



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



Lipedema e lipoipertrofia: facciamo chiarezza.

LIPOIPERTROFIA IN LINFOLOGIA

Il termine Lipoipertrofia contraddistingue in via generica un aumento del tessuto adiposo. In medicina, questo termine descrive due diverse forme di crescita del tessuto adiposo.

1. La lipoipertrofia in diabetologia è una delle forme di lipodistrofia (che può essere ipertrofica o ipotrofica) correlata alla somministrazione iniettiva di insulina. Si caratterizza con accumuli di grasso sotto la cute, localizzati del tessuto adiposo nell'area dei siti di iniezione dell'insulina, che si trovano solitamente sulla parte anteriore delle cosce o sulla parete addominale anteriore e laterale. Tale complicanza della terapia iniettiva si verifica anche nella somministrazione di terapie antivirali (es. nei soggetti affetti da HIV). Tale condizione può avere un forte impatto nella gestione della glicemia e nella vita del paziente diabetico, che deve imparare a riconoscerla e gestirla mediante opportuni accorgimenti.

2. La lipoipertrofia in linfologia, è invece una condizione clinica caratterizzata da aumento del tessuto adiposo delle estremità, che si riscontra quasi esclusivamente nelle donne. Per distinguerla dalla suddetta lipoipertrofia in diabetologia, in linfologia dovrebbe essere usata l'espressione LE/LA "Lipoipertrofia delle Estremità (o degli Arti)" (in tedesco, "EL – Extremitäten-Lipohypertrophie"; in inglese "EL – Extremity lipohypertrophy"). Il termine "lipoipertrofia" è stato introdotto in linfologia nel 1993 da U. Herpertz poiché fino ad allora i linfoologi definivano erroneamente questa proliferazione di tessuto adiposo con il termine di lipodistrofia. Una distrofia, invece, significa una carenza o una mancanza di disposizione del tessuto adiposo, ovvero una condizione opposta alla lipoipertrofia (anche se è ancora frequente l'uso della dicitura lipodistrofia distrettuale ipertrofica). Nella lipoipertrofia delle estremità, l'aumento del tessuto adiposo è causato sia iperplasia (aumento di numero) che da ipertrofia (aumento di volume) delle cellule adipose.

Morfologicamente la lipoipertrofia può essere estremamente simile al lipedema. Le donne che ne sono affette soffrono infatti di una disproporzione costituzionale della forma corporea con obesità ginoide e simmetrica dei fianchi e delle cosce.

La forma più comune di lipoipertrofia è descritta come accumulo di tessuto adiposo in modo simile ai "calzoni alla cavallerizza" (*riding breeches obesity*), ovvero a partire dai fianchi sino al livello delle caviglie e nella quale gli arti superiori sono raramente affetti.

A differenza del lipedema, la lipoipertrofia si presenta generalmente priva di alcuni sintomi caratteristici del lipedema, principalmente riferiti al dolore, all'edema, e alla facilità all'ecchimosi [Müssig K, Gallwitz B. Lipohypertrophie. Dtsch Med Wochenschr 2006;131:1807-8. (in German)]

IL DIBATTITO SCIENTIFICO

Si ritiene che con il tempo la lipoipertrofia possa evolvere in lipedema e che essa possa in qualche maniera essere considerata un precursore asintomatico dello stesso. Tuttavia, in letteratura non c'è





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

ancora chiarezza in merito alla descrizione di tale condizione e alla separazione delle due come entità cliniche perfettamente distinte. Questo genera confusione e discrezionalità di approccio al trattamento

2

Secondo Schmeller e Meier-Vollrath, il lipedema deve essere differenziato dalla lipoipertrofia in quelle donne in cui è presente una forma sproporzionata del corpo dovuta a depositi di grasso simmetrici sui fianchi e sulle gambe e a un tronco sottile (snello).

I termini adiposità localizzata (cuscinetti di grasso) e obesità gluteo-femorale sono utilizzati per descrivere la forma più frequente di lipoipertrofia; le estremità superiori raramente sono affette.

Mentre i cambiamenti morfologici sono sostanzialmente gli stessi, nella lipoipertrofia non c'è presenza di edema. Inoltre, queste donne non hanno dolore o ipersensibilità alla palpazione, e pertanto non necessitano di terapia.

Tuttavia, col tempo, la lipoipertrofia può evolvere in un lipedema.

In questa scuola di pensiero la presenza di edema e dolore distingue il lipedema dalla lipoipertrofia. Secondo la scuola di pensiero che fa invece capo ad un gruppo sorto intorno al dr. Bertsch e Foeldi Klinik e che vede il lipedema come patologia priva di edema e non progressiva, molto contestata dalla comunità scientifica mondiale per le affermazioni contenute nel Consenso internazionale della JWC e che non rispecchiano il punto di vista di molti esperti del settore, la lipoipertrofia si definisce come un aumento del tessuto adiposo distribuito in maniera anomala (laddove l'obesità è definita come un aumento del tessuto adiposo distribuito in maniera uniforme), esattamente come il lipedema, ma privo di sintomi "SOGGETTIVI". Il dolore è considerato tale e non misurabile e grandemente influenzato da problematiche psicologiche del paziente nella percezione dello stesso. Per questo la comunità scientifica che disapprova questa definizione sta indirizzando la ricerca verso modalità di misurazione oggettiva del dolore.

In tale ottica una paziente che presenta una caratteristica disproporzione del grasso, ma priva di sintomi "soggettivi" (non c'è chiarezza sulla definizione di questa soggettività quando riferita a sintomi più facilmente oggettivizzabili come la presenza di ecchimosi, generalmente assente nella lipoipertrofia) non è affetta da lipedema e in ogni caso non necessita di alcun trattamento linfologico perchè non ne trarrebbe alcun beneficio.

Tale scuola di pensiero afferma che i sintomi soggettivi iniziano a comparire quando la paziente ha un aumento ponderale e solo in quel momento comincia ad avvertire dolore alle gambe e edema serotino, ma che viene considerato come una conseguenza del nuovo stato di obesità e non del lipedema, anche se in quel caso la pregressa lipoipertrofia a carico degli arti può essere definita come lipedema. L'insorgenza di sintomi soggettivi e dolore viene in questo senso spiegata con l'aumento dell'infiammazione associata all'aumento del tessuto adiposo sia centrale che distrettuale. Si ritiene pertanto che intervenire sulla stessa trattando il sovrappeso porterebbe a risoluzione sintomatica. Ma la teoria non sembra sufficiente a spiegare la sintomatologia dolorosa negli stadi d'esordio riferita dai pazienti (e che viene spiegata da questa scuola come dolore psicosomatico privo di etiologia clinica e dovuto al disagio psicologico del paziente di dover convivere con forme corporee anomale), nè la permanenza di quadro sindromico di dolore e impotenza funzionale anche dopo importante calo ponderale.





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



La questione, quindi, sta in termini di distinguere l'entità clinica della lipoipertrofia come condizione asintomatica e non patologica e non meritevole di trattamento e il lipedema che invece sembrerebbe essere una lipoipertrofia che è diventata sintomatica a causa dell'insorgenza dell'obesità. In questo senso la diagnosi di lipedema si configura in maniera imprecisa solo attraverso la presenza di sintomi soggettivi. Pertanto se al paziente viene offerto trattamento dell'obesità dovrebbero rientrare tutti i "subjective complaints", ma non è specificato se a quel punto il paziente è ancora definibile come malato di lipedema (se è privo di sintomi non viene ritenuto tale da questa scuola di pensiero) ed è opportuno tornare quindi a definirlo affetto da lipoipertrofia o se invece è possibile continuare a definirlo affetto da lipedema e definire il piano di trattamento in considerazione della diagnosi finale (in cui la lipoipertrofia continua a non essere considerata meritevole di cura).

La questione è estremamente dibattuta e l'unico assunto che sembra trovare un reale consenso tra clinici è che se il paziente è contemporaneamente affetto da lipedema e obesità, entrambe le malattie dovrebbero essere riconosciute e trattate. Non c'è accordo però sui trattamenti da proporre, nè sul timing e sequenzialità degli stessi, e nemmeno sulle cause che portano all'aumento di peso nel paziente che presenta inizialmente una distribuzione anomala del grasso a carico di alcuni distretti corporei.

Una storia familiare è presente in entrambe le condizioni cliniche che vengono riconosciute come lipoipertrofia e lipedema, così come sintomatologia caratteristica è presente anche in stati d'esordio e non può essere riconducibile solamente alla sofferenza psicologica del malato. Solo la prosecuzione della ricerca può fare chiarezza su diagnosi e terapia.

Di fondamentale attestazione in questo contesto è il dato che l'unica famiglia affetta da lipedema primario non sindromico in cui è stata osservata una mutazione genica di ALDO-KETO REDUCTASE 1C1 (AKR1C1), enzima responsabile dell'inattivazione dell'ormone femminile progesterone, non presentasse sintomi soggettivi e dolore (quindi per alcune scuole di pensiero sarebbe stata diagnosticata come lipoipertrofia).

Così come appare fondamentale la conclusione di questo studio statunitense, secondo il quale il tessuto adiposo lipedemico possiede caratteristiche classiche dell'obesità (incluse cellule adipose ipertrofiche, aumento dei macrofagi e "crown-like structures") anche nelle pazienti normopeso e si descrivono i difetti strutturali di capillari dilatati e angiogenesi nel tessuto lipedemico in assenza di linfoangiogenesi concomitante, dimostrando un aumentato flusso plasmatico nelle cellule adipose, l'incapacità di rimuoverlo, e la conseguente stimolazione alla crescita del tessuto affetto, con relativa infiammazione e generazione di fibrosi che è di ostacolo alla perdita di peso. L'infiammazione e la stagnazione dei fluidi interstiziali possono attivare fibre nervose, fornendo una spiegazione alla presenza del dolore nel tessuto lipedemico, anche negli stadi d'esordio della malattia, e che pertanto non solo andrebbe a confutare la teoria del dolore puramente psicosomatico), ma pone la necessità di individuare strategie terapeutiche mirate al miglioramento di tutti gli aspetti della struttura del tessuto affetto e dei flussi in esso presenti.

Altri dati interessanti a sostegno provengono dagli studi che caratterizzano le cellule staminali derivate dal tessuto adiposo. In questo studio in cui esse sono caratterizzate attraverso l'espressione





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

4

di marcatori di identificazione e il potenziale di differenziazione adipogenico e osteogenico nella comparazione tra 20 pazienti malate e 20 soggetti sani di controllo, emerge che l'espressione del gene della leptina sia significativamente aumentato nei pazienti con lipedema, mentre non si osservano cambiamenti significativi nell'espressione di geni associati all'infiammazione. Il che dimostra che i campioni di cellule staminali nel tessuto adiposo dei pazienti con lipedema, prelevati sia dalla zona delle cosce che da quella dell'addome, possiedono un maggiore potenziale di differenziazione adipogenica rispetto ai soggetti sani del gruppo di controllo.

Come è noto, la leptina gioca un ruolo importante nella regolazione omeostatica dell'energia, controllando il senso di sazietà e il peso corporeo ed è stata già dimostrata la sua rimarcata espressione negli adipociti differenziali dai pazienti obesi. Nei pazienti con lipedema sono stati osservati dati simili e una volta caratterizzata l'espressione dei marcatori di identificazione, si può procedere con uno step di ricerca successivo e più approfondito sulla caratterizzazione del tessuto, in cui indagare l'utilità delle cellule staminali del tessuto adiposo del lipedema finalizzata allo sviluppo di un'impalcatura di ingegneria tissutale per un intervento terapeutico diretto sul tessuto malato. E per la costituzione della quale sarebbero necessari ulteriori dati di studio sui pazienti in stadio 1 che potrebbero fornire una importante chiave di lettura sulle manifestazioni della malattia in esordio e potrebbero fornire strumenti promettenti nella prevenzione della progressione.

LIO
Lipedema
Italia





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

5

Bibliografia:

1. Wiedner M, Aghajanzadeh D, Richter DF. Differential diagnoses and treatment of lipedema. *Plast Aesthet Res* 2020;7:10. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2019.51>
2. Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stucker M. (2013). Thick legs – not always lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges* 11, 3225-233 10.1111/ddg.12024 [doi] .
3. Herpertz U. Ödeme und Lymphdrainage. Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten. 2nd ed. Stuttgart, New York: Schattauer; 2004. pp. 168-18122
4. Marsch WC. Ist das Lipödem ein lympho-logisches krankheitsbild? *J Lymphologie* 2001;1:22-4
5. Müssig K, Gallwitz B. Lipohypertrophie. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1807-8. (in German)
6. Wilfried Schmeller. Leserbrief zum Artikel “Dicke Beine — Nicht immer ist es ein Lipödem” von Reich”Schupke S, Altmeyer P und Stücker M. First published: 26 June 2013 *JDDG Volume11, Issue7.* July 2013. Pages 678-679, © The Authors • Journal compilation © Blackwell Verlag GmbH, Berlin. <https://doi.org/10.1111/ddg.12129>
7. Schmeller W, Meyer-Vollrath I. Lipödem: ein Update. *LymphForsch* 2005;9:10-20.
8. Anne Warren Peled and Elisabeth A Kappos. Lipedema: diagnostic and management challenges. *Int J Womens Health.* 2016; 8: 389–395. Published online 2016 Aug 11. doi: [10.2147/IJWH.S106227](https://doi.org/10.2147/IJWH.S106227)
9. Marsch WC. Ist das Lipödem ein lymphologisches Krankheitsbild? *J Lymphologie* 2001; 1: 22-24.
10. Al-Ghadban, S.; Diaz, Z.T.; Singer, H.J.; Mert, K.B.; Bunnell, B.A. Increase in Leptin and PPAR- γ Gene Expression in Lipedema Adipocytes Differentiated in vitro from Adipose-Derived Stem Cells. *Cells* **2020**, *9*, 430. <https://doi.org/10.3390/cells9020430>
11. Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M, Ussery C, Badowski M, Harris D, Herbst KL. (2019). Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. *J Obes* 2019, 8747461 10.1155/2019/8747461 [doi] .





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

12. Stern, J.H.; Rutkowski, J.M.; Scherer, P.E. Adiponectin, Leptin and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab.* **2016**, 23, 770–784. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

13. Scheller, E.L.; Song, J.; Dishowitz, M.I.; Soki, F.N.; Hankenson, K.D.; Krebsbach, P.H. Leptin Functions Peripherally to Regulate Differentiation of Mesenchymal Progenitor Cells. *Stem Cells* **2010**, 28, 1071–1080. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



6



LIO
Lipedema
Italia

