a un'alterazione della struttura dei microvasi nel corpo [40] e a cambiamenti strutturali dei vasi più grandi, tra cui l'aorta ma anche il cuore[41, 42].

Istopatologia

Le basi biochimiche e la fisiopatologia del lipedema sono ancora sconosciute. Sono state proposte diverse teorie sull'origine della presentazione clinica del lipedema, ma nessuna è stata dimostrata. Esistono alcuni studi che hanno esaminato l'istopatologia del tessuto del lipedema, ma





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



non tutti i tipi e gli stadi (Tabella 1). Gli studi concordano sul fatto che gli adipociti nel lipedema sono ipertrofici e iperplastici.[3, 14, 43] Lo spazio interstiziale è allargato ma non c'è edema interstiziale visibile agli ultrasuoni,[44, 45] sebbene l'edema sia stato riscontrato dalla linfangiografia a risonanza magnetica (MR).[I macrofagi sono molto aumentati nel tessuto del lipedema e sono principalmente di tipo pro-infiammatorio M1, sia perivascolari che in strutture "simili a corone" (CLS) che circondano gli adipociti ipertrofici.[3, 43, 47] In uno studio è stata riscontrata una microangiopatia con capillari aumentati e dilatati e vasi linfatici dilatati, [3] mentre in un altro sono stati riscontrati microaneurismi linfatici,[48] tutti fattori che possono aumentare la fragilità e la permeabilità di vasi e tessuti. La fibrosi si verifica nella matrice extracellulare del tessuto adiposo infiammato e si trova anche nelle fibre del tessuto connettivo del tessuto del lipedema. [4, 49]

Teorie fisiopatologiche

Le teorie comunemente riportate sulla fisiopatologia del lipedema sono le seguenti:

1. **Teoria degli estrogeni:** Alterazioni o sovraespressione degli estrogeni o dei recettori degli estrogeni, nonché alterazioni degli enzimi coinvolti nelle vie di produzione degli estrogeni.[50, 51] La relazione estrogenica con il lipedema non è in dubbio, soprattutto perché gli estrogeni e i loro recettori inducono lo sviluppo della SAT nella parte inferiore del corpo (area ginoide) delle donne.[13, 52] Tuttavia, la possibile comparsa del lipedema prima della pubertà[8] e lo sviluppo o l'aumento del tessuto lipedemico dopo la menopausa, suggeriscono che questo fattore, sebbene molto importante, non sia l'unico. Infatti, le alterazioni dei recettori degli estrogeni o delle loro vie non spiegano il motivo dei vari tipi di lipedema, il mancato coinvolgimento del SAT della coscia nel lipedema di tipo V (Tabella 1), né il motivo dello sviluppo del lipedema delle braccia. Né spiegano il minor grado di ipertrofia infiammatoria degli adipociti, nelle donne con adiposità non lipedematosa, negli arti inferiori.[3]

2. **Teoria dell'alterazione del tessuto connettivo:** L'accompagnamento del lipedema da parte della JHS e di altri sintomi simili a quelli che compaiono nelle malattie dello spettro di Ehlers-Danlos ha dato origine a un'altra teoria secondo la quale il collagene, l'elastina o altre alterazioni del tessuto connettivo potrebbero essere la causa di un danno strutturale a livello dei microvasi, in particolare dei vasi linfatici che sono legati al tessuto connettivo circostante da fibre elastiche.[48, 53, 54] In effetti, lievi alterazioni linfatiche accompagnano solitamente il lipedema, anche in assenza di lipolinfedema.[Se questa teoria è corretta, il danno ai vasi linfatici dovrebbe essere chiaramente riscontrato in tutti i pazienti affetti da lipedema, in particolare in quelli con stadio II e III, con una chiara manifestazione negli esami di imaging linfatico, accompagnati da edema pitting e da un segno di Stemmer positivo, ma non è così.[18, 25, 34] Questa teoria non spiega nemmeno i diversi tipi di lipedema, o gli arti inferiori solo parzialmente colpiti fino a quando non si verifica il lipo-linfedema, o il motivo per cui alcuni vasi linfatici degli arti inferiori sono interessati e altri no.

3. **Teoria dell'infiammazione:** Un'altra teoria suggerisce che la causa del lipedema sia l'infiammazione degli adipociti, [44] influenzata da macrofagi infiammatori di tipo M1 e da strutture simili a corone intorno agli adipociti ipertrofici, accompagnate dalla sovrapproduzione di citochine pro-





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



infiammatorie. Questa teoria suggerisce che l'infiammazione come fattore scatenante del lipedema si verifichi per prima, causando una riduzione del pompaggio linfatico,[55] l'accumulo di fluidi nel tessuto e l'adipogenesi[56, 57], provocando la compressione e il danneggiamento delle strutture tissutali vicine a causa dell'aumento del lipedema SAT.[3, 43, 49]. Questa teoria non spiega quale sia il fattore infiammatorio scatenante, né perché inizi negli arti inferiori. Né spiega l'assenza di lipedema nelle donne con obesità senza lipedema che presentano anche lipoipertrofia degli arti inferiori con ipertrofia adipocitaria.[3]

È possibile che tutte queste teorie siano parzialmente vere o collegate e che descrivano lati diversi della stessa patologia. Nel 2019 AL-Ghadban et al.[3] hanno descritto i risultati istologici tra le donne con lipedema, con e senza obesità, e i gruppi di controllo di donne con e senza obesità con età e BMI corrispondenti. Le donne con lipedema senza obesità presentavano già un aumento delle dimensioni degli adipociti rispetto alle donne non obese senza lipedema. Le donne con obesità ma senza lipedema presentavano un aumento delle dimensioni degli adipociti, ma non dei macrofagi o del CLS. Analogamente, il numero di macrofagi nella SAT era aumentato in entrambi i gruppi con lipedema rispetto a entrambi i gruppi senza lipedema. Nel gruppo di donne con lipedema, sia con che senza obesità, le strutture CLS erano presenti nella SAT e non in nessuna partecipante senza lipedema. Un aumento di diametro dei vasi linfatici è stato osservato nelle donne con lipedema e obesità, ma non nelle donne con lipedema senza obesità, né nelle donne senza lipedema. In nessun gruppo è stato osservato un aumento del numero di vasi linfatici. Gli autori sostengono che l'origine della malattia sia un'alterazione dei macrofagi (infiammazione) insieme all'ipertrofia degli adipociti, con alterazioni linfatiche che compaiono nello sviluppo della malattia, cioè nelle fasi successive.

Nel 2020, Felmerer et al.[14] hanno studiato le alterazioni vascolari, sia nel sangue che nella rete linfatica, in donne senza obesità e con e senza lipedema, sia di stadio II (4 pazienti) che III (7 pazienti).

Analogamente a AL-Ghadban et al.,[3] concludono che le donne con lipedema ma senza obesità non presentano alterazioni del sistema vascolare linfatico o sanguigno. Sebbene abbiano riscontrato un aumento del 25% dei livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare c (VEGF-C), questi aumenti non erano paragonabili all'aumento del 100% del VEGF-C durante il rimodellamento vascolare nel linfedema;[58] pertanto, i livelli di VEGF-C nel lipedema potrebbero non produrre cambiamenti nella morfologia o nel numero di vasi linfatici o sanguigni nel lipedema rispetto al linfedema. Infine, gli autori riscontrano un chiaro aumento del VEGFR-3. Poiché anche i macrofagi esprimono VEGFR-3, questi autori sottolineano il ruolo dei macrofagi nel lipedema.

*Secondo gli autori, e come parte della nostra ipotesi,
l'infiammazione e l'ipertrofia degli adipociti del
lipedema seguono il cambiamento dei macrofagi verso
il fenotipo infiammatorio M1.*





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Diagnosi e diagnosi differenziale del lipedema

Numerose pubblicazioni discutono la diagnosi e la diagnosi differenziale del lipedema. La diagnosi si basa principalmente sull'aspetto, sui segni e sui sintomi compatibili con il lipedema. La diagnosi differenziale comprende malattie con caratteristiche fisiche simili al lipedema che possono condividere segni o sintomi. Tra queste vi sono il linfedema, la lipoipertrofia, la lipodistrofia, la malattia di Dercum, il flebedema e l'obesità. I sintomi principali che supportano la diagnosi di lipedema sono il coinvolgimento simmetrico (generalmente) bilaterale degli arti, mani e piedi non interessati, dolore alla pressione e a riposo che si attenua leggermente quando l'arto viene sollevato, edema senza pitting, risposta assente o scarsa del tessuto alla dieta o all'esercizio fisico, ecchimosi senza quasi alcuno stimolo, sproporzione tra la parte superiore e inferiore del corpo, segno di Stemmer negativo e spesso un segno del calzino sulla caviglia (Figura 1) o del polsino sul polso. Non è obiettivo di questo articolo o della teoria approfondire la diagnosi e la diagnosi differenziale, in quanto è stata discussa altrove.[7, 10, 30, 59]

Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini ad oggi non stabilisce la diagnosi di lipedema, soprattutto nelle fasi iniziali e intermedie, ma è complementare ad essa e può distinguerlo dal linfedema, in particolare l'ecografia[44, 45] e la linfangiografia con risonanza magnetica.[46, 60]

Diversi studi di linfoscintigrafia dimostrano un'alterazione della funzione linfatica e della struttura dei vasi nelle persone con lipedema, indipendentemente dallo stadio o dal tipo, anche se queste alterazioni sono molto inferiori a quelle riscontrate nel lipo-linfedema.[18, 24, 33-35] Questi lavori sembrano contraddire gli studi istologici essenzialmente normali del tessuto del lipedema.[3, 14]

L'ecografia convenzionale mostra un tipico ispessimento cutaneo e una struttura a nido d'ape di fluidi nel tessuto nel linfedema, che non è presente nel lipedema e quindi lo differenzia chiaramente da esso [44, 53, 61, 62]. Il fluido visibile nel linfedema è coerente con un grande eccesso di ritenzione idrica libera (sebbene la maggior parte di quella che appare come acqua libera agli ultrasuoni sia legata ai GAG che formano un gel [63]) che non si riscontra nel lipedema, tranne che nel lipolinfedema, suggerendo che la maggior parte del fluido nel tessuto del lipedema sia legato ai GAG e non libero.[I dati ecografici e l'imaging a fluorescenza nel vicino infrarosso[64] sono quindi coerenti con l'assenza di alterazioni istologiche nei vasi linfatici[3, 4], ma non consentono di apprezzare le alterazioni linfatiche osservate dalla linfoscintigrafia. Le differenze nei risultati di queste modalità di imaging possono riflettere il fatto che la linfoscintigrafia valuta i vasi linfatici più grandi e l'ecografia esamina lo spazio interstiziale. Infine, un'ecografia Doppler mostra che la vena safena maggiore non è solitamente insufficiente nelle fasi iniziali del lipedema, [45] escludendo le grandi deviazioni venose come eziologia del lipedema.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Trattamento

Data l'ignoranza della fisiopatologia del lipedema, solo i segni e i sintomi del lipedema possono essere presi in considerazione per trattamenti come la chirurgia, compresa la liposuzione tumescente, di solito la liposuzione power assisted (PAL) o la liposuzione water assisted (WAL), e i trattamenti conservativi legati al miglioramento del drenaggio linfatico e della malattia venosa, compresi gli indumenti compressivi, la terapia di drenaggio linfatico manuale, gli impacchi e i dispositivi di compressione pneumatica intermittente. Non esistono trattamenti dietetici o programmi di esercizio fisico che riducano specificamente il tessuto lipedemico. Uno studio sulla dieta mediterranea ha mostrato una perdita di peso nelle donne con lipedema, ma nessun cambiamento nella percentuale di grasso sul corpo, suggerendo una riduzione scarsa o nulla del tessuto del lipedema, [65] e la dieta chetogenica non è riuscita a migliorare il dolore a lungo termine.[66] Sebbene la dieta e l'esercizio fisico siano importanti per mantenere la salute generale e possano fermare o rallentare la progressione del lipedema,[49] nessuna di queste modalità di trattamento affronta direttamente l'origine fisiopatologica della malattia; se la fisiopatologia fosse nota, ulteriori terapie potrebbero essere potenzialmente più efficaci.

B. Adipociti: Metabolismo, tipi, aree e strati

1- Metabolismo degli adipociti

Il tessuto adiposo (AT) è composto principalmente da adipociti all'interno di una rete di tessuto connettivo che lo avvolge e lo collega alle strutture vicine. Racchiusa dalle fibre del tessuto connettivo, di cui il collagene IV è il più abbondante,[67] si trova la matrice extracellulare, composta da proteine, proteoglicani e GAG che legano acqua e sale formando un gel. All'interno di questa struttura di tessuto connettivo si trovano diversi tipi di cellule, tra cui macrofagi, linfociti, cellule dendritiche, eosinofili, cellule mesenchimali, fibroblasti e altri.[68] Da sette a undici adipociti sono raggruppati a formare lobuli, ogni lobulo con un'arteriola, una venula, un vaso linfatico e un nervo; a loro volta i lobuli si raggruppano a formare perle circondate da fibre all'interno di una sezione di grasso [69, 70].

La funzione principale dell'AT è l'immagazzinamento di energia sotto forma di triacilglicerolo. Gli adipociti, attraverso il sistema della lipoproteina lipasi (LPL), sono in grado di catturare e idrolizzare i trigliceridi dai chilomicroni e dalle lipoproteine a bassa densità (LDL) e, insieme al monoacilglicerolo, sintetizzano il triacilglicerolo.[71] Questi triacilgliceroli vengono immagazzinati in un'unica goccia lipidica che occupa quasi tutto il citoplasma degli adipociti nel tessuto adiposo bianco (WAT). Questo processo è noto come lipogenesi. In un secondo momento, e nei momenti di richiesta, gli adipociti, sotto l'influenza delle lipasi,[72] scindono i triacilgliceroli e rilasciano acidi grassi liberi (FFA) e glicerolo, un fenomeno chiamato lipolisi.

L'eccesso di lipogenesi causato da una dieta ad alto contenuto calorico o ricca di carboidrati (cioè la dieta occidentale) e la mancanza di lipolisi causata da uno stile di vita sedentario possono produrre un aumento delle dimensioni della vescicola lipidica, aumentando le dimensioni



LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

12

dell'adipocita (ipertrofia adipocitaria). In alternativa, o in concomitanza, per immagazzinare più triacilglicerolo, il numero di adipociti può aumentare, chiamandosi iperplasia.[68] In entrambi i casi, ipertrofia e iperplasia, si verifica un rimodellamento della matrice extracellulare, come nel lipedema, per accogliere un numero maggiore o più grande di adipociti.

2- Tipi di adipociti: Bianco, bruno, beige

All'interno del tessuto adiposo sono presenti diversi tipi di adipociti:[73]

1- Bianco: La maggior parte del WAT è composta da adipociti bianchi uniloculati, con un basso numero di mitocondri, la cui funzione principale è quella di promuovere l'immagazzinamento di energia sotto forma di triacilgliceroli ed esteri del colesterolo.

2.- Bruno: gli adipociti bruni, che si trovano sparsi nel WAT o nel tessuto adiposo bruno (BAT), sono più piccoli degli adipociti bianchi, multiloculati, con un'alta densità di mitocondri, specializzati nella produzione di calore (termogenesi senza brividi) e nel consumo di energia, con alti livelli di Uncoupling Protein 1 (UCP1).

L'UCP1 agisce sui mitocondri per interrompere la fosforilazione ossidativa disaccoppiando la catena di trasporto degli elettroni utilizzata nella sintesi di ATP, producendo così calore. Gli esseri umani adulti hanno basse quantità di BAT.[74, 75]

3.- Gli adipociti beige o bruni (marrone in bianco), derivano dalla stessa linea germinale degli adipociti bianchi [76, 77] ma con caratteristiche morfologiche e metaboliche simili agli adipociti bruni; si trovano all'interno del WAT ed esprimono UCP1. Secondo diverse ipotesi, gli adipociti beige possono nascere da cellule mesenchimali del tessuto adiposo [78] per azione di agonisti adrenergici PPAR γ e β 3, tra gli altri, e successivamente transdifferenziarsi in adipociti bianchi, ma anche gli adipociti bianchi possono subire una transdifferenziazione inversa in adipociti beige [76, 79]. UCP1 stimola la biogenesi mitocondriale, la fissione mitocondriale [75, 80] e la transdifferenziazione degli adipociti bianchi in beige. Quando lo stimolo cessa, il numero di mitocondri diminuisce, così come la mitofagia e la fusione mitocondriale, e gli adipociti beige riacquistano un aspetto uniloculare e la morfologia di adipociti bianchi [75, 81], cessando la dissipazione di energia.[82] Pertanto, gli adipociti beige dissipano energia sotto forma di calore (termogenesi senza brividi) proprio come gli adipociti marroni. Secondo studi più recenti, solo alcuni lignaggi (cluster) di adipociti sono in grado di transdifferenziarsi in adipociti beige [83]. La transdifferenziazione bianco-beige (beiging) e la creazione di nuovi adipociti beige a partire da cellule mesenchimali è uno dei principali meccanismi con cui l'organismo regola l'accumulo di energia in eccesso, soprattutto nella SAT, evitando così l'ipertrofia e l'infiammazione [81, 83-85].

3 - Aree e strati del tessuto adiposo

Il tessuto adiposo è immagazzinato in diverse aree del corpo, descritte come SAT o tessuto adiposo viscerale (VAT). Il metabolismo, l'accumulo di grasso e la propensione all'infiammazione





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

del VAT e del SAT sono diversi [78, 86] e vari studi hanno dimostrato una diversa origine embrionale di ciascuno di essi [87-90].

La SAT è divisa in tutto il corpo in due strati, lamellare o superficiale (SSAT) e profondo (DSAT), chiamato anche steatomerico o areolare, con uno strato di tessuto connettivo chiamato fascia superficiale (SF) che segna questa divisione.[87, 91-93] Uno strato di fascia profonda (DF) separa la DSAT dal muscolo sottostante [94]. Cancelli et al. hanno riscontrato che il metabolismo di SSAT e DSAT è diverso [95]. Inoltre, l'espressione di geni pro-infiammatori e antinfiammatori è diversa tra SSAT e DSAT, la seconda essendo pro-infiammatoria come il VAT [71, 73]. A sostegno della somiglianza tra DSAT e VAT, è stato riscontrato che le differenze funzionali e metaboliche tra gli strati di grasso dei suini sono dovute a una significativa ipermetilazione dei geni legati alla regolazione della produzione di citochine [96].

S'ipotizza che, come le diverse origini embriologiche e il diverso metabolismo del VAT e del SAT, anche le origini embriologiche e il metabolismo del SSAT e del DSAT siano diversi nell'uomo, che abbia o meno un lipedema, come è già stato dimostrato nei topi.[97] I diversi strati del SAT possono quindi avere risposte molto diverse agli stessi stimoli infiammatori, dove il tessuto adiposo più profondo nel lipedema può essere la causa di una maggiore infiammazione e dolore.

C. I compartimenti safenici (SphCs)

Diversi articoli definiscono la relazione tra la vena safena maggiore superficiale (GSV) e il tessuto connettivo (fasciale) dell'arto inferiore [98, 99]. In uno studio condotto su 30 cadaveri e 40 volontari sani, la dissezione anatomica è stata correlata all'ecografia che ha dimostrato che la GSV, che corre lungo il lato interno dell'arto inferiore, è ospitata in un proprio compartimento di tessuto connettivo, il compartimento della grande safena (GSphC), separato dal resto della gamba SAT. Gli strati di fascia che costituiscono le pareti del GSphC sono la DF, attaccata al muscolo, e un secondo strato che si dispiega da questa fascia, formando un arco sopra di essa, occupando parte del volume del DSAT, chiamato fascia safenica (Figura 3). Lungo la SfC, a volte la SF si unisce alla fascia safenica, mentre in altre zone è separata.[100]

Le vene superficiali della SAT, lungo il percorso della SfC, attraversano la fascia safenica per sboccare nella GSV.[101, 102] Ad esempio, la vena piccola safena, più superficiale (SSV) che corre lungo la parte posteriore del polpaccio, ha un compartimento safenico con caratteristiche funzionali e anatomiche simili, il compartimento safenico minore (LSphC).[101, 103, 104]

La GSphC e la LSphC sono occupate da una vena e da tessuto adiposo che la riempiono internamente e attraverso cui passano più nervi. Pertanto, nelle gambe, oltre al SSAT e al DSAT, esiste un terzo strato di tessuto adiposo all'interno dei compartimenti safenici, il Saphenous SAT (SphSAT). I tre strati, SSAT, DSAT e SphSAT, sono chiaramente separati da fasce diverse (Figure 3 e 4).





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

14

Lo stiramento delle pareti del compartimento safenico superficiale dovuto alla contrazione muscolare modifica il calibro delle vene safene e, di conseguenza, modula il flusso sanguigno all'interno delle vene profonde [99-101, 103, 105]. È chiaro, quindi, che le pareti fasciali della fascia safenica e del DF, per trasmettere la distensione causata dalla contrazione muscolare, devono essere meno elastiche e deformarsi poco quando si allungano per poter esercitare una pressione sul compartimento safenico per spingere il sangue venoso verso il cuore (Figura 5).

Nello sviluppo embrionale, i nervi dirigono la localizzazione delle reti vascolari (arterie, vene e linfatici); pertanto, nel complesso, le vie attraverso cui passano i nervi e le vene sono le stesse per il sistema linfatico (Figura 4).[101] Il sistema linfatico ha due vie quasi completamente indipendenti, il sistema linfatico superficiale (SLS) e il sistema linfatico profondo (DLS), che si uniscono solo nella regione prossimale del corpo, come i linfonodi di secondo livello nell'ascella o i linfonodi intrapelvici.[106] All'interno dei compartimenti safenici, il SLS segue le due vene superficiali più importanti della gamba, la GSV e la SSV.[107, 108] Il SLS è composto da quattro rami: Anteromediale, Anterolaterale, Posteromediale e Posterolaterale che drenano circa il 72,8% della linfa dell'arto inferiore.[107] Di questi quattro rami, il ramo posteromediale attraversa l'interno del GSphC dal malleolo mediale accompagnando la GSV. Circa a metà del polpaccio e prima di raggiungere il condilo mediale del ginocchio, il gruppo anteromediale si unisce al GSphC, mentre il gruppo anterolaterale si unisce al GSphC a livello del condilo mediale del ginocchio.[109] I rami posterolaterali attraversano la SSV fino a raggiungere la fossa poplitea, quindi si uniscono ai gangli poplitei dove di solito si uniscono al DLS e accompagnano la vena poplitea che diventerà la vena femorale.

Esistono tuttavia varianti anatomiche distinte della SLS.[108, 110, 111] La SLS ha origine nell'area venosa dell'arco dorsale superficiale del dorso del piede; questo arco non è profondo, né subfasciale.[107] Se il contrasto subfasciale fosse iniettato sul dorso del piede, porterebbe alla DSL.

Il DLS della gamba origina dalla pianta del piede ed è costituito da tre gruppi principali di vasi: il fascio anteriore, il fascio fibulare e il fascio posteriore profondo, che accompagnano tre vene, la tibiale anteriore, la fibulare e la fibrosa.[110, 112, 113] Dopo essersi unito ai rami della vena safena minore a livello dei gangli poplitei, prosegue con la vena poplitea che diventerà la vena femorale.

Secondo Suami,[106] il linfedema si verifica principalmente a causa del fallimento del SLS. Quando il SLS è lento o incompleto, il DLS si fa carico del drenaggio dalla parte inferiore del piede. Ma quando il SLS cede totalmente, il DLS si sovraccarica e anche il piede ne risente.[108]

Ad eccezione dei cuscinetti adiposi inframalleolari[114, 115], il dorso del piede è privo di cellule mesenchimali che darebbero origine a nuovi adipociti che potrebbero infiammarsi sotto l'influenza infiammatoria nell'evoluzione del lipedema, pertanto il piede rimane generalmente non interessato dal lipedema. Quando il coinvolgimento avviene al di sotto della caviglia, sarà esclusivamente linfedematoso, che a sua volta può far aumentare l'adiposità,[25, 56, 57] ma questo non è lipedema.

La ritenzione linfatica causata dalla sindrome compartimentale subcronica, insufficientemente drenata dagli strati più superficiali del dorso del piede dal SLS, può essere drenata dal DLS. Solo quando il SLS fallisce completamente e il DLS non è in grado di drenare da solo tutta la linfa, inizia a comparire il lipolinfedema sul dorso del piede.

Nel 2013 Wei-Ren Pan et al.[111] hanno studiato i dotti linfatici della parte inferiore delle



Tutti i diritti riservati ©Lio Lipedema Italia™ APS|ETS - Associazione Italiana Lipedema

CF 96413930585 – Iscrizione al RUNTS della Regione Lazio n. G16937

Sito: www.lipedemaitalia.info – E-mail: info@lipedemaitalia.info – PEC: lio@pec.lipedemaitalia.info



LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

gambe nei cadaveri e hanno dimostrato che il drenaggio linfatico delle aree più superficiali avviene attraverso i dotti linfatici che accompagnano le vene safene all'interno di entrambe le sfingi. Jacobsson nel 1959 è giunto alla stessa conclusione con linfogrammi.[116] Altri autori confermano questi risultati.[117, 118] Contrariamente al sistema venoso, diversi autori hanno riscontrato una mancanza di intercomunicazione tra il DLS e il SLS delle gambe [112, 119]. Shinaoka ha riscontrato che l'iniezione di contrasto tra le dita dei piedi viene drenata attraverso il SLS, ma quando l'iniezione viene effettuata vicino alla caviglia (posterolaterale), il drenaggio avviene dal SLS attraverso il compartimento della piccola safena (SSphC).[107] Questi dati confermano che il drenaggio linfatico della SSAT dagli arti inferiori, al di sopra della caviglia, è effettuato attraverso il SLS principalmente dai rami posteromediale e posterolaterale[109] che passano attraverso l'interno dei compartimenti safenici (SphCs), mentre il piede subfasciale è drenato dal DLS. Suami ha confermato che il piccolo SSphC è il sito di drenaggio linfatico superficiale delle aree posteriori del polpaccio, applicando il concetto di linfosomi, che delimitano aree di pelle che drenano nei corrispondenti linfonodi regionali [119].

All'interno dei compartimenti safenici decorrono un nervo, una vena e un vaso linfatico. Il drenaggio venoso verso il cuore dalle vene all'interno di questo compartimento è prodotto dalla contrazione della fascia safenica, che a sua volta viene stirata dal movimento dei muscoli a cui è collegata. Non è quindi difficile immaginare che, poiché i vasi linfatici [120], come le vene [121], hanno una struttura valvolare che traduce il movimento di compressione in un movimento verso l'alto dei fluidi all'interno, la stessa fascia delle SphCs, che facilita il movimento del sangue verso il cuore, stimolerà anche il drenaggio linfatico verso il cuore (Figura 5). I microcondotti linfatici della SSAT e della DSAT degli arti inferiori dovrebbero fluire attraverso la fascia safenica nei dotti linfatici della GSphC e della LSphC, così come le venule.[122]

Se la rete linfatica superficiale fosse compromessa, il danno linfatico non sarebbe influenzato al di sotto della caviglia, perché il DLS potrebbe occuparsi del drenaggio linfatico del piede,[107, 113] ma la circolazione linfatica nelle SphCs sarebbe compromessa, causando dolore. Tuttavia, se la rete venosa superficiale fosse compromessa, il danno al sistema venoso delle Sfc potrebbe essere parzialmente risolto tramite le vene perforanti che collegano i sistemi venosi superficiali e profondi (Figura 4), provocando così una certa dilatazione e dolore alle vene nell'area che penetra nella fascia muscolare, ma permettendo un certo drenaggio. Le vene perforanti, soprattutto quelle più soggette all'ortostatismo (perforanti di Cockett), sarebbero le più colpite (osservazione clinica non pubblicata di JLS).[123]

D. I compartimenti brachiali

La fascia brachiale profonda circonda il braccio dividendolo in compartimenti anteriori e posteriori attraverso i setti intermuscolari mediale e laterale. Il compartimento brachiale superficiale è costituito da tutti i tessuti tra la cute e la fascia, compresi i vasi linfatici superficiali, mentre il compartimento profondo comprende tutti i tessuti tra la fascia e le ossa.[124, 125] La guaina ascellare, che contiene l'arteria ascellare, la vena, i vasi linfatici profondi e il plesso brachiale infraclavare, si trova all'interno del compartimento brachiale anteriore. Come nella parte inferiore della gamba, non





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

16

vi è alcuna interconnessione tra la rete linfatica superficiale nel compartimento brachiale superficiale e la rete linfatica profonda all'interno della fascia brachiale. Le connessioni linfatiche superficiali e profonde nel gomito e nel polso sono state indicate come la ragione per cui la mano viene risparmiata in presenza di edema del braccio in situazioni post-chirurgiche [106, 119, 126]. In caso di contrazione muscolare, alcune fibre muscolari, collegate direttamente ai setti intramuscolari, mettono in tensione selettiva la fascia brachiale [127]. Si ipotizza un meccanismo, associato alla flessione del braccio, che spinge la linfa in senso centripeto attraverso i vasi linfatici, come negli arti inferiori. Questa anatomia ha una rilevanza diretta sul motivo per cui la parte superiore del braccio nelle persone con lipedema è spesso più colpita dell'avambraccio (vedi sotto).

E. Ipotesi: Alterazione dei compartimenti safenici e brachiali nelle persone affette da lipedema.

Una sindrome compartimentale può essere responsabile del fenotipo del lipedema e può manifestarsi in due modi. In primo luogo, ipotizziamo che l'ipertrofia e l'iperplasia adipocitaria tipiche del lipedema possano verificarsi in uno o in tutti gli strati della SAT (SSAT, DSAT e SphSAT) degli arti inferiori.

Se nelle persone con lipedema si verificano ipertrofia e iperplasia all'interno delle SphCs, poiché le pareti fasciali sono scarsamente distensibili, si crea una sindrome compartimentale (aumento della pressione all'interno di uno spazio corporeo limitato) che colpisce le vene safene e provoca dolore e gonfiore. (Figura 6).

Un altro meccanismo che causa l'ipertrofia e l'iperplasia degli adipociti all'interno delle Sfc è che se il DSAT o l'SSAT si infiammano, possono rilasciare citochine proinfiammatorie che drenano attraverso i vasi linfatici,[128] raggiungendo così le Sfc. Alcune di queste citochine attraverseranno le pareti linfatiche nella direzione opposta nella SphC (leakiness)[117, 129-131] causando danni alle cellule endoteliali linfatiche (LEC), infiammando secondariamente lo SphSAT e producendo un aumento di volume all'interno della SphC e quindi una SCS.

Lo sviluppo della sindrome compartimentale nelle persone affette da lipedema non è acuto, come nelle emergenze chirurgiche degli arti, ma si sviluppa lentamente nel corso degli anni ed è meglio definito come sindrome compartimentale subcronica (SCS).

La tempistica di sviluppo della SCS nel lipedema è variabile e dipende dai geni ereditati (e forse dall'epigenetica), dallo stile di vita, dalla dieta, dall'uso di contraccettivi e da altri fattori che non conosciamo ancora. La SCS può manifestarsi precocemente in coincidenza con la pubertà o più tardi (dopo la pubertà o la mezza età). La dieta, la mancanza di movimento regolare, le condizioni infiammatorie associate, tra cui la malattia infiammatoria venosa e l'iperpermeabilità intestinale, possono accelerare la SCS (Sezione L). In effetti, nella nostra esperienza, il 55% delle pazienti con





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

17

lipedema presenta una "disfunzione mestruale infiammatoria", caratterizzata, tra gli altri segni, da mestruazioni molto dolorose tra i 12 e i 20 anni di età. Non è raro che il ginecologo prescriva contraccettivi a giovani donne con forti dolori mestruali nei primi anni della pubertà, accelerando lo sviluppo del lipedema. Ciò è particolarmente vero quando i recettori estrogenici alfa e beta sono più abbondanti nelle cellule staminali mesenchimali del SAT ginoide, con conseguente ipertrofia precoce del SAT; questo tipo di crescita eccessiva di grasso è spesso chiamato lipoipertrofia,[132] considerata un precursore del lipedema.[10]

Tuttavia, sono gli adipociti ipertrofici nel SAT in combinazione con la SCS (che causa dolore ed edema) a causare il lipedema nelle donne.

Quando è presente, la SCS danneggia, mediante compressione delle strutture all'interno delle Sfc, i nervi, i vasi linfatici e le vene. I vasi linfatici sono più a rischio di danno rispetto alle vene, poiché la struttura della loro parete è più debole e non comunicano con il sistema linfatico profondo della gamba per alleviare la pressione in eccesso sulle loro pareti. I nervi sono infiammati/danneggiati dalla compressione diretta e indirettamente dalle citochine proinfiammatorie prodotte dai macrofagi infiammatori. La compressione esercitata sulle vene safene sarà parzialmente alleviata dalle vene perforanti. A causa dell'ortostatismo, le perforanti più distali (Cockett) nel polpaccio subiscono una pressione maggiore (aggravata dalla gravità) che provoca dilatazione e dolore.

Nonostante il parziale alleggerimento della pressione del SCS attraverso la dilatazione delle vene perforanti, l'aumento della pressione e del flusso retrogrado nelle vene spesso provoca varici e microvarianti, soprattutto nelle persone con malattie del tessuto connettivo come la JHS classica,[133] poiché il tessuto connettivo dei compartimenti safenici ha una maggiore distensibilità, consentendo alle vene di dilatarsi. Tuttavia, se la fascia che forma i compartimenti safenici funziona normalmente e non è distensibile, la stessa compressione del SCS sulle vene safene non provoca dilatazione o incompetenza valvolare.

Quando la SCS si sviluppa lentamente nel lipedema, si assiste a un aumento sostenuto del volume della SAT nelle SphCs e la perdita progressiva della capacità delle SphCs di drenare funzionalmente avviene nel corso degli anni.[Nelle fasi iniziali, la SCS non produce una diminuzione del drenaggio linfatico sufficiente a produrre un linfedema in DSAT e SSAT,[40] pertanto, e nelle fasi iniziali, l'ecografia e la linfoscintigrafia non dimostreranno una componente linfedematosa nel lipedema.[44, 53, 61]

Con il passare del tempo e la progressione della SCS nel lipedema, l'aumento retrogrado della pressione linfatica produce uno stravasamento di liquido linfatico a livello del DSAT e del SSAT, dilatazioni (aneurismi) e danni ai vasi linfatici e ai linfangioni (unità funzionale dei vasi linfatici). Questi cambiamenti fungono da stimolo per l'infiammazione e l'ipertrofia e l'iperplasia degli adipociti in questi strati della SAT. [34, 129, 131, 135]

Inoltre, l'ortostatismo potrebbe causare un maggiore coinvolgimento/distensione dell'area più distale dei dotti linfatici di drenaggio





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

superficiale degli arti inferiori, come le caviglie, portando alla formazione di polsini/segni del calzino (Figura 1).

Poiché il drenaggio linfatico dei piedi avviene in parte attraverso il sistema linfatico profondo, quest'area non subirà un aumento retrogrado della pressione linfatica e non sarà interessata dalla SCS fino a fasi successive.

A causa delle diverse origini embriologiche e dei macrofagi residenti (vedi sotto[136]) di SphSAT, DSAT e SSAT, la risposta infiammatoria di questi compartimenti in presenza dello stesso stimolo potrebbe essere diversa. Ad esempio, l'infiammazione e la crescita eccessiva degli adipociti nello SphSAT, senza un coinvolgimento significativo del DSAT o del SSAT, può spiegare il fenotipo di una donna con peso normale, lipedema e dolore, dove il dolore deriva dalla compressione dei nervi nel compartimento SphSAT. Il lipedema senza dolore può essere spiegato con un coinvolgimento del DSAT e del SSAT e un coinvolgimento minimo del SphSAT (Tabella 2).

F. Macrofagi SAT e loro lineage: Sensibilità ereditaria dei macrofagi residenti ai segnali infiammatori

Ogni tessuto corporeo ha i propri macrofagi specifici, chiamati macrofagi residenti, che iniziano il loro sviluppo fin dallo stadio embrionale nel sacco vitellino.[137, 138] I monociti generati durante l'embriogenesi nel sacco vitellino vengono spostati in ambienti specifici, come il SAT. La transmetilazione dei macrofagi residenti da parte di fattori di crescita e segnali specifici dell'organo inducono cambiamenti nei macrofagi in modo che si adattino al tessuto in cui si stanno sviluppando.[139, 140] In seguito, i macrofagi residenti e quelli specifici del tessuto sono in grado di auto-rinnovarsi.[141-143]

Pertanto, la SAT ha i suoi macrofagi residenti nel tessuto adiposo (RATM). In situazioni di infiammazione, attraverso l'enzima monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) [144], i monociti possono essere reclutati e trasformati in macrofagi.

Secondo la nostra ipotesi, l'attivazione infiammatoria (trasformazione del macrofago M2 in macrofago infiammatorio di tipo M1) dei macrofagi residenti, da parte di uno stimolo infiammatorio, di cui ce ne sono diversi (vedi sopra), è il fattore scatenante dello sviluppo del lipedema.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

19

A sostegno di ciò, la proliferazione dei macrofagi nelle CLS che si trovano all'interno del tessuto lipedemico è dovuta ai RATM. [136, 139] In seguito all'insorgenza dell'infiammazione, i monociti circolanti vengono reclutati (tramite il lipopolisaccaride; sezione I) nel tessuto e attivati, per aumentare ulteriormente l'infiammazione.

L'infiammazione dei vari compartimenti della SAT può quindi verificarsi a causa dell'origine delle cellule in fase di sviluppo, della capacità proliferativa [70, 145, 146], del metabolismo del glucosio e dei lipidi, della sensibilità all'insulina, del pattern di citochine, della capacità termogenica e della vascolarizzazione di questi depositi. [80, 147]

Nella nostra ipotesi, come per altri depositi di grasso, l'origine embrionale e il metabolismo del SphSAT sono diversi da quelli del DSAT e del SSAT.[97] Allo stesso modo, i RATM del SphSAT nella nostra ipotesi sono diversi da quelli del DSAT e del SSAT. Pertanto, possono infiammarsi in tempi diversi in risposta a segnali diversi e rispondere con intensità diverse dopo lo stesso stimolo infiammatorio. La distribuzione dei RATM che rispondono all'infiammazione, quindi, non è uniforme tra i diversi depositi del SAT, ma a causa delle origini embriologiche dei compartimenti, è generalmente simmetrica negli arti. Segnali infiammatori o RATM diversi possono, a loro volta, dare origine a diversi tipi di lipedema. Tutti i macrofagi SAT, nei loro diversi strati e sedi, possono essere coinvolti nel lipedema da stimoli infiammatori, simili ai macrofagi VAT sotto l'influenza dell'infiammazione. [139]

Nelle fasi intermedie e successive del lipedema, il numero di macrofagi nella SAT potrebbe essere maggiore. L'evento infiammatorio iniziale che colpisce i macrofagi può anche essere potenziato dall'esistenza di SCS negli arti inferiori. Successivamente, a causa della progressione dell'infiammazione in combinazione con lo SCS, vengono colpiti i compartimenti brachiali e quindi gli arti superiori. Infine, può essere interessato il resto del SAT del corpo; pertanto il lipedema non è limitato ai soli arti.

Si ipotizza che la diversa sensibilità dei macrofagi all'infiammazione sia ereditaria, possibilmente basata su polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) che alterano i Toll Like Receptors (TLR)4 dei macrofagi residenti.

[La via del fattore nucleare kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) e l'inflammasoma NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) verrebbero quindi attivati, propagando l'elaborazione e la secrezione di ulteriori citochine infiammatorie. [Questa ipotesi definisce il lipedema come una malattia infiammatoria cronica che, a lungo andare e a causa dello scarso drenaggio linfatico dovuto all'infiammazione,[55] aumenta il rischio di sviluppo del linfedema.





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Il fattore scatenante dell'infiammazione è discusso di seguito.

20

G. Metabolismo e formazione degli adipociti SAT negli arti inferiori femminili

I cambiamenti puberali nelle donne sono guidati dagli ormoni femminili. Con l'arrivo della pubertà nelle donne, la SAT si sviluppa soprattutto a livello periferico, con un fenotipo ginoide. Questo aumento della SAT nelle donne è dovuto principalmente all'iperplasia degli adipociti, e non all'ipertrofia. [147, 155] L'iperplasia degli adipociti potrebbe essere un vantaggio evolutivo per l'immagazzinamento rapido di energia in tempi di carenza di cibo e di gravidanza o allattamento. Infatti, a differenza di altre femmine di mammiferi con estro annuale primaverile, una donna può rimanere incinta e allattare in qualsiasi mese anche in periodi di carenza di cibo. [156, 157] Gli estrogeni promuovono l'immagazzinamento di energia attraverso l'iperplasia adipocitaria.

Quando i livelli di estrogeni sono bassi, ad esempio durante i primi mesi di allattamento, i progestinici e l'assenza di estrogeni aumentano la disponibilità di energia rilasciata da questa fonte. Il SAT degli arti inferiori nelle donne è quindi una riserva energetica, che deve avere un meccanismo di controllo per evitare l'ipertrofia degli adipociti o l'infiammazione che si verifica con altri depositi di grasso. A sostegno, gli adipociti della SAT negli arti inferiori nelle donne tendono a essere più piccoli rispetto agli uomini.[158]

I tipi di recettori per gli estrogeni sono il recettore alfa (ERa), il recettore beta (ERb) e la proteina G ER insieme al recettore 1 degli estrogeni (GPER1). Gli estrogeni e i loro recettori sono presenti in molte cellule della SAT, tra cui macrofagi, adipociti, cellule mesenchimali e altre. [159-161] Questi recettori, in particolare Era ed ERb e la loro proporzione reciproca, innescano l'iperplasia degli adipociti.[159, 162, 163]

Uno dei meccanismi più importanti per il controllo dell'eccesso di energia e, quindi, della deposizione di grasso negli arti inferiori delle donne è il beiging degli adipociti bianchi [71, 80, 84, 164] in cui sono coinvolti il fattore di trascrizione peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARg) e UCP1.[75, 81, 137, 165] Gli estrogeni innescano il beiging della SAT nelle donne, per cui la SAT ginoide è meno infiammatoria. [Gli estrogeni inducono anche la proliferazione dei preadipociti[155, 157, 171] e stimolano la via antinfiammatoria NRF2.[172] È quindi l'equilibrio tra la proliferazione e la riduzione degli adipociti a mantenere la SAT nelle donne in una situazione non infiammatoria.[159]

Uno degli stimoli classici della colorazione del WAT è la noradrenalina, un agonista adrenergico β_3 , secreto dai macrofagi M2. [80, 85, 173] La resistenza alla catecolamina è indotta dall'attivazione della via infiammatoria NF-kB da parte del TNF α ,[174] che a sua volta è prodotto dai macrofagi M1.[81]

L'attivazione del TLR4 nei macrofagi della SAT, [84, 175] attiva la via infiammatoria NFkB.[176, 177] Questo stimolo infiammatorio trasforma i macrofagi in M1 proinfiammatori, interrompendo la produzione di noradrenalina e inducendo la produzione di citochine





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

proinfiammatorie come TN α e IL-1 β . In questo modo, la colorazione degli adipociti bianchi della SAT viene inibita. [84, 146] Inoltre, l'attivazione della via infiammatoria NF κ B e dell'inflammasoma NLRP3[154] innesca la produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (ROS e NOS), insieme alla disfunzione mitocondriale,[137] attenuando l'induzione di UCP1 e la respirazione mitocondriale negli adipociti e, allo stesso tempo, riducendo la secrezione di adiponectina.[73, 84, 85, 146, 178]

L'attivazione della via infiammatoria NF- κ B e successivamente dell'inflammasoma NLRP3, [175] inibisce la via antinfiammatoria NRF2[179, 180] e aumenta l'adipogenesi da cellule mesenchimali [181] nonché un'inversione dei macrofagi M2 in M1.[154]

H. Reazione all'infiammazione nella SAT

Gli estrogeni inducono l'iperplasia e il beiging della SAT.[147] Durante l'infiammazione, il beiging viene abolito, con conseguente aumento del numero di adipociti bianchi e la loro trasformazione in adipociti ipertrofici. [160, 161, 182] L'iperplasia e l'ipertrofia della SAT nelle donne descrive il tessuto del lipedema. [Quando si verifica un'infiammazione in un uomo, gli androgeni non aumentano e la proliferazione degli adipociti nella SAT diminuisce, ecco perché il lipedema è molto raro nei maschi. Il testosterone inibisce anche la trasformazione dei macrofagi da M2 a M1[185] e diminuisce l'attività della lipoproteina lipasi (LPL) [186].

I. Recettori TLR4 nei macrofagi di AT

I recettori Toll-like TLR (TLR) sono recettori transmembrana che appartengono al sistema immunitario innato[152, 187] e riconoscono i pattern molecolari associati al pericolo di danno (DAMPs) e i pattern molecolari associati a microbi e microbi (PAMPs).[139, 188] È noto che i TLR4 della membrana cellulare dei macrofagi riconoscono i lipopolisaccaridi (LPS) dalla parete dei batteri gram negativi, anche a concentrazioni picomolari,[141, 187, 189, 190] e avviano l'infiammazione tramite NF κ B e la successiva attivazione dell'inflammasoma NLRP3, con conseguente produzione di citochine TN α , IL-1b e IL6.[81, 191-194]

Quale "fattore infiammatorio" attiva i recettori TLR 4 e le vie infiammatorie NF κ B nel lipedema? Per noi, e per altri, è l'LPS.[195] [174, 189, 192, 196-199] L'attivazione dei recettori TLR4 è dovuta a un'endotossemia metabolica con traslocazione dell'LPS nell'intestino, prodotta da un'iperpermeabilità intestinale dovuta a un'alterazione della barriera intestinale. [200-202]

J. La barriera intestinale e il suo equilibrio

La digestione e l'assorbimento dei nutrienti è un processo molto complesso. Tutti gli alimenti sono contaminati, in misura maggiore o minore, da diversi tipi di microrganismi e alcuni alimenti sono fattori scatenanti immunogeni. La masticazione, la salivazione e la digestione gastrica riducono la quantità di contaminazione, ma esistono microrganismi, tossine e sostanze immunogene in grado di resistere a questo transito. L'intestino sano dovrebbe essere in grado di assorbire solo nutrienti,





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

micronutrienti e vitamine grazie alla barriera intestinale, senza subire la colonizzazione da parte di microrganismi o consentire il passaggio di tossine o sostanze che potrebbero causare lo sviluppo di una sensibilità o di un'allergia: questa permeabilità selettiva di nutrienti, micronutrienti e vitamine è il segno distintivo di un tratto digestivo sano.[203, 204] L'interruzione di questa barriera è chiamata iperpermeabilità, poiché la barriera diventa permeabile a sostanze o microrganismi a cui non dovrebbe essere permeabile e si verifica la traslocazione attraverso la barriera intestinale di microrganismi o sostanze immunogene.

Questa barriera intestinale è composta fondamentalmente da tre strati.[205] Il primo strato, quello più interno, è il

muco intestinale, [206] il secondo, un monostrato formato da enterociti e altre cellule, tutti collegati tra loro da giunzioni strette (TJ), supportati dal terzo, la lamina propria e dalla muscolaris mucosa.[207] Inoltre, al di sopra di questi tre strati, sebbene strettamente legati al muco superficiale, si trova un biofilm formato da microrganismi simbiotici, il microbiota, che è diverso e specifico in ogni sezione del tratto digestivo. Il meccanismo di filtraggio della barriera intestinale può essere alterato sia direttamente che indirettamente. Direttamente da un'alterazione di uno dei tre strati e indirettamente da un'alterazione del microbiota, una disbiosi.

Le cellule caliciformi e le cellule di Paneth secernono muco con abbondanti IgA, peptidi antimicrobici e lisozima. Questo muco riduce il contatto diretto dei microrganismi con il rivestimento intestinale e con gli enterociti, facilitando il passaggio di piccoli nutrienti. [208] Il danno alle cellule che producono muco riduce la barriera intestinale e aumenta l'esposizione agli agenti patogeni degli enterociti. [204]

Il monostrato cellulare interno dell'intestino è formato principalmente da enterociti, ma anche da cellule caliciformi, cellule di Paneth, cellule a ciuffo ed enteroendocrine, [209] che fungono da filtro per l'assorbimento dei nutrienti, sia per via transcellulare (endocitosi/pinocitosi) attraverso l'enterocita, sia per via paracellulare permettendo l'apertura di giunzioni strette (TJ). Le TJ sulle pareti laterali degli enterociti consentono, a seconda del loro grado di apertura, il passaggio di sostanze più grandi che non possono entrare attraverso l'endocitosi. Diverse proteine, come la zonulina, le occludine, le claudine e le molecole di adesione giunzionale (JAM), costituiscono le TJ. [210] Queste proteine regolano l'apertura parziale o totale delle TJ, regolando così le dimensioni delle molecole che passano. L'apertura eccessiva delle TJ è patologica e consente il passaggio di sostanze tossiche, immunogene o di microrganismi.

La lamina propria è uno strato di tessuto connettivo che insieme all'epitelio intestinale forma la mucosa intestinale; al di sotto, attaccata e costituente un tessuto di supporto, si trova la muscolaris mucosa.

La funzione principale della lamina propria, oltre a fornire supporto all'epitelio, è quella immunitaria, poiché contiene il tessuto linfoide associato all'intestino (GALT). All'interno del GALT, le cellule dendritiche elaborano e presentano gli antigeni ai linfociti T. Sono presenti anche eosinofili e mastociti. Sono presenti anche eosinofili e mastociti che aumentano di numero in caso di processo infiammatorio. Lo strato epiteliale intestinale fornisce una barriera fisica e chimica tra gli agenti immunogeni luminali e il sistema immunitario dell'ospite, per prevenire l'attivazione indesiderata





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

delle cellule immunitarie nel tessuto intestinale.[211] Si potrebbe dire che la lamina propria e il suo sistema immunitario sono gli ultimi strati di difesa immunitaria contro la traslocazione di microrganismi, immunogeni e tossine, tra il lume intestinale e l'organismo.

K. Microbiota intestinale

Tutte le superfici del corpo a contatto con l'ambiente esterno sono ricoperte da uno strato (biofilm) di microrganismi; ciò avviene non solo sulla pelle, ma anche sulle mucose del tratto digestivo, dell'apparato respiratorio, del sistema genitourinario e della congiuntiva. Questo biofilm è stato chiamato microbiota, essendo diverso e abbondante a seconda della zona del corpo in cui si sviluppa. In generale, i vari organismi che compongono il microbiota mantengono un equilibrio tra loro. Un microbiota sano dovrebbe essere simbiotico e mutualistico, cioè aiutare ed essere aiutato nel suo sviluppo dall'organismo in cui cresce. [212, 213]

Tra tutti i microbioti che il corpo umano possiede, quello del tratto digestivo è il più abbondante e vario, essendo anche diverso a seconda della sezione dell'apparato digerente. [214] Il microbiota intestinale comprende quantità variabili di diversi tipi di microrganismi, batteri, funghi, virus e fagi. Nel contenuto del lume intestinale, il microbiota prolifera insieme ai nutrienti precedentemente digeriti nella bocca e nello stomaco. Sono presenti anche sostanze tossiche e immunogene che non sono state distrutte dalla digestione nella bocca e nello stomaco. La dieta è il principale fattore determinante del tipo di microbiota intestinale,[214] anche se le patologie intrinseche svolgono un ruolo. I microbioti sani mantengono l'efficacia della barriera intestinale e collaborano addirittura con l'organismo ospite, producendo sostanze nutritive o necessarie al suo corretto funzionamento, la cosiddetta eubiosi. [215]

Se la composizione del microbiota non è adeguata e diventa patologica, si verifica una disbiosi; questa disbiosi può innescare un danno ai tre strati della barriera intestinale e portare a situazioni patologiche, producendo iperpermeabilità e conseguente traslocazione di microrganismi, elementi tossici o immunogeni [216] attraverso la barriera intestinale causando malattie autoimmuni, come la tiroidite. [217] L'alterazione della barriera intestinale è stata proposta anche come causa della malattia di Parkinson. [218]

L. Ipotesi di origine infiammatoria

Come affermava Ippocrate nel 400 a.C., "Tutte le malattie iniziano nell'intestino". La perdita dell'integrità della barriera intestinale provoca l'iperpermeabilità intestinale, consentendo la traslocazione di batteri e LPS attraverso la barriera intestinale, [195, 197, 202, 212, 219-221] con conseguente endotossinemia metabolica e infiammazione di basso grado nell'AT, tra le altre aree. [129, 212, 222-227] Questa infiammazione di basso grado induce la trasformazione dei macrofagi da M2 a M1, che a loro volta producono e secernono citochine pro-infiammatorie. [154, 228, 229]

Cani et al. [230] hanno dimostrato che una dieta ipercalorica per quattro settimane produce un aumento di LPS nel sangue di topi ed esseri umani (attraverso la traslocazione di LPS attraverso





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

la parete intestinale, dove la concentrazione di LPS è molto inferiore a quella prodotta dallo shock settico, chiamata endotossemia metabolica. In questa endotossemia, il microbiota intestinale subisce un cambiamento, con un aumento dei batteri gram-negativi, con conseguente disbiosi.

Pertanto, la dieta provoca disbiosi con conseguente iperpermeabilità intestinale ed endotossinemia. In accordo, l'iniezione sottocutanea di LPS per quattro settimane, senza una dieta ipercalorica, ha aumentato il peso dei topi in modo simile a una dieta ipercalorica. [230] Allo stesso modo, le interleuchine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1, IL-6) sono aumentate quando si è iniettato LPS a volontari umani sani. [231, 232] L'iniezione di LPS ha causato disfunzione degli adipociti e infiammazione AT, simile a quella che si verifica nell'obesità. [233]

Nei topi, la mancanza di integrità della barriera epiteliale intestinale (disfunzione delle TJ) ha provocato la traslocazione batterica attraverso la barriera [234] e la conseguente endotossinemia metabolica ha aumentato la produzione di precursori degli adipociti. [235] Nei soggetti con diabete di tipo 2, è stato dimostrato che la traslocazione batterica avviene dall'intestino alla circolazione sanguigna. [236] Le alterazioni delle proteine delle TJ determinano una disfunzione delle TJ, consentendo il passaggio di sostanze che normalmente non traslocano dal lume intestinale (iperpermeabilità), [224] con conseguente endotossemia metabolica, che può essere un fattore scatenante di molteplici malattie infiammatorie.[237] Ad esempio, le alterazioni della secrezione di zonulina possono essere innescate da disbiosi, infezioni (colera) e altre condizioni patologiche.

M. Origini o principali fattori scatenanti dell'iperpermeabilità intestinale

I principali fattori scatenanti dell'iperpermeabilità intestinale sono riportati nella Tabella 3.

La sensibilità al glutine non celiaca, ribattezzata sensibilità al frumento non celiaca (NCWS), per riferirsi a tutti i componenti del frumento, è un fattore scatenante comune dell'iperpermeabilità intestinale nello spettro delle malattie da glutine. Le cause specifiche della NCWS, oltre al glutine, sono gli inibitori dell'amilasi e della tripsina (ATI), che di solito accompagnano il glutine[238-241] e attivano i recettori TLR4 dell'immunità innata. [Questa attivazione produce iperpermeabilità intestinale[245, 246] con manifestazioni digestive ed extra-digestive[247] tra cui resistenza alla leptina, [248] sindrome metabolica,[248] scissione del recettore dell'insulina,[249] e ipotiroidismo.[250, 251]

Il quadro clinico della NCWS è sovrapponibile, a volte, ad altre patologie come la sindrome dell'intestino irritabile, la malattia infiammatoria intestinale (IBD) o l'inizio della celiachia. Poiché non esistono marcatori biologici, la NCWS può essere confusa con queste malattie.

Alcuni autori includono l'intolleranza ai FODMAP e/o alle agglutinine nell'ambito della NCWS. [252-254] Pertanto, la sua prevalenza non è nota con precisione, con tassi comuni riportati tra l'1 e il 6% della popolazione; [255] altri autori suggeriscono che potrebbe essere colpito fino al





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

14% della popolazione; [256] è chiaro che colpisce più donne che uomini.[257]

25

La NCWS è legata alla risposta immunitaria innata, mentre la celiachia è principalmente legata alla risposta immunitaria adattativa.[238, 244, 247, 258, 259] Nel 2015, un gruppo di esperti salernitani ha pubblicato i criteri per la diagnosi di questa malattia.[260] I sintomi clinici, intestinali ed extraintestinali, coincidono in modo importante con i segni e i sintomi del lipedema, come fanno altri studi.[242, 243, 255, 256, 261-263]

Sorprendentemente, un articolo di Losurdo et al. sulle manifestazioni extraintestinali della NCWS, potrebbe essere preso come una descrizione delle malattie associate al lipedema (rash, ansia, depressione, allergia al nichel, dolore, anemia, osteoporosi).[264]

A) Celiachia (CD)

La celiachia è un'entità patologica ben nota. È mediata dall'immunità adattativa e innata,[265] e, sebbene sia causata dal glutine, è potenziata dalle ATI.[266, 267] Tra gli altri danni, la CD produce un'iperpermeabilità intestinale che consente la traslocazione di LPS.[L'incidenza della celiachia è in aumento, e forse non solo grazie a migliori metodi diagnostici.[268] Sappiamo anche che una delle malattie più comunemente associate alla CD è la malattia autoimmune della ghiandola tiroidea,[269] come nel lipedema.[26]

L'enteropatia sensibile al glutine (GSE) è ritenuta da alcuni a metà strada tra la NCWS e la CD e, analogamente, causa iperpermeabilità intestinale.[270]

B) Allergia al glutine

L'allergia alimentare è definita come "un effetto avverso sulla salute che deriva da una risposta immunitaria specifica che si verifica riproducibilmente quando si è esposti a un particolare alimento"[271] Gli individui possono avere o meno una risposta sierologica IgE al grano,[272] ma questo dimostra solo la sensibilizzazione. Per formulare una diagnosi di allergia al grano, i pazienti devono anche descrivere sintomi e segni riproducibili che si manifestano rapidamente dopo l'esposizione al grano. In generale, questi sintomi possono essere gastrointestinali, respiratori, a livello cutaneo e, in alcuni rari casi, anafilassi o angioedema.[272] A differenza della NCWS, i sintomi di solito compaiono molto rapidamente dopo l'assunzione dell'allergene.[246]

Nei casi in cui le allergie non sono mediate dalle IgE, come l'esofagite eosinofila, la gastrite eosinofila e la gastroenterite eosinofila, la reazione all'allergene non è acuta, con il risultato di un epitelio gradualmente danneggiato.[273] Indipendentemente dal modo in cui avviene, è chiaro che il danno alla barriera intestinale può innescare l'iperpermeabilità intestinale.[253]





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

C) Intolleranza ai FODMAP / IBS / Intolleranza alle agglutinine / lectine

26

Una dieta ad alto contenuto di FODMAPS, come quella occidentale, produce disbiosi intestinale, con aumento dei batteri gram-negativi intestinali, disfunzione della barriera intestinale dovuta all'attivazione dei recettori TLR4 ed endotossinemia dovuta alla traslocazione di LPS in circolo.[214, 274, 275] Anche l'intolleranza ai FODMAPS causa iperpermeabilità intestinale.[204, 246, 276, 277] Alcuni autori integrano l'intolleranza ai FODMAPs (lattosio, fruttosio, fruttani, galattani e polioli) all'interno della NCWS.[I pazienti affetti da IBS presentano un'iperpermeabilità intestinale che migliora chiaramente con una dieta priva di FODMAPs.[278] La prevalenza mondiale dell'IBS si avvicina al 9% della popolazione.[279] Sebbene molte agglutinine e lectine abbiano un effetto immunomodulatore,[280] altre potrebbero innescare fenomeni infiammatori[281, 282] e produrre iperpermeabilità intestinale.[283, 284]

D) Disbiosi, infiammazione e rapporto con la dieta

La disbiosi è definita come "un'alterazione compositiva e funzionale del microbiota guidata da un insieme di fattori ambientali e legati all'ospite che perturbano l'ecosistema del microbiota in misura tale da superare la sua capacità di resistenza e resilienza"[285] Numerosi studi concludono che il fattore più importante nella regolazione della barriera intestinale è il microbiota.[242, 251] Il microbiota e il corretto funzionamento degli strati della barriera intestinale sono interdipendenti e il danneggiamento di uno si riflette sull'altro, al punto che non è facile distinguere l'origine della patologia.[277] Il microbiota intestinale patogeno che compare nella disbiosi di solito danneggia la barriera intestinale, producendo iperpermeabilità. Diversi stimoli ereditari, immunogeni, ambientali e alimentari causano la disbiosi.[205] Viene innescato un rilascio incontrollato di zonulina, che causa una perdita funzionale della barriera intestinale. L'eubiosi o la disbiosi dipendono fortemente dal tipo di dieta consumata [206, 211, 213, 215, 286].

La disbiosi e l'infiammazione della mucosa intestinale possono essere causate da molteplici eziologie, come la CD, la NCWS, l'intolleranza ai FODMAP e la sindrome dell'intestino irritabile,[285] un'alterata motilità intestinale,[277] una dieta occidentale,[230] e le allergie alimentari [287] che influenzano la produzione di muco intestinale e la secrezione di IgA. Altri fattori che possono alterare la composizione del microbiota sono gli antibiotici, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori della pompa protonica (PPI), le infezioni, batteriche, virali o fungine. [214, 215]

Da parte sua, la disbiosi potrebbe essere il fattore scatenante di alcune allergie, intolleranze e malattie autoimmuni.[38, 288] Un tipo di disbiosi è la sovracrescita batterica dell'intestino tenue (SIBO), in cui vi è una sovracrescita batterica nell'intestino tenue con batteri che generalmente predominano nel colon (Tabella 2).[215, 289]





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Infine, la disbiosi potrebbe essere la causa/effetto dell'alterazione della produzione intestinale di acidi grassi a catena corta (SCFA) acetato, propionato e butirato.[290-292] La produzione di SCFA avviene nel colon e dipende principalmente dalla dieta, ma anche dal microbiota esistente.[213] Gli SCFA, soprattutto il butirato, sono immunomodulatori e contribuiscono a mantenere l'omeostasi della barriera intestinale.[211, 218]

Sintesi dell'ipotesi

La causa del lipedema è ipotizzata come segue:

L'alterazione della barriera intestinale (iperpermeabilità) dovuta a sensibilità al grano non celiaca, sindrome dell'intestino irritabile o disbiosi, consente la traslocazione di lipopolisaccaridi (LPS), virus, tossine e batteri nel flusso sanguigno. L'LPS attiva i recettori TLR4 sui macrofagi nei compartimenti del tessuto adiposo sottocutaneo, generando infiammazione. I macrofagi colpiti possono presentare un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) che li rende particolarmente sensibili all'LPS. Inoltre, possono esistere altri fattori ereditari che influenzano la risposta dei macrofagi all'infiammazione nei tre strati di grasso della gamba, grasso superficiale, grasso profondo e grasso intorno alle vene, tutti all'interno dei loro compartimenti di tessuto connettivo. I macrofagi infiammati, a loro volta, interrompono la proliferazione e l'equilibrio benigno degli adipociti negli arti inferiori delle donne con lipedema, provocando l'ipertrofia e l'iperplasia degli adipociti e quindi l'espansione del tessuto adiposo all'interno dei vari compartimenti del tessuto connettivo. Poiché l'infiammazione rallenta il pompaggio linfatico e il ritorno venoso è inibito nei compartimenti safenici dall'eccesso di tessuto adiposo e dal cedimento della fascia che circonda il compartimento safenico, si verifica un gonfiore e una sindrome compartimentale subcronica che provoca danni ai nervi e dolore. Infine, la compressione dei vasi linfatici aumenta la pressione linfatica intraluminale nel compartimento safenico e l'impossibilità di muovere la linfa e lo stravasamento linfatico compaiono gradualmente nelle aree distali che, a loro volta, aumentano l'iperplasia e l'ipertrofia degli adipociti, promuovendo un'ulteriore infiammazione e il ciclo di formazione del tessuto lipedemico continua e si diffonde nel corpo.

*L'ipertrofia degli adipociti nella SAT in
combinazione con la sindrome compartimentale
subclinica (che provoca dolore ed edema) causa
il lipedema.*





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Bibliografia:

← 28

