



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

2.6. Genetica del lipedema

Autori: Sandro Michelini, Gabriele Bonetti, Serena Michelini, Matteo Bertelli:

Il lipedema è caratterizzato da un deposito anomalo di tessuto adiposo in alcune regioni corporee degli arti inferiori e superiori. La caratteristica epidemiologica principale consiste nella presenza costante della malattia in soggetti di sesso femminile presenti nella famiglia del soggetto interessato; questo aspetto ha stimolato, in tempi recenti, gli studi genetici che si sono intensificati ed hanno condotto alla scoperta del primo gene responsabile del Lipedema non sindromico e all'approfondimento, sia attraverso lo studio germinale che somatico, del ruolo di altri geni candidati che, analogamente a quanto osservato da tempo per il Linfedema, sono determinanti, se mutati, nell'insorgenza della patologia.

Il lipedema è stato recentemente riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e inserito nell'undicesima versione della classificazione internazionale delle malattie con il codice EF02.2 (1,2,3,4,5,6). Consiste in una manifestazione clinica caratterizzata da un particolare aumento di volume degli arti inferiori, talvolta associato ad una contemporanea localizzazione agli arti superiori, rappresentato da accumuli anomali di cellule adipose che non rispondono alle comuni regole di autoregolazione del tessuto adiposo: il loro numero e il loro volume, infatti, non diminuiscono in seguito a una classica dieta ipocalorica, all'esercizio fisico o anche dopo interventi di chirurgia bariatrica (7,8). Dolore e facile formazione di ematomi sono altre caratteristiche molto spesso associate alla malattia (3,4,6,7,8). Inoltre, come detto, il lipedema si sviluppa quasi esclusivamente nelle donne con l'esordio nella pubertà e possibile incremento dei segni e dei sintomi durante la gravidanza o con il sopraggiungere della menopausa.

È suggestiva un'eziologia genetica del lipedema (1,2,5,6). Questa malattia può essere distinta in forme non sindromiche e sindromiche. Sono già stati identificati undici geni coinvolti in sette diverse comorbidità correlate al lipedema sindromico (9,10). Le cause del lipedema non sindromico non sono chiare e non sono ancora state identificate componenti genetiche; tuttavia, i casi familiari di lipedema non sindromico sono comuni e si è sospettata una causa genetica (Fig.1).



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

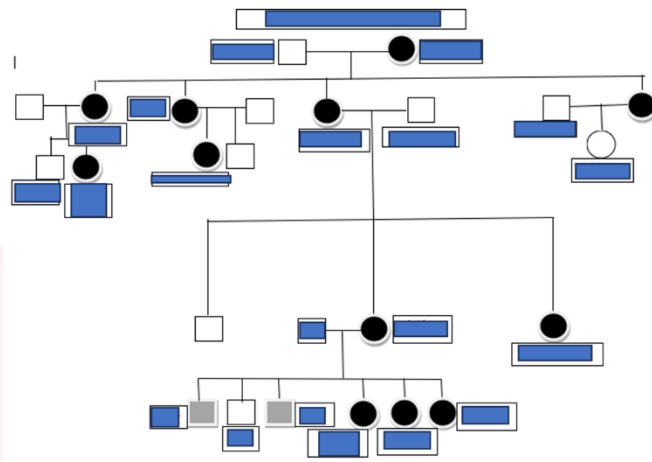


Fig. 1 Pedigree di una famiglia. Soggetti di sesso femminile appartenenti a quattro diverse generazioni della stessa famiglia, affetti dalla stessa malattia.

Uno studio del 2010 ha dimostrato che in sei famiglie studiate in più di tre generazioni con lipedema è stato trovato un modello genetico ereditario autosomico-dominante con limitazione al sesso femminile (2). L'origine genetica è dimostrata clinicamente dall'incidenza quasi esclusiva nel sesso femminile e dall'evidenza che in molte famiglie vi sono soggetti di sesso femminile, anche appartenenti a quattro generazioni diverse, che sono affetti dalla malattia, indipendentemente dal fatto che i soggetti appartengano alla famiglia paterna o materna. Infatti, gli uomini sono portatori sani (trasmettono la malattia senza svilupparne i sintomi). Pertanto, se un uomo discende da soggetti di sesso femminile affetti da lipedema, può a sua volta trasmettere la malattia a discendenti di sesso femminile (Fig.2).

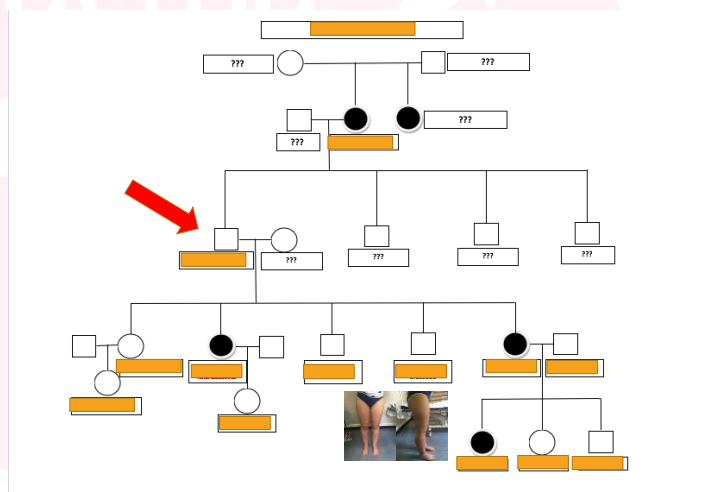


Fig. 2 Pedigree di una famiglia. Soggetti di sesso femminile appartenenti a tre diverse generazioni della stessa famiglia, affetti dalla stessa malattia. Classico esempio di trasmissione paterna da un uomo sano alle generazioni discendenti. Tratto da Michelini et al. (6).





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



È stato ipotizzato un ruolo degli steroidi nell'insorgenza del lipedema. Tra le loro attività principali, gli steroidi possono infatti aumentare il deposito di tessuto adiposo. Inoltre, i neurosteroidi sono importanti anche nella regolazione della percezione del dolore. Alcuni studi hanno evidenziato che il progesterone e i suoi derivati, il diidroprogesterone e, soprattutto, l'allopregnanolone, hanno un'azione neuroprotettiva specifica nel sistema nervoso centrale e periferico (11). È stato inoltre dimostrato che l'allopregnanolone esercita un effetto analgesico in vari modelli di dolore, come il modello di lesione da schiacciamento del nervo sciatico. In sintesi, la disfunzione degli steroidi sessuali determina un'anomala distribuzione del grasso nei soggetti predisposti, soprattutto nelle femmine al momento della pubertà, e può anche essere collegata a una percezione del dolore disregolata.

L'omeostasi degli ormoni steroidei è regolata dagli enzimi idrossisteroidi deidrogenasi (HSD) espressi negli adipociti che costituiscono il tessuto adiposo sottocutaneo. Negli adipociti maturi isolati, il progesterone viene convertito in 20-idrossiprogesterone come metabolita principale, principalmente attraverso l'attività delle aldo-cheto reduttasi, una classe di HSD. In particolare, AKR1C1 (aldo-chetoreduktasi della famiglia 1, membro C1) inattiva prevalentemente il progesterone in 20- α -idrossiprogesterone attraverso la sua attività 20 α -HSD, regolando indirettamente l'adiposità del tessuto adiposo sottocutaneo (6,12). Inoltre, AKR1C1 può ridurre l'allopregnanolone a 5 α -pregnane-3 α -20 α diolo. Uno studio di Michelini et al. ha proposto AKR1C1 come primo gene correlato al lipedema non sindromico. La variante genetica di AKR1C1 trovata in una famiglia (Fig. 3) consisteva in una sostituzione Leu213Gln, che si trova al di fuori del sito attivo di AKR1C1 e che si prevedeva riducesse la catalisi degli ormoni steroidei. In effetti, l'analisi bioinformatica ha suggerito una parziale perdita di funzione dell'attività 20 α -HSD dell'AKR1C1 mutato. In altri studi, l'espressione di AKR1C1 è risultata più elevata nel grasso sottocutaneo di donne con obesità, dimostrando la sua implicazione nei disturbi metabolici. Inoltre, la perdita di funzione di AKR1C1 potrebbe portare a una diminuzione della catalisi del progesterone e a un conseguente aumento della lipogenesi mediata da questo ormone steroideo. Sebbene il lipedema sia tipicamente indicato come una malattia dolorosa, i pazienti di questo studio non lamentavano dolore o dolorabilità alla palpazione. Ciò potrebbe essere spiegato dalla ridotta attività di AKR1C1 sull'allopregnanolone, un neurosteroido che ha un effetto analgesico potenziando le correnti GABAA. Infatti, l'apertura del recettore GABAA provoca la depolarizzazione delle cellule dei gangli della radice dorsale e blocca la trasmissione nocicettiva. Di conseguenza, una parziale perdita di funzione nell'attività 20 α -HSD di AKR1C1 comporterebbe una minore inattivazione dell'allopregnanolone, che potrebbe comunque esercitare il suo effetto analgesico, anche amplificato in questi casi.



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

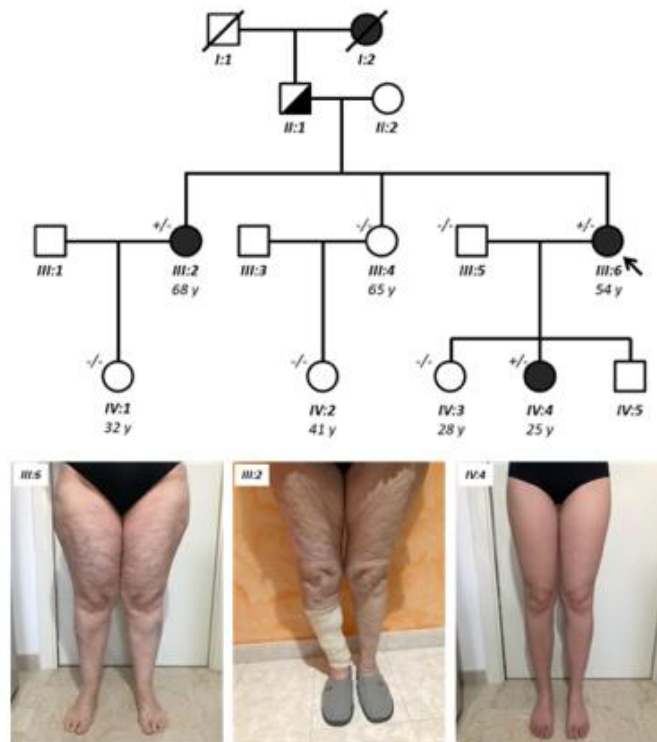


Fig. 3 Altro pedigree comprendente quattro generazioni di una famiglia in cui i soggetti affetti (tutti con mutazione del gene *AKR1C1*) non presentavano alcun sintomo di dolore.

Il lipedema è una patologia, ancora oggi, poco conosciuta, spesso diagnosticata erroneamente come altre malattie, quali il linfedema e l'obesità, a causa di una sovrapposizione clinica che porta a sbagliare la diagnosi della malattia specifica. Gli aspetti clinici e la diagnosi differenziale suggeriscono una condizione distinta dal linfedema e dall'obesità e associata a dolore, dolorabilità e facilità nella formazione di ematomi nelle aree interessate (13,14). La ricerca scientifica si sta ancora concentrando sull'identificazione di un possibile biomarcatore che permetta, soprattutto nelle prime fasi cliniche, una diagnosi precisa. Ad oggi la diagnosi è solo clinica e un'ulteriore difficoltà è rappresentata dalle possibili co-morbilità presenti in alcuni casi, indipendentemente dal fatto che siano associate o meno all'obesità. Queste comorbilità, dette anche quadri complessi, sono rappresentate dalla coesistenza di uno o più fattori patologici che spesso influenzano l'approccio terapeutico complessivo; si tratta di malattie autoimmuni (principalmente la tiroidite di Hashimoto), condizioni di insulino-resistenza o disturbi del metabolismo glicidico in senso lato, malattie del collagene (tipica è la sindrome da ipermobilità di Ehlers-Danlos), la carenza di vitamina D, micropolicistosi ovarica o endometriosi. La presenza del lipedema in più soggetti della stessa famiglia suggerisce che questa patologia è caratterizzata da ereditarietà. Diversi pedigree analizzati in vari studi sono coerenti con un'eredità dominante X-linked o autosomica con limitazione di sesso, ma potrebbe esserci anche un'eredità oligogenica/poligenica e, forse, anche un'eredità monogenica, come





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

nel caso del linfedema primario. I test genetici per la diagnosi della malattia possono essere utili per una diagnosi più precisa e una migliore gestione dei pazienti affetti da lipedema.

Per quanto riguarda questo aspetto, è possibile confrontare l'esperienza degli ultimi quindici anni sul linfedema primario con il lipedema; ciò consente di ipotizzare diversi geni responsabili della malattia, forse anche identificabili con le diverse sindromi descritte in cui il lipedema puro costituisce il segno clinico comune.

Analogamente agli studi genetici sul linfedema primario con il cosiddetto "studio di segregazione", per l'identificazione di nuovi geni candidati è molto importante procedere alla ricerca delle varianti genetiche (o di importanti polimorfismi) eventualmente responsabili della malattia riscontrate nel probando. Le varianti genetiche vengono poi ricercate nei consanguinei, anche maschi, per verificare la segregazione con la malattia.

Infine, lo studio della trasmissione genetica del lipedema è un altro aspetto interessante. La trasmissione è correlata alla possibile origine genetica della malattia, che potrebbe avere un'origine germinale (trasmissibile con le classiche leggi mendeliane) o somatica (con una mutazione di tipo "clone cellulare"), quest'ultima non trasmissibile alla prole.

Oltre ad AKR1C1, altri geni sono stati coinvolti in patologie del tessuto adiposo e potrebbero quindi essere interessanti da studiare nell'insorgenza del lipedema (15).

Il PPARG (*Peroxisome proliferator activated receptor gamma*) è coinvolto nella regolazione della differenziazione degli adipociti e dell'omeostasi del glucosio. Quando gli embrioni privi di questo gene vengono integrati con placenti sane, i mutanti sopravvivono fino al termine, ma soccombono a varie forme di lipodistrofia e a emorragie multiple. Le sindromi di lipodistrofia parziale familiare (FPLD) comprendono 6 sottotipi fenotipicamente diversi. La FPLD di tipo 3, in cui può verificarsi un aumento del grasso sull'addome, è causata da mutazioni missense eterozigoti in PPARG.

L'AKT2 è una delle 3 chinasi serina/treonina strettamente correlate (AKT1, AKT2 e AKT3) chiamate AKT chinasi. Esse regolano molti processi riguardanti il metabolismo, la proliferazione, la sopravvivenza cellulare, la crescita e l'angiogenesi. Questo gene è anche specificamente coinvolto nella differenziazione del muscolo scheletrico.

Il Plin1 è associato ad alcune malattie, tra cui la lipodistrofia; è un modulatore del metabolismo lipidico degli adipociti, e soprattutto un regolatore del metabolismo dei trigliceridi.

Il LIPE è un altro gene correlato alla lipodistrofia parziale familiare, una malattia caratterizzata da un'anomala distribuzione del grasso sottocutaneo con accumulo nel viso, nel collo, nelle spalle, nella regione ascellare, nella schiena, nell'addome, nella regione pubica e nella coscia.

Il gene ALDH18A1 è un membro della famiglia delle aldeidi deidrogenasi e codifica un enzima mitocondriale bifunzionale ATP- e NADPH-dipendente con attività di gamma-glutamyl chinasi e gamma-glutamyl fosfato reductasi. La proteina codificata catalizza la riduzione del glutammato a





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

delta1-pirrolina-5-carbossilato, un passaggio critico nella biosintesi de novo di prolina, ornitina e arginina. Mutazioni in questo gene portano a iperammonemia, ipoornitinemia, ipocitrullinemia, ipoargininemia e ipoprolinemia e possono essere associate a neurodegenerazione, cataratta e malattie del tessuto connettivo.

Infine, è stata individuata una probabile variante patogenetica nel gene MFN2, che è associato a un'altra condizione clinicamente sovrapponibile al lipedema. MFN2 codifica una proteina di membrana mitocondriale necessaria per il mantenimento della rete mitocondriale ed è associato all'accumulo localizzato di grasso sottocutaneo e in particolare alla malattia di Madelung, un raro disturbo della differenziazione degli adipociti caratterizzato da una lipomatosi benigna e diffusa nei depositi sottocutanei cefalici, cervicali e toracici superiori.

Tra le varianti individuate nei geni ancora non correlati al lipedema, sono state identificate varianti patogene stop gained in GHR, mentre varianti patogene missense sono state identificate in RB1, ABCC6, BBS10 e PITPN1.

Il GHR codifica un membro della famiglia dei recettori per le citochine di tipo I, che è un recettore transmembrana per l'ormone della crescita. Le varianti del GHR sono una causa ben dimostrata di insensibilità al GH.

Considerando tutti i possibili geni correlati al lipedema, è possibile proporre l'uso di un test genetico basato sul sequenziamento di nuova generazione di un pannello di geni che sono coinvolti nel lipedema primario, nel lipedema sindromico e sono coinvolti in disturbi fenotipicamente sovrapposti (obesità, linfedema e lipodistrofie) con adiposità simile per escludere queste patologie. Sommati ai a questi geni, l'analisi di nuovi geni candidati potrebbe ampliare il panorama delle varianti geniche causative del lipedema. Pertanto, un pannello di test NGS che includa geni diagnostici e geni candidati può fornire un'implementazione ai test diagnostici genetici e può influenzare la gestione del lipedema.

In conclusione, la genetica del lipedema deve essere studiata per identificare nuovi possibili target diagnostici. L'uso del sequenziamento di nuova generazione può essere una strategia metodologica accessibile con cui identificare le varianti del lipedema nei geni diagnostici e pre-diagnostici, aumentando le nostre conoscenze sulle cause genetiche del lipedema e dei disturbi del tessuto adiposo. Un pannello genico mirato può aiutare a identificare l'eziologia alla base del lipedema e a guidare la gestione clinica di questo disturbo anche nell'ottica di possibili concreti approcci terapeutici conservativi.

Bibliografia

1. 11 Edition of International Classification of diseases (World Health Organization) January 2022
2. Child Ah., Gordon KD., Sharpe P., Brice G., Ostegaard P., Jeffrey S., Mortimer P.: Lipedema: an inherited condition. Am J Med Genet A 2010; 152: 970-976.
3. Földi m, Földi E. Földi's textbook of lymphology. Urban & Fischer, 2012.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

4. Wollina u. Lipedema-an update. *Dermatol Ther* 2019; 32: e12805.
5. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, Ehrlich C, Wright T, McHutchison L, Schwartz J, Sleigh M, Donahue PM, Lisson KH, Faris T, Miller J, Lontok E, Schwartz MS, Dean SM, Bartholomew JR, Armour P, Correa-Perez M, Pennings N, Wallace EL, Larson E. Standard of care for lipedema in the United States *Phlebology* 2021 Dec;36(10):779-796.
6. Sandro Michelini, Pietro Chiurazzi, Valerio Marino, Daniele Dell'Orco, Elena Manara, Mirko Baglivo, Alessandro Fiorentino, Paolo Enrico Maltese, Michele Pinelli, Karen Louise Herbst, Astrit Dautaj and Matteo Bertelli: Aldo-Keto Reductase 1C1 (*AKR1C1*) as the First Mutated Gene in a Family with Nonsyndromic Primary Lipedema *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6264
7. Manuel Cornely, Till Hasenberg, Oliver Cornely, Christian Ure, Christian Hettenhausen, Jeremias Schmidt: Persistent lipedema pain in patients after bariatric surgery: a case series of 13 patients. *Surg Obes relat Dis.* 2022 May; 18 (5): 628-633.
8. Forner Cordero I., Szolnoky G., Forner Cordero A., Kemény I. Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome systematic review. *Clin Obes* 2012; 2: 86-95.
9. Paolacci S, Precone V, Acquaviva F, Chiurazzi P, Fulcheri E, Pinelli M, Buffelli F, Michelini S, Herbst KL, Unfer V, Bertelli M. Genetics of lipedema: New perspectives on genetic research and molecular diagnoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23, GeneOb Project. (2019)
10. Andrea Vettori, Stefano Paolacci, Paolo Enrico Maltese, Karen L. Herbst, Marina Cestari, Sandro Michelini, Serena Michelini, Michele Samaja, Matteo Bertelli: Genetic determinants of the effects of training on muscle and adipose tissue homeostasis in obesity associated with lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2021 Aug;19(4):322-333.
11. Joksimovic, S.L.; Covey, D.F.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S.M. Neurosteroids in Pain Management: A New Perspective on an Old Player. *Front. Pharm.* **2018**, 9, 1127
12. Xu, Y.; Lopez, M. Central regulation of energy metabolism by estrogens. *Mol. Metab.* **2018**, 15, 104–115.
13. Herbst K, Mirkovskaya L, Bharhagava A, et al.. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Arch Med* 2015; 7: 1–8.
14. Michelini S., Fiorentino A., Cestari M., Fantegrossi M.R., Cardone M.: Lipedema and metabolic disease. *Oedeem Oncologie* 2018; 3: 38-39.
15. Szolnoky G, Ifeoluwa A, Tuczai M, Varga E, Varga M, Dosa-Racz E, Kemeny L. (2017). Measurement of capillary fragility: A useful tool to differentiate lipedema from obesity? *Lymphology* 50, 4203-209.
16. Forner-Cordero I, Olivan-Sasot P, Ruiz-Llorca C, Munoz-Langa J. (2018). Lymphoscintigraphic findings in patients with lipedema. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 37, 6341-348
17. Ghods M and Kruppa P. Surgical treatment of lipoedema. 2018. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 50, 6400-411
18. Herbst KL, Ussery C, Eekema A. Pilot study: Whole body manual subcutaneous adipose tissue (SAT) therapy improved pain and SAT structure in women with lipedema. 2018 *Horm Mol Biol Clin Investig* 33, 210. 2017-0035
19. Todd M. (2016). Diagnosis and management of lipoedema in the community. *Br J Community Nurs* 21, Suppl 10S6-S12 10.12968/bjcn.2016.21.Sup10.S6



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

20. Herbst, K. L. (2000) Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease. *IEndotext*. South Dartmouth (MA), MDText.com, Inc.
21. Dimakakos PB, Stefanopoulos T, Antoniadis P, Antoniou A, Gouliamos A, Rizos D. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. 1997. *Int Surg* 82, 4411-416.
22. Wold L.E., Hines E.A.,J r, Allen E.V. Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema. 1951 *Ann Intern Med* 34, 51243-1250
23. Stefanie Reich-Schupke, Wilfried Schmeller, Wolfgang Justus Brauer, Manuel Cornely, Gabriele Faerber, Malte Ludwig, Gerd Lulay, Anya Miller, Stefan Rapprich, Dirk Frank Richter, Vivien Schacht, Klaus Schrader, Markus Stücker, Christian Ure: S1 guidelines: Lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017 Jul;15(7):758-767

8

LIO
Lipedema
Italia

