



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"SCIENZE BIOMEDICHE"

CICLO XXVIII

COORDINATORE Prof. Silvano Capitani

**Misurazione di marcatori solubili circolanti di danno endoteliale
in soggetti ipomobili e stasi veno-linfatica agli arti inferiori
sottoposti a un trattamento di compressione pneumatica
intermittente**

Settore Scientifico Disciplinare MED/22

Dottorando
Dott. Tessari Mirko

(firma)

Tutore
Prof. Zamboni Paolo

(firma)

Anni 2013/2015

INDICE

1. INTRODUZIONE	<i>pag. 05</i>
1.1 Epidemiologia e costi sociali	<i>pag. 07</i>
1.2 Stasi veno linfatica nelle malattie neurodegenerative e/o negli stati di ipomobilità	<i>pag. 11</i>
1.3 Cenni di anatomia del sistema venoso	<i>pag. 13</i>
<i>1.3.1 I meccanismi del ritorno venoso e la pompa valvulo-muscolare</i>	
<i>1.3.2 L'azione della marcia sulla pompa valvulo-muscolare</i>	
1.4 L'insufficienza venosa cronica	<i>pag. 18</i>
1.5 Cenni di anatomia del sistema linfatico	<i>pag. 21</i>
<i>1.5.1 Strutture anatomiche e fisiologiche del sistema linfatico</i>	
<i>1.5.2 Organi linfatici: tonsille, timo, milza e midollo osseo</i>	
<i>1.5.3 Il linfonodo</i>	
1.6 Patologie del sistema linfatico	<i>pag. 31</i>
<i>1.6.1 L'edema</i>	
<i>1.6.2 Il linfedema</i>	
1.7 Esami strumentali per edema e linfedema	<i>pag. 38</i>
1.8 Leggi fisiche del sistema veno-linfatico	<i>pag. 45</i>
<i>1.8.1 Il principio di Archimede</i>	
<i>1.8.2 La legge dei vasi comunicanti</i>	
<i>1.8.3 La legge di Stevino</i>	
<i>1.8.4 Equazione di Starling</i>	
<i>1.8.5 Pressione transmurale in soggetti ipomobili</i>	
1.9 Ruolo, significato e attivazione endoteliale delle citochine infiammatorie	<i>pag. 52</i>
2. SCOPO DELLA TESI	<i>pag. 56</i>
3. MATERIALI E METODI	<i>pag. 57</i>
4. ANALISI STATISTICA	<i>pag. 61</i>
5. RISULTATI	<i>pag. 62</i>
6. DISCUSSIONE	<i>pag. 69</i>

7. TABELLE

pag. 72

8. GRAFICI

pag. 79

9. BIBLIOGRAFIA

pag. 85

1. INTRODUZIONE

Molte malattie croniche conducono a una progressiva disabilità motoria e con essa a tutta una sequela di problematiche conseguenti all'ipomobilità. In particolare, a carico del sistema venoso periferico, la perdita della capacità deambulatoria o un'alterazione della stessa, si traduce nella perdita della forza propulsiva azionata sui vasi profondi dalle pompe valvulo-muscolari degli arti inferiori nel corso della marcia, cui si aggiungono i possibili effetti indotti dalla perdita dei riflessi autonomici sulla funzionalità vasale, con conseguente stasi veno-linfatica.¹⁻¹⁰ Suddetta condizione determina edema delle zone più declivi quali il dorso del piede e l'area perimalleolare con possibile estensione prossimale nelle forme più severe o complicate, sintomi quali disestesie e dolore, alterazioni del trofismo cutaneo nel lungo termine, e ancor più significativamente, essa rappresenta un fattore di rischio per il tromboembolismo venoso (TEV), essendo uno dei tre fattori della storica triade di Virchow (stasi, ipercoagulabilità, lesione endoteliale) alla base della formazione del trombo.¹¹⁻¹⁴

Da un punto di vista biomolecolare il fatto che con l'immobilità il flusso venoso venga a perdere la propria dinamicità, e quindi tutti gli effetti inibitori sulla cascata coagulativa determinati dalla cinetica laminare del fisiologico flusso anterogrado, si traduce in un signaling proinfiammatorio sull'endotelio.¹⁵

Il flusso stesso, privato della sua benigna componente cinetica laminare monodirezionale, così detto shear-stress (*figura 1*),¹⁶ determina un cross-talk negativo con la cellula endoteliale, che a sua volta induce l'attivazione di un segnale sul NF-Kb. Sappiamo che NF-Kb è biologicamente il grande direttore d'orchestra nucleare di tutta la cascata infiammatoria.¹⁷⁻¹⁹ Evidenze suggeriscono un ruolo dei marcatori infiammatori come la PCR, interleuchina 1b, 6, 8, 10 nella genesi della TVP.²⁰

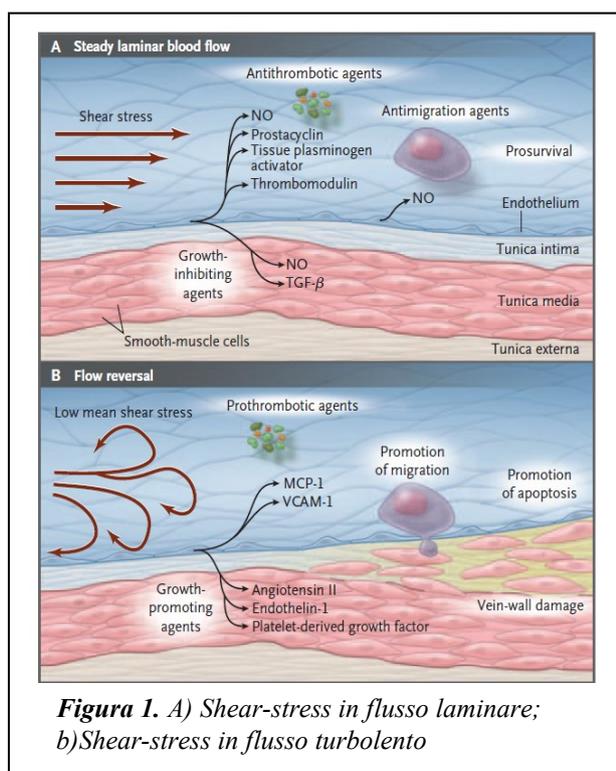


Figura 1. A) Shear-stress in flusso laminare; b) Shear-stress in flusso turbolento

Tali citochine infiammatorie possono influenzare l'espressione del Tissue Factor, un iniziatore della via estrinseca della coagulazione, costituendo pertanto un trigger per la formazione del trombo. Studi recentissimi condotti dal nostro gruppo di ricerca hanno

evidenziato livelli modificati di citochine in condizioni caratterizzate da ipertensione venosa e stasi veno-linfatica quali l'insufficienza venosa cronica²¹⁻²⁵, ed una riduzione delle stesse dopo un intervento chirurgico mirato alla correzione dell'emodinamica venosa e la risoluzione della stasi.²¹ In questi ultimi casi, il miglioramento con coerenza tra la clinica e i livelli di citochine circolanti, apparivano correlati alla ripresa di un flusso monodirezionale laminare in luogo dei nocivi flussi oscillatori, turbolenti e refluenti.²¹

Fra i trattamenti più indicati per il miglioramento degli edemi cronici degli arti si annovera la compressione pneumatica intermittente (CPI). La CPI è una tecnica non invasiva basata sull'applicazione a livello dell'arto inferiore di manicotti gonfiabili che esercitano pressioni sequenziali ed intermittenti riproponendo lo stesso meccanismo fisiologico di spinta distale-proximale che la colonna di sangue venoso e i collettori linfatici ricevono nel suo movimento verso il cuore, durante l'atto del camminare.²⁶⁻²⁹ La CPI agisce su due dei tre fattori della triade di Virchow: aumenta il flusso ematico venoso e linfatico durante i periodi di immobilità e riduce lo stato di ipercoagulabilità con l'attivazione dell'attività fibrinolitica locale. Il suo ruolo in terapia flebologica, indicato dalle Linee Guida nazionali e internazionali, si è affermato nel trattamento dell'ulcera venosa e nella profilassi della TVP, mentre in linfologia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento integrato del linfedema.³⁰⁻³²

Sulla base di queste premesse, e sul fatto che ancora in letteratura non vi sono dati in merito, ci si è chiesti se anche in soggetti con ipomobilità derivante da diverse condizioni patologiche croniche e con conseguente stasi veno-linfatica agli arti inferiori, possano sussistere livelli modificati di marcatori plasmatici infiammatori e se la riduzione della stasi ottenuta attraverso un ciclo terapeutico di CPI, possa corrispondere ad una modulazione degli stessi, traducendosi in una serie di vantaggi ipotetici che abbiamo voluto indagare in questa tesi. Il miglioramento dello shear-stress, così come l'attesa riduzione dell'edema, potrebbe modulare lo spettro delle citochine infiammatorie circolanti e generare benefici nella qualità della vita nonché potenzialmente nella prevenzione della TEV e/o di altre malattie cardiocircolatorie.

1.1 Epidemiologia e costi sociali

L'Insufficienza Venosa Cronica (IVC) appare una condizione clinica assai rilevante sia dal punto di vista epidemiologico sia per le importanti ripercussioni socio-economiche che ne derivano. Nei Paesi occidentali sono ben note le conseguenze della sua elevata prevalenza, i costi dell'iter diagnostico e del programma terapeutico, le significative perdite in ore lavorative e le ripercussioni sulla qualità di vita. La prevalenza attuale dell'IVC a carico degli arti inferiori è del 10-50% nella popolazione adulta maschile e del 50-55% in quella femminile. La malattia varicosa è presente, clinicamente manifesta, nel 10-33% delle donne e nel 10-20% dei maschi adulti.^{33,34}

La correlazione fra prevalenza di varici e età è quasi lineare: il 7-35% e il 20-60% rispettivamente degli uomini e delle donne fra i 35 e i 40 anni; dal 15 al 55% degli uomini e dal 40 al 78% delle donne oltre i 60. Le flebopatie e le varici sono rare nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia bambini con familiarità positiva per varici possono sviluppare vene ectasiche ed incontinenti già nell'adolescenza. Notevoli variazioni circa la prevalenza di varici si osservano negli studi epidemiologici condotti in differenti aree geografiche. La trasmissibilità ereditaria dei disturbi venosi è discussa. L'incidenza di varici in persone con o senza fattori ereditari trasmissibili varia dal 44 al 65% in presenza dei suddetti fattori vs il 27-53% in loro assenza.³³⁻³⁵ Una predisposizione familiare coesiste nell'85% dei portatori di varici vs il 22% di pazienti senza antecedenti. Tuttavia se molti studi dimostrano una "eredità verticale" nessuno al momento ne rivela una "orizzontale" che potrebbe spiegare un modello genetico. L'IVC colpisce prevalentemente il sesso femminile fino alla quinta-sesta decade, successivamente non si notano significative differenze fra i sessi. Globalmente gli studi epidemiologici evidenziano un rapporto uomo/donna di 1:2-3. Numerosi studi epidemiologici correlano l'incidenza delle varici con la gravidanza e con il numero dei parti. Esse variano dal 10 al 63% in donne con figli vs 4-26% in nullipare. Da 1 a 5 gravidanze comportano un'incidenza di malattia varicosa dell'11-42% con progressione lineare con l'aumento dei parti. La correlazione è ancora più evidente se la donna è già affetta da disturbi venosi.³³⁻³⁹ Tuttavia non mancano studi che dissentono negando una relazione fra incidenza di varici e numero di gravidanze. La relazione fra varici e peso corporeo è stata esaminata da vari autori. Persone in sovrappeso, specie se di sesso femminile e abitanti in aree civilizzate, soffrono maggiormente di IVC e di malattia varicosa rispetto a soggetti di peso normale, dal 25 ad oltre il 70% (in entrambi i sessi) vs il 16-45%⁴³⁸. Le varici si manifestano abitualmente ad entrambi gli arti inferiori, dal 39 al 76% dei casi. L'ipertensione, il fumo di sigaretta, la stipsi

non si sono rivelati fattori di rischio statisticamente significativi e correlabili all'IVC. È ampiamente riconosciuto che alcune occupazioni, particolarmente quelle che obbligano ad un prolungato ortostatismo, si associno con maggiore prevalenza di varici anche se una tale correlazione è estremamente difficile da dimostrare sul piano statistico. Si è esaminata l'incidenza di varici in soggetti occupati in varie professioni, particolarmente in lavoratori dell'industria. Una positiva associazione tra la stazione eretta e le varici è dimostrata da più autori. Risulta inoltre influente la temperatura del luogo di lavoro. I molteplici ed indipendenti indicatori di rischio per la comparsa di varici suggeriscono come una reale prevenzione delle varici sia difficile su singoli indicatori epidemiologici. Ciononostante, per quanto riguarda le varici, nella più moderna accezione di IVC viene dilatato l'interesse per una prevenzione/cura all'intero arco dell'anno. E ciò per le variazioni climatiche o microclimatiche da un lato, per la cronobiologia sotto la visuale di nuove conoscenze. È notorio il maggior impegno flebologico nelle stagioni calde.³³⁻³⁶

L'IVC rappresenta un notevole onere per i servizi di prestazione di salute ed un'importante fonte di costo per la società. Il numero di ore lavorative perse per IVC ogni anno in Inghilterra e Galles è pari a circa 500.000 mentre negli USA è di 2.000.000. Dati del servizio sanitario pubblico brasiliano dimostrano che fra le 50 malattie più frequentemente citate come causa di assenteismo dal lavoro e regolarmente riconosciute sul piano finanziario col rimborso, l'IVC è al 14° posto essendo la 32ª causa di inabilità permanente.

I costi annuali per la gestione dell'IVC sono stimati in 850.000.000 di euro in Italia. Inoltre viene stimato che per i principali Paesi europei la Comunità Europea stanzi l'1,5-2% dell'intero budget sanitario esulando dai costi indiretti dovuti all'invalidità. In Italia si effettuano circa 300.000 visite/anno solo per lesioni ulcerative con prescrizioni nel 95% dei casi e onere pari a 125.000.000 euro all'anno.³³⁻³⁶

In Germania nel 2001 venne effettuato il "Bonn Vein Study" con lo scopo di valutare la prevalenza, nella popolazione, il reflusso patologico nel sistema venoso superficiale e profondo degli arti inferiori tenendo conto dei fattori di rischio come il sesso, l'età e la classificazione clinica della malattia venosa. È stato condotto uno studio cross-sectional su una popolazione di 3072 persone di età compresa tra i 18 e 79 anni, con una ripartizione in 1350 maschi e 1722 femmine, nel periodo di tempo tra ottobre 2000 e novembre 2001. È stata condotta una visita standard con anamnesi per rivelare la presenza di una storia clinica di patologia vascolare, un esame obiettivo ed un eco-color Doppler.³⁷

Tutti i partecipanti sono stati classificati secondo la classificazione CEAP.

Questo studio ha dimostrato una prevalenza significativamente più elevata per il reflusso delle vene superficiali nelle donne mentre negli uomini invece prevale nelle vene profonde. Il reflusso superficiale è risultato età correlato all'età mentre non vi è questa correlazione per il reflusso delle vene del sistema profondo. Per le vene superficiali, la prevalenza di reflusso è più elevata quanto maggiore è l'aggravarsi della patologia IVC correlata al grado di classificazione CEAP. Per le vene profonde, la percentuale di reflusso è relativamente costante negli stadi C0-C3, con un netto aumento della prevalenza dalla fase di C4.

In conclusione il "Bonn Vein Study" mostrano una elevata prevalenza di reflusso sia per il sistema venoso profondo sia quello superficiale. La prevalenza è associata con il sesso, l'età, e la fase clinica misurata in base alla classificazione CEAP.³⁷

Un anno dopo, nel 2002, nel Regno Unito venne effettuato il primo studio su larga scala per valutare la prevalenza di vene varicose agli arti inferiori nella popolazione della città di Edimburgo. Proprio da questa città prende il nome lo studio in questione: "Edinburgh Study"³⁸

Diversi fattori di rischio sono stati presi in considerazione come l'obesità, la postura al lavoro, la dieta e di conseguenza il body mass index (BMI), il fumo, l'età, il sesso e la familiarità.

Questo è uno studio sezionale, con una popolazione bersaglio comprendente uomini e donne con età compresa tra i 18 e i 64 anni. Il campione è stato selezionato dai registri di 12 medici di medicina generale, le cui aree di utenza sono state distribuite geograficamente e socio-economicamente in tutta la città. 1566 persone hanno completato un ampio questionario e si sono sottoposte ad un esame fisico dettagliato. L'Edinburgh Study ha dimostrato che in entrambi i sessi, altezza crescente ha mostrato una relazione significativa con le vene varicose. Lo studio riferisce una leggera prevalenza di vene varicose negli uomini rispetto alle donne, 39,7% contro il 32,2% ove è poco spiegabile significativamente a causa della vasta gamma di fattori di rischio dello stile di vita. Per la popolazione femminile, il BMI è stato associato ad un aumentato rischio di vene varicose. Il presente studio mette in dubbio che le vene varicose si verificano prevalentemente nelle donne. Infine suggerisce una predisposizione familiare, in tal modo garantendo futuri studi.³⁸

In Italia, nel 2005, venne concluso forse il più grande e significativo studio scientifico riguardante l'epidemiologia dell'insufficienza venosa cronica agli arti inferiori, lo "Studio Chiesa".³⁹

In questo studio trasversale sono state valutate le caratteristiche demografiche associate alla prevalenza di segni obiettivi dell'IVC in popolazione di 24 città italiane. È stato effettuato su un campione di 5247 persone selezionate da una pubblicità in televisione e sui giornali in 24

città italiane e si sono successivamente sottoposti ad un esame obiettivo agli arti inferiori ed eco-color Doppler per determinare la presenza e gravità della IVC. Sono stati selezionati in considerazione ai fattori di rischio quali l'età, il sesso, la familiarità ed infine sono stati selezionati anche rispetto alla regione demografica di appartenenza.

Alla fine di questo articolato studio si è notato che l e donne erano quattro o più volte a rischio rispetto agli uomini di sviluppare teleangectasie. Si è notato che età gioca da protagonista poiché è il principale fattore di rischio per la varicosi venosa nella popolazione femminile, le donne di età superiore ai 50 anni hanno un rischio 5 volte maggiore di quelle di età inferiore ai 30aa. Infine le donne che vivono nelle regioni meridionali hanno un aumento di due volte del rischio di sviluppare segni di IVC.

Il rischio di sviluppare IVC aumenta di almeno 1-3 volte nelle donne pluripare e con storia familiare positiva all'insufficienza venosa cronica.³⁹

1.2 Stasi veno-linfatica nelle malattie neurodegenerative e/o negli stati di ipomobilità

Causato da condizioni di ipomobilità o immobilità più o meno protratte nel tempo, il linfedema da stasi deriva principalmente da due fattori: un carico eccedente le capacità di trasporto linfatico e la riduzione dei meccanismi di stimolo intrinseci ed estrinseci che normalmente assicurano il trasporto della linfa. Questa tipologia di edema cronico, non va considerato esclusivamente linfatico. Almeno nelle fasi iniziali, la mancata azione di spremitura da parte della pompa muscolare rallenta la velocità di deflusso venoso rendendo inoperante il sistema valvolare e provocando l'accumulo del liquido interstiziale. In questi pazienti ipomobili, il cambiamento del tono muscolare, come risultato della deambulazione, non è possibile a causa della incapacità del paziente di eseguire questi movimenti fisici. Pertanto, la forza di compressione indispensabile per ritorno venoso e linfatico costituito da onde di pressione in risposta ad un cambiamento nel tono muscolare durante il movimento non è presente.⁴⁰

Il periodo di latenza risulta ridotto da vari fattori sfavorevoli e da cause sistemiche, quali la riduzione della pressione oncotica per cause nutrizionali, la ridotta funzionalità epatica e renale,^{40,41} né vanno dimenticati gli edemi che compaiono nelle prime fasi della riabilitazione ortopedica e/o neurologica. L'evoluzione verso la cronicizzazione e gli episodi linfangitici che ne possono derivare, con la fibrosi tessutale e la dermatosi iperplastica che ne conseguono, confermano l'importanza di provvedimenti preventivi e terapeutici di tale linfedema.^{40,41}

Secondo un sondaggio di persone con disabilità fisiche riportato dal Ministero della Salute e del Lavoro, il numero di pazienti con grave disabilità di movimento è in aumento negli ultimi 50 anni, in particolare tra le persone con più di 55 anni di età.⁴²⁻⁴⁴ Tra le persone con disabilità fisiche, i pazienti con disturbi dell'andatura generalmente diventano immobili e con il bisogno di sedersi sulle sedie, letti, o sedie a rotelle per periodi prolungati. L'immobilità prolungata e la sedentarietà sono ben noti causare la stasi veno-linfatica e il risultato di una gamba con edema con o senza manifestazioni cutanee sono tipicamente note nella IVC. Questo tipo di edema delle gambe può essere chiamato "edema dipendente", "edema gravitazionale", ma non è ben riconosciuto dalla maggior parte dei medici. Infatti, è spesso trattato inutilmente con la prolungata somministrazione di farmaci come i diuretici, antibiotici senza una corretta compressione o terapia fisica.^{40,42-44}

Pertanto, il ridotto o inesistente utilizzo della pompa muscolare del polpaccio e plantare, porta ad un fallimento del ritorno venoso e linfatico. Questa associazione è stata studiata da Dix et al.⁴⁵ che hanno misurato la ROM della caviglia con goniometro. I risultati hanno mostrato che, in tutti i gradi della classificazione CEAP, c'era un'associazione tra la riduzione di ROM articolare e la gravità della IVC. Back et al.⁴⁶ ha dimostrato che un maggior numero di pazienti con ulcere venose avevano una ridotta flessione dorsale, necessaria per il normale funzionamento della pompa muscolare del polpaccio. Uno studio randomizzato, studio prospettico fatto da Padberg et al.⁴⁷ ha studiato l'implicazione di un programma di esercizio supervisionato in pazienti con ulcere venose. Dopo un programma di esercizi del muscolo del polpaccio di 6 mesi, la prestazione emodinamica è stata migliorata.

Questi studi hanno iniziato a far luce sul potenziale che può avere un esercizio fisico o di riabilitazione per migliorare il sistema pompa muscolare e soprattutto che queste metodiche possono essere usate in aggiunta alle attuali opzioni di trattamento per i pazienti con insufficienza venosa cronica e ulcere venose.⁴⁸

Questa patologia da deficit di pompa, la troviamo presente non solo nei pazienti con IVC e ILC ma anche in pazienti affetti da patologie neurodegenerative.

La sclerosi multipla (SM) è la più comune malattia che causa disabilità negli adulti di età compresa tra i 20 ei 40 anni.⁴⁹ Essa spesso porta alla progressiva perdita di mobilità, e la paralisi degli arti inferiori. Gli studi epidemiologici sui fattori di rischio per TEV hanno ampiamente descritto il suo rapporto significativo con le malattie neurologiche che causano la paralisi delle gambe.⁵⁰ Dal punto di vista fisiopatologico, la stasi venosa e linfatica derivante dalla mobilità ridotta in pazienti con SM, e la perdita dei riflessi vasoattivi autonomici tipici della malattia, sono tutti potenziali fattori di rischio per TEV.⁵¹

Tra le varie cause di morte improvvisa nei pazienti con malattia di Parkinson (PD), l'embolia polmonare (EP) è una potenziale causa.^{52,53} Nella maggior parte dei pazienti con EP, le tromboembolie provengono da vene profonde degli arti inferiori a causa di TVP.⁵⁴ Molteplici fattori possono essere collegati allo sviluppo di TVP nel PD, come ad esempio la mobilità limitata,^{55,56} la sindrome di parkinsonismo-iperpiressia.⁵⁷

Dopo tale analisi, abbiamo pensato di simulare la pompa plantare e del polpaccio con l'utilizzo di CPI in tutti i pazienti ipomobili con diverse comorbidità ottenendo due gruppi ben distinti con ipomobilità da paresi-paralisi muscolare in assenza di malattia valvolare e ipomobilità da cause diverse (copatologie) in IVC e/o ILC.

1.3 Cenni di anatomia del sistema venoso

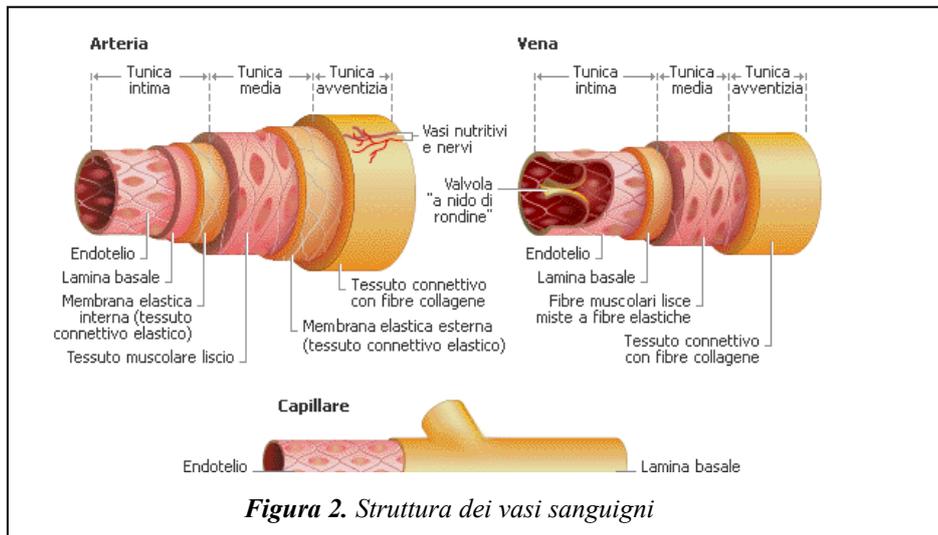
Le vene sono condotti membranosi che, originando dalle reti capillari dei tessuti e degli organi, procedono in direzione centripeta e confluiscono a costituire tronchi di calibro sempre maggiore. Riconducono il sangue refluo dal distretto capillare a un regime pressorio che è notevolmente inferiore a quello che esiste nell'albero arterioso, fattore questo di primaria importanza ai fini della loro caratterizzazione strutturale. Le vene differiscono dalle arterie per la maggiore sottigliezza e minore elasticità della loro parete, per essere facilmente depressibili e dilatabili, per la presenza di valvole e per la frequenza di anastomosi. Hanno forma cilindrica, ma quando sono vuote possono apparire appiattite e collabite; se riempite possono dilatarsi fino a raggiungere un calibro notevole. Il loro numero è nettamente superiore a quello delle arterie, in molti distretti per ogni arteria si hanno due vene satelliti, a causa loro ampio lume e della loro parete sottile, le vene possono immagazzinare anche grosse quantità di sangue; per tale ragione esse prendono il nome di vasi di capacitanza. Si stima che ad un determinato istante temporale il sistema venoso contenga circa il 70% del volume totale di sangue presente nel corpo umano.⁴⁰⁻⁴²

Nella struttura della parete venosa, come in quella arteriosa, si distinguono tre strati o tonache: una tonaca interna o intima, una tonaca media e una tonaca esterna o avventizia (*Figura 2*). Gli elementi che compongono la parete venosa sono quelli propri anche delle arterie: l'endotelio, le fibre collagene, e le fibre muscolari ma esiste, nei due tipi di vasi, una netta differenza nella quantità e nell'ordine dei singoli materiali costruttivi. Nella parete venosa vi è un minore sviluppo del contingente elastico e una netta prevalenza delle fibre collagene che ne formano la tessitura di fondo. Questo in ragione del fatto che nei vasi venosi non vige un regime pressorio particolarmente elevato.

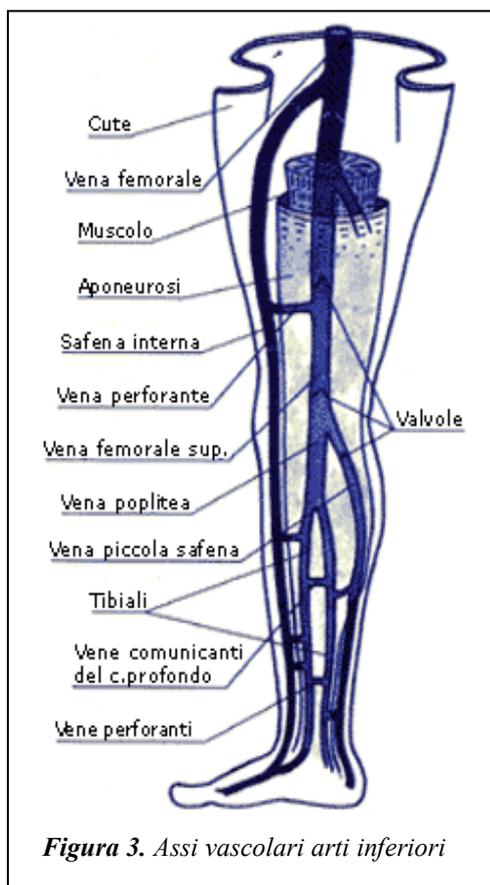
La maggior parte delle vene e in particolare quelle in cui il sangue scorre in senso antigravitario, presenta formazioni caratteristiche denominate valvole. Queste ultime hanno forma semilunare "a nido di rondine" e guardano con la loro superficie concava la parete del vaso e con quella convessa l'asse della vena.⁴⁰⁻⁴²

Mentre il sangue nel sistema arterioso defluisce in virtù della forza propulsiva del cuore e delle pareti arteriose, il cammino nelle vene non è più assicurato dall'impulso cardiaco che si attenua nell'enorme superficie del letto capillare. Il sangue procede quindi per la pressione negativa che si trova nei grossi tronchi venosi prossimi al cuore, in più nella regione dell'addome, per le continue variazioni di pressione che avvengono con gli atti respiratori e contrazioni addominali;

negli arti il cammino del sangue nelle vene è inoltre indotto dalla contrazione dei muscoli che rivestono e proteggono i fasci vascolo-nervosi (*figura 2*)



Negli arti inferiori sono presenti vene superficiali (soprafasciali), vene profonde (sottofasciali) e vene perforanti che attraversano la fascia e consentono al sangue di passare da una parte all'altra sia in condizioni fisiologiche che patologiche (*figura 3*).⁵⁹



Le vene superficiali formano un sistema di vasi anastomizzati a rete, situati nel connettivo sottocutaneo, indipendenti dai rami arteriosi. Le due vene principali di tale sistema sono la vena grande safena, o safena interna, e la vena piccola safena, o safena esterna.

La grande safena è la vena più lunga del corpo umano, origina dall'unione tra la vena dorsale dell'alluce e l'arco venoso dorsale del piede, all'altezza del malleolo mediale; sale fino a raggiungere il livello del ginocchio in corrispondenza del quale descrive una curva a concavità anteriore abbracciando i condili mediali della tibia e del femore; quindi si porta nella faccia anteromediale della coscia dove decorre lungo il margine del muscolo sartorio fino a sboccare nella vena femorale (giunzione safeno-femorale).

Durante il suo decorso si anastomizza con la piccola safena per mezzo di rami comunicanti.

La grande safena possiede dalle 10 alle 20 valvole, le quali sono più numerose nel tratto di vena che decorre nella gamba.⁵⁹

La piccola safena origina dietro il malleolo fibulare come continuazione della vena marginale laterale. Sale prima lungo il margine laterale del tendine calcaneare, poi prosegue lungo la linea mediana della faccia posteriore della gamba, situandosi nel solco fra i due capi del muscolo gastrocnemio dove, ad altezza variabile, perfora la fascia crurale penetrando nella fossa poplitea. Termina sboccando nella vena poplitea.

Il sistema venoso profondo, procedendo dal basso verso l'alto, è rappresentato dalle vene profonde del piede, le quali drenano il sangue nelle vene tibiali anteriori e posteriori e peroniere. Queste, a loro volta confluiscono nella vena poplitea, che prosegue nella coscia come vena femorale superficiale la quale riceve la vena femorale profonda e continua con la femorale comune. Superato il legamento inguinale, la vena femorale comune prosegue con l'iliaca esterna.

Il circolo venoso superficiale comunica con il circolo profondo attraverso le vene perforanti, le quali possono essere provviste o meno di valvole. Esse, penetrando la fascia che avvolge i muscoli degli arti, nel momento in cui la muscolatura si contrae e la tensione della fascia aumenta, vengono compresse. Questo fenomeno di compressione porta la corrente sanguigna, a livello di gamba e di coscia, a dirigersi di preferenza dalla rete venosa superficiale verso le vene profonde.

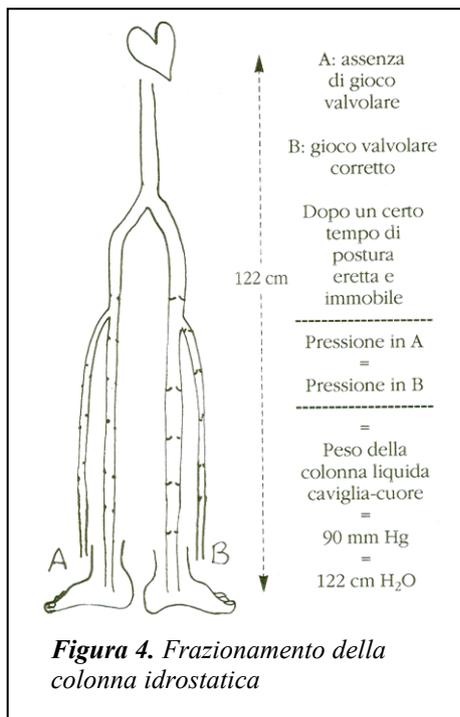
Nella gamba e nella coscia le vene perforanti mettono in comunicazione la grande e la piccola safena con le vene tibiali e la vena femorale.⁵⁸⁻⁶⁰

1.3.1 I meccanismi del ritorno venoso e la pompa valvulo-muscolare

Caratteristica peculiare delle vene è la presenza endoluminale di valvole bicuspidi, le quali orientano la corrente ematica verso il cuore ed impediscono che il sangue possa refluire.

Le forze che intervengono dinamicamente nel consentire il ritorno venoso sono numerose e si dividono in:

- forze aspirative (pompa cardiaca e pompa toraco-addominale)
- forze propulsive (pressione arteriosa residua, pulsazione arteriosa vicino alle vene, pompa plantare, pompa muscolare del polpaccio, pompa articolare della caviglia).



L'azione di queste forze varia a seconda che il soggetto sia in posizione supina, in posizione eretta o in deambulazione.

Nel soggetto in piedi, immobile in posizione eretta, il peso della colonna di sangue che va dall'atrio destro del cuore al malleolo tibiale rappresenta la pressione vigente nelle vene distali degli arti inferiori. In queste condizioni, infatti, il gioco delle valvole è inesistente, essendo i lembi valvolari liberamente fluttuanti nel lume venoso.

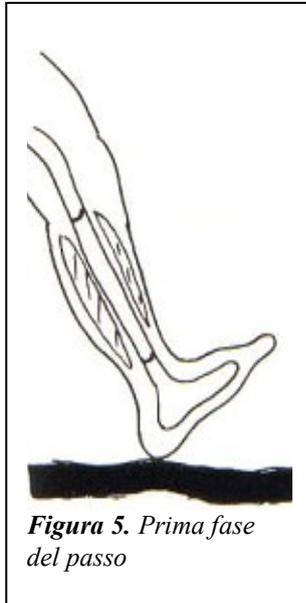
Essi vengono chiusi da un reflusso fisiologico di circa 30 ml/min. Tutta la colonna di sangue grava sulle vene più distali dell'arto, producendo una pressione di circa 90 mmHg a livello del malleolo (figura 4).

La parete venosa è sottoposta ad una tensione T che è correlata al raggio R del segmento venoso stesso ed alla pressione P vigente nel lume, secondo la relazione stabilita dalla legge di Laplace $T=P \times R$.^{61,62}

1.3.2 L'azione della marcia sulla pompa valvulo-muscolare

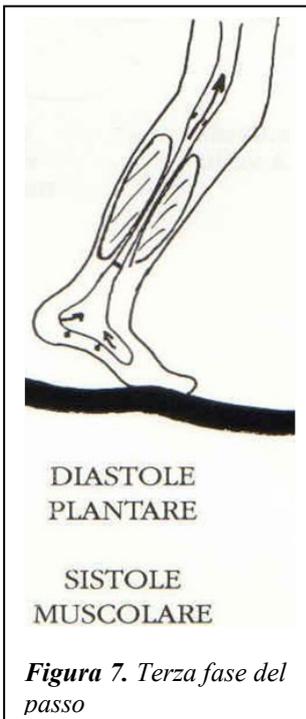
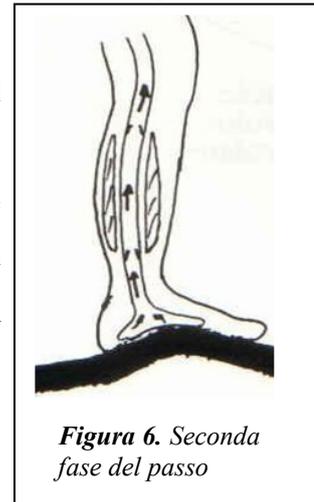
La contrazione dei muscoli del polpaccio costituisce il più attivo meccanismo di pompa della circolazione venosa dell'arto inferiore. Questi muscoli contraendosi e rilasciandosi durante il cammino, grazie anche ad un corretto gioco valvolare, pompano il sangue verso l'alto. Questo meccanismo è collegato con i movimenti della caviglia e del piede, il quale, durante le fasi dinamiche della deambulazione, modifica il suo assetto strutturale contemporaneamente in tutti e tre i piani dello spazio.

Durante la deambulazione, quindi, la formazione di una forza propulsiva antigravitazionale che spinge il sangue in senso fisiologico è garantita non solo dalla contrazione della muscolatura dei polpacci, ma anche da una normale elasticità delle arcate plantari che durante l'evoluzione del passo riescono a deformarsi ed a spremere il sangue fuori dalla suola venosa di Legjar posizionata nella pianta dei piedi.



La prima fase del passo (*figura 5*) consiste nell'appoggio del tallone al suolo (*fase di ricezione*), durante la quale si ha un rilasciamento muscolare (*diastole muscolare*) con conseguente afflusso di sangue verso l'alto, permesso dalla chiusura delle valvole prossimali e dall'apertura delle valvole distali.

Durante la fase successiva (*figura 6*) il piede trova il completo appoggio sul terreno (*fase di contatto*). L'azione compressiva del peso corporeo sulla pompa del piede comporta una *sistole plantare* con successiva apertura delle valvole e afflusso di sangue a valle.



L'ultima fase del passo (*fase propulsiva*)

(*figura 7*) è quella che permette lo spostamento del peso corporeo dalla pianta alla punta del piede (*diastole plantare*) e la contrazione della muscolatura del polpaccio (*sistole muscolare*). A questo punto la chiusura delle valvole distali e l'apertura di quelle prossimali fanno affluire il sangue verso l'alto impedendone il reflusso.

Nel soggetto sano in marcia, quindi, in sistole muscolare le valvole prossimali si aprono e in diastole muscolare si chiudono permettendo la frammentazione della colonna idrostatica e la diminuzione della pressione distale. Se il gioco valvulo-muscolare, è efficace, la marcia non potrà che migliorare la situazione critica della stazione eretta immobile, nel caso, invece, di incontinenza valvolare la marcia aggraverà la situazione.⁶⁰⁻⁶²

1.4 L'insufficienza venosa cronica

L'insufficienza venosa cronica (IVC) è un quadro clinico caratterizzato da sintomi e segni legati all'ipertensione venosa, dipendente da alterazioni strutturali o funzionali delle vene. Le cause più frequenti sono un'alterazione primitiva della parete e delle valvole delle vene soprafasciali degli arti inferiori, con dilatazione e reflusso (varici) o alterazioni secondarie dovute a precedenti trombosi venose profonde (TVP) con ostruzione persistente, ricanalizzazione con reflusso, o entrambe (sindrome post-trombotica: SPT). La IVC si può instaurare anche per una primitiva incontinenza valvolare del sistema profondo. Si tratta di una particolare entità anatomica dovuta ad anomalie congenite della parete venosa. I dati epidemiologici fino ad oggi pubblicati riguardano soprattutto la prevalenza di vene varicose ed ulcere. I valori di prevalenza e di incidenza annuale prodotti da studi diversi sono frequentemente discordanti, a causa del differente disegno degli studi (comunità, popolazione, pazienti ricoverati), dalla stratificazione dell'età e del sesso del campione esaminato e dai criteri diagnostici utilizzati per definire le varici e la IVC.^{33,36,61,62}

Negli ultimi anni i metodi di diagnosi e di misurazione della gravità delle affezioni sono evoluti rapidamente e gli avanzamenti nella conoscenza della malattia venosa cronica, della sua fisiopatologia e i vari fraintendimenti nell'uso del termine "insufficienza venosa cronica" hanno stimolato i ricercatori a definire un nuovo sistema di classificazione che comprendesse contemporaneamente o diversi aspetti eziologici, clinici, anatomici e fisiopatologici.

Nicolaides e colleghi, hanno messo a punto un Consensus Document per la classificazione e la stadiazione della IVC chiamata Classificazione CEAP basata sulle

- Manifestazioni cliniche (C)
- Sui fattori eziologici (E)
- La distribuzione anatomica (A)
- Le condizioni pato-fisiologiche (P)

Lo scopo fu quello di fornire una classificazione obiettiva ed esauriente che potesse essere utilizzata internazionalmente.

La parte *clinica* della classificazione definita con la lettera C, è basata sui segni clinici oggettivi della malattia venosa cronica e divisa in 6 classi: segni non visibili o palpabili di malattia venosa (C0), teleangectasie o vene reticolari (C1), vene varicose non complicate (C2), vene varicose complicate da edema (C3), alterazioni cutanee riconducibili a patologia venosa come iperpigmentazione, lipodermatosclerosi, eczema venoso (C4), alterazioni

cutanee come sopra con ulcera cicatrizzata (C5), alterazioni cutanee come sopra con ulcera in fase attiva (C6).

La presenza o meno di sintomi è identificata dalla lettera S (sintomatico) o A (asintomatico) posizionato dopo la lettera C.

L'*eziologia* è divisa in: congenita (Ec), primaria (Ep), secondaria (Es).

La *classe anatomica* è basata sul sistema venoso coinvolto: vene superficiali (As), vene profonde (Ad), vene perforanti (Ap).

La *fisiopatologia* è divisa in: reflusso (r), ostruzione (o), entrambi (r+o)^{33,36,61,62}

Definizione dei termini clinici

- **TELEANGECTASIA:** confluenza di venule intradermiche permanentemente dilatate di meno di 1 mm di calibro. Spiegazione: esse dovrebbero essere normalmente visibili da una distanza di 2 metri in buone condizioni di luce. Sinonimi: “*spider veins*”, “*hyphen webs*”, “*thread veins*”
- **VENE RETICOLARI:** vene intradermiche bluastre permanentemente dilatate solitamente di diametro da 1 mm a meno di 3 mm. Spiegazione: sono di solito tortuose. Questo esclude vene visibili “normali” nei soggetti con cute trasparente. Sinonimi: vene blu, varici intradermiche, venulectasie.
- **VENE VARICOSE:** vene sottocutanee permanentemente dilatate, di 3 mm di diametro o più, in posizione eretta. Spiegazione: le vene varicose sono solitamente tortuose ma anche le vene rettilinee con reflusso possono essere classificate come varicose. Possono essere vene varicose tronculari, tributarie o non safeniche. Sinonimi: varice, varici, varicosità.
- **CORONA FLEBECTASICA:** teleangectasie intradermiche a ventaglio localizzate nelle regione laterale e mediale del piede. Spiegazione: il significato e la localizzazione sono controverse e richiedono alcune considerazioni. A volte potrebbe rappresentare il segno iniziale di malattie venose in stadio avanzato. In alternativa si può riscontrare negli arti che presentano semplici teleangectasie in altre sedi. Sinonimi: “*flare*” malleolare, “*flare*” della caviglia.
- **EDEMA:** incremento percepibile del volume del fluido nel tessuto sottocutaneo identificato dalla formazione di una impronta sotto pressione. Spiegazione: questa definizione include solo l'edema attribuibile alla malattia venosa. L'edema venoso si manifesta di solito nella regione della caviglia ma può estendersi al piede e alla gamba.

- **PIGMENTAZIONE:** scurimento pigmentato brunastro della cute che si riscontra di solito nella regione della caviglia ma che può estendersi al piede ed alla gamba. Spiegazione: è una modificazione iniziale della cute.
- **ECZEMA:** eruzione eritematosa, vescicolare, essudativa o desquamativa della cute della gamba. Spiegazione: è spesso localizzato vicino a vene varicose, ma può essere riscontrato in qualsiasi zona della gamba. Talvolta può estendersi a tutto il corpo. L'eczema è di solito dovuto a malattie venose croniche e/o alla sensibilizzazione a terapie locali. Sinonimi: dermatite da stasi.
- **LIPODERMATOSCLEROSI:** indurimento cronico della cute localizzato, talvolta associato a cicatrizzazione e/o contrattura. Spiegazione: è un segno di malattia venosa severa, caratterizzata da infiammazione cronica e fibrosi della cute, del tessuto sottocutaneo e talvolta della fascia.
- **IPODERMITE:** l'ipodermite viene riferita ad una forma acuta di lipodermatosclerosi. È caratterizzata da fragilità e diffuso arrossamento della cute dovuto ad infiammazione acuta. Spiegazione: L'assenza di linfadenite e di febbre differenzia questa condizione dall'eresipela o cellulite.
- **“ATROPHIE BLANCHE” O ATROFIA BIANCA:** area biancastra e atrofica, circoscritta spesso circolare della cute circondata da chiazze di capillari dilatati e talvolta iperpigmentazione. Spiegazione: è un segno di malattia venosa severa. Lesioni cicatriziali di ulcere guarite sono escluse in questa definizione.
- **ULCERE VENOSE:** alterazioni croniche della cute che non riescono a guarire spontaneamente, causate da malattie venose croniche.^{33,36}

1.5 Cenni di anatomia del sistema linfatico

Poco conosciuto, ma molto importante, il sistema linfatico consente alla linfa di fluire nei tessuti corporei, drenando ogni angolo dell'organismo prima di riversarsi nelle vene toraciche. Parallelo al sistema cardiocircolatorio, il sistema linfatico si oppone ad eccessivi accumuli di fluidi nei tessuti ed è considerato il baluardo di difesa del nostro organismo.

Lungo le vie linfatiche esistono infatti degli organi, chiamati linfonodi, capaci di produrre i cosiddetti linfociti, una serie speciale di globuli bianchi deputata all'eliminazione dei microrganismi ostili.

Quando l'organismo sta combattendo un'infezione i linfonodi accelerano la sintesi e la trasformazione di questi linfociti, aumentando così di volume e diventando apprezzabili e dolenti al tatto.

Il sistema linfatico è costituito da un articolato sistema di vasi (*figura 8*), molto simile a quello circolatorio venoso e arterioso, di cui spesso è satellite. A differenza del sangue, la linfa non viene spinta dall'attività cardiaca, ma scorre nei vasi mossa dall'azione dei muscoli, e dalle variazioni della postura del corpo che modificano le condizioni di pressione idrostatica.⁵⁹

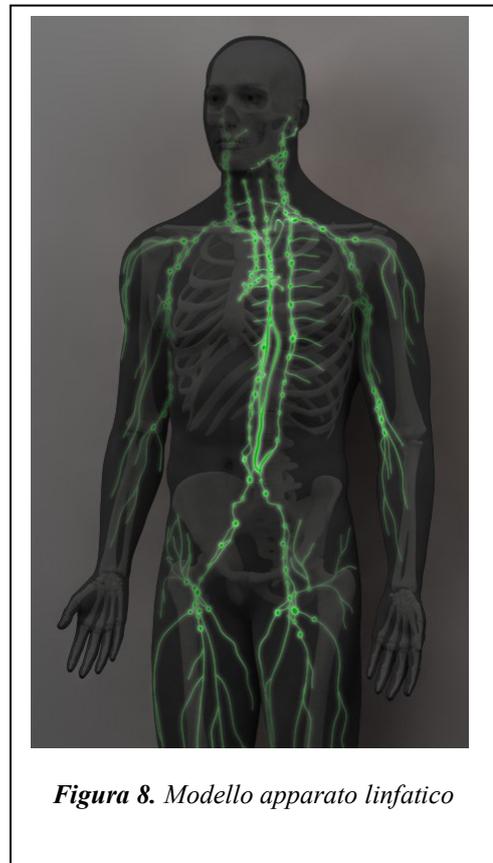


Figura 8. Modello apparato linfatico

Contraendosi e rilassandosi, il tessuto muscolare funziona come una vera e propria pompa. Quando tale azione viene meno, per esempio a causa dell'eccessiva immobilità, la linfa tende a ristagnare, accumulandosi nei tessuti. Ecco spiegato come mai piedi e caviglie si gonfiano quando si rimane a lungo in piedi in una posizione ortostatica. La stasi e la forza gravitazionale sono dei contro fattori per il drenaggio linfatico.⁶⁰

Similmente a quelli del sistema cardiocircolatorio, i vasi linfatici più piccoli, detti capillari, si trovano nelle regioni periferiche dell'organismo e, riunendosi tra loro, danno origine a vasi sempre più grandi, definiti collettori linfatici, anastomizzati in catene linfonodali, a definire una rete complessa che va a riversarsi nel dotto toracico. Quest'ultimo sbocca a livello del crocicchio giugulo-succlavio sinistro, anche se è esistente, sia pure di calibro minore, uno sbocco anche a destra.⁶³ A differenza di quelli sanguigni, i capillari linfatici sono a fondo cieco e sono dotati di una parete ancor più sottile, formata da cellule separate da ampie

aperture. La linfa trasportata dal dotto toracico, unendosi a quella presente nei vasi provenienti dalla parte superiore del corpo, si riversa come detto a livello della congiunzione tra vene succlavie e vena giugulare.

In corrispondenza di alcune giunzioni tra i vari dotti linfatici, situate in punti strategici dell'organismo, troviamo vere e proprie stazioni di filtraggio dette, appunto, linfonodi. Lungo il sistema linfatico incontriamo anche i cosiddetti organi linfatici, deputati alla produzione ed alla purificazione della linfa.

Questi organi sono le Tonsille, il Timo, la Milza ed il Midollo Osseo.

Di colore trasparente, giallo paglierino o lattescente a seconda dei casi, la linfa contiene zuccheri, proteine, sali, lipidi, amminoacidi, ormoni, vitamine, globuli bianchi etc.

Rispetto al sangue, la linfa è particolarmente ricca di lipidi poiché dopo l'assorbimento intestinale, le molecole lipidiche vengono riversate nel sistema linfatico sotto forma di particolari lipoproteine dette chilomicroni.

I vasi linfatici di maggiori dimensioni si caratterizzano per il susseguirsi di restringimenti e dilatazioni a cui si associano vere e proprie inserzioni valvolari che, similmente a quelle del sistema venoso, impediscono il reflusso della linfa obbligandola a scorrere in un solo senso; la parete di alcuni di questi vasi ha anche capacità contrattile. Tutte queste peculiarità anatomiche sono fondamentali per consentire il passaggio unidirezionale della linfa: dal liquido interstiziale dei tessuti verso la circolazione sistemica, anche contro gravità.

La linfa deriva direttamente dal sangue ed ha una composizione ad esso molto simile, nonostante sia più ricca di globuli bianchi e poverissima di quelli rossi. Circolando negli spazi interstiziali, compresi, tra una cellula e l'altra, ha lo scopo di riassorbire il plasma, parte liquida del sangue, presente in queste zone. Le sottilissime pareti dei capillari sanguigni sono infatti permeabili all'acqua ed a varie sostanze. Proprio grazie a questa permeabilità può avvenire il passaggio di ossigeno e sostanze nutritive dal sangue ai tessuti che riversano nel torrente ematico anidride carbonica e prodotti di rifiuto. La linfa rappresenta un efficace sistema attraverso cui l'organismo raccoglie liquidi e materiale di scarto dalla periferia per poi veicolarlo agli organi di depurazione come il fegato, i reni, i polmoni e i linfonodi.⁵⁹ Sotto questo punto di vista, la funzione del sistema linfatico è quindi molto simile a quella del circolo venoso. Infatti troviamo molte somiglianze tra il circolo linfatico ed il circolo venoso.

Quando il prezioso sistema di drenaggio linfatico va in tilt si possono accumulare notevoli quantità di liquidi negli spazi interstiziali a causa del gradiente osmotico sfavorevole.

Questa condizione è definita "edema" ed è la tipica conseguenza dell'immobilizzazione prolungata.

Oltre che da un inadeguato drenaggio linfatico, l'edema può essere causato dall'aumento della filtrazione capillare rispetto al riassorbimento; questa condizione è tipica di alcune malattie come l'insufficienza cardiaca e la malnutrizione calorico proteica.⁶⁰

Per mantenere in salute il proprio sistema linfatico è molto importante svolgere regolare attività fisica, in modo da favorire l'azione della “pompa muscolare”. Quando questa sana abitudine si associa ad un'alimentazione equilibrata, le difese immunitarie massimizzano la loro efficacia, impedendo così che il sistema linfatico vada in scopenso per il troppo lavoro. Esistono inoltre delle particolari tecniche di massaggio che aiutano il sistema linfatico a drenare più efficacemente il liquido che ristagna nelle zone periferiche come il linfodrenaggio manuale tramite le due tecniche più diffuse e documentate: Vodder e Leduc.⁶⁴⁻⁶⁶

numerosi linfonodi e stazioni linfonodali, per cui i collettori vengono distinti in afferenti ed efferenti, a seconda che convergano o prendano origine dai linfonodi stessi. Questo sistema di vasi drena una parte del liquido interstiziale dei tessuti, che viene poi immesso, dai vasi di calibro maggiore, nella circolazione sanguigna a livello della sua sezione venosa.

Il tessuto linfatico è formato da aggregati di linfociti, di cellule reticolari, di cellule fagocitarie, sostenute da uno stroma di fibrille reticolari. Il tessuto linfatico è presente nell'organismo in diverse forme. In strutture organizzate in modo complesso e intercalate lungo il decorso dei vasi linfatici dette linfonodi in aggregati più o meno voluminosi situati in rapporto con superfici epiteliali mucose come tonsille, placche di Peyer dell'intestino tenue, o in piccoli accumuli sparsi in diversi tessuti. Organi ricchi di tessuto linfatico sono anche, come citato precedentemente la milza e il timo. Alle cellule del tessuto linfatico spetta l'elaborazione delle reazioni di difesa immunitaria dell'organismo. La rete dei vasi capillari linfatici degli arti inferiori e della parte inferiore del tronco fa capo a quattro grossi vasi: il tronco mesenterico, epatoduodenale, e due tronchi lombari essi confluiscono in una formazione dilatata situata all'altezza della seconda vertebra lombare detta *cisterna del Pecquet*.^{59,60}

Da questa prende origine un lungo condotto, il *dotto toracico*, che attraversa il torace e versa la linfa nella vena succlavia sinistra.

Nel dotto toracico confluiscono i dotti giugulare, sottoclaveare e broncomediastinico di sinistra, che veicolano la linfa proveniente dalla metà sinistra del capo e del torace i corrispondenti tronchi di destra si gettano invece nella vena succlavia destra, separatamente o dopo essere confluiti in un unico tronco, il condotto linfatico destro.⁶³

Il dotto toracico è, tra i tronchi linfatici, quello di maggior calibro, oltre a rappresentare il principale condotto di scarico della linfa nel sistema venoso. Esso inizia a livello della II vertebra lombare, dalla confluenza dei tronchi linfatici lombari destro e sinistro e del tronco linfatico intestinale. Questi tronchi, confluendo tra loro, formano, come già detto, la cisterna chili, o cisterna del Pecquet, una specie di ampolla, situata anteriormente alla colonna vertebrale, da cui prende origine il dotto toracico. Si chiama cisterna chili, perché "chilo" viene detta la linfa drenata dall'intestino, questa è ricca di sostanze grasse, che derivano dall'assorbimento alimentare e sono organizzate in particolari molecole, dette *chilomicroni*, e ha un aspetto opalescente. Dalla cisterna chili il dotto toracico sale verso l'alto, entra nel torace attraverso l'orifizio aortico del diaframma, decorre posteriormente e a lato dell'aorta, fino a sboccare nella vena succlavia sinistra, nel punto in cui questa si unisce alla vena giugulare interna per formare il tronco venoso brachiocefalico.

Il dotto toracico è lungo circa 40 centimetri, e il suo diametro varia dai 5 ai 9 millimetri esso raccoglie in basso i linfatici della parte del corpo che sta sotto il diaframma e, in alto, i tronchi giugulari, succlavio e bronco-mediastinico di sinistra, che convogliano i linfatici della metà sinistra del torace, del collo e della testa. Va detto, però, che anomalie nella sua conformazione sono molto frequenti, sia a livello della sua origine, sia della sua terminazione, sia del suo decorso. Non è raro infatti trovare un dotto duplice, o addirittura suddiviso in più tratti indipendenti. Poiché i vasi linfatici del mesentere, provenienti dall'intestino tenue, contengono una linfa particolarmente ricca di grassi detta *chilo*, essi vengono denominati anche *vasi chiliferi*.^{59,60}

I *linfonodi* sono piccoli organi intercalati lungo il decorso dei vasi collettori linfatici, che hanno il compito di filtrare la linfa, oltre a quello di produrre, o meglio, di favorire la differenziazione di alcuni particolari tipi di globuli bianchi, che intervengono in alcune risposte di tipo immunitario. Nel loro insieme rappresentano un tessuto distribuito in tutto l'organismo, sia superficialmente sia profondamente sono di forma ovalare, di volume variabile da quello di un chicco di riso a quello di una piccola oliva, di colore grigio-rossastro e sono circa 600-700. Ogni linfonodo è limitato da una capsula fibrosa che lo avvolge completamente e dalla quale si dipartono setti o trabecole che si addentrano nello spessore dell'organo, dividendolo in tanti settori o lobi. La sostanza vera e propria, o parenchima della ghiandola, è costituita da una parte periferica, distinta in zona corticale e zona paracorticale, e da una parte centrale o zona midollare. Sia la corticale sia la midollare sono costituite da addensamenti di linfociti che si organizzano nella prima sotto forma di noduli o follicoli linfatici, nella seconda sotto forma di cordoni. Sia tra i noduli sia tra i cordoni si trovano cavità anfrattuose, i seni linfatici, entro cui circola la linfa. Il compito principale dei follicoli linfatici è la produzione di linfociti che avviene nel centro germinativo. Nelle sezioni fissate e colorate, questo appare più chiaro della parte periferica e contiene numerosissimi elementi in fase di divisione, la fase cariocinetica, e numerosi altri in fase di maturazione. La zona centrale del nodulo è perciò sede di attiva formazione di cellule. In questa sede sono tutte cellule linfoidi B, alcuni linfoblasti, cioè elementi immaturi, altri centroblasti, altri centrociti e macrofagi. La zona paracorticale, salvo rari linfociti B, è invece in gran parte costituita da linfociti T ed è pertanto deputata all'immunità cellulo-mediata. La zona midollare è ricca di macrofagi, di mastociti, ma anche di linfociti T e B, dei quali ultimi alcuni in evoluzione verso la plasmacellula. I vasi linfatici che fanno capo ai linfonodi sono numerosi, mentre quelli che ne fuoriescono sono più voluminosi, ma in numero notevolmente inferiore. La linfa, penetrata nel linfonodo per mezzo dei vasi linfatici afferenti, i *collettori afferenti*, lo

attraversa decorrendo nei seni linfatici. Qui si libera delle sostanze dannose, si arricchisce di nuovi linfociti e finalmente abbandona l'organo per mezzo dei vasi linfatici efferenti, *collettori efferenti*, che fuoriescono da uno stesso punto, l'ilo, insieme con i vasi arteriosi e venosi del linfonodo. I linfonodi, dunque, oltre all'importante funzione di produrre i linfociti, rappresentano anche un filtro che cerca di impedire il passaggio di tutti gli elementi nocivi come microbi e cellule cancerose. Per questo motivo sono organi di notevole importanza per la difesa. Essendo inoltre dislocati a diversi livelli, lungo il decorso dei vasi linfatici, formano altrettante barriere.

I linfonodi sono per lo più riuniti in gruppi detti stazioni linfatiche, ai quali affluisce la linfa di una intera regione del corpo. Così i linfonodi principali dell'arto inferiore sono localizzati alla regione inguinale, quelli dell'arto superiore alla regione ascellare nella cavità addominale importanti gruppi di linfonodi sono dislocati lungo l'aorta e le sue ramificazioni principali, linfonodi lombo-aortici, iliaci comuni, iliaci esterni, ipogastrici, e in rapporto coi diversi visceri come all'ilo del fegato e della milza, lungo la grande e la piccola curvatura gastrica, lungo il margine superiore del pancreas. Nel torace vi sono linfoghiandole lungo le pareti, ad esempio sul diaframma, dietro lo sterno, negli spazi intercostali prevertebrali, ed in rapporto ai visceri. Al confine tra testa e collo si trovano importanti stazioni linfatiche che formano una sorta di collare, i linfonodi occipitali, mastoidei, parotidei, sottomandibolari, sottomentali. Ai due lati del collo abbiamo numerosi linfonodi sotto il muscolo sternocleidomastoideo e nella fossa sopraclavicolare.

Fondamentalmente possiamo riassumere le principali funzioni del sistema circolatorio linfatico in:

- Rimozione dei fluidi in eccesso dai tessuti.
- Assorbimento di acidi grassi e conseguente trasporto di grasso e chilo verso il sistema circolatorio.
- Trasporto di cellule immunitarie come linfociti, monociti.
- Trasporto di cellule APC (Antigen Presenting Cell) dai tessuti ai linfonodi, sede di stimolazione della risposta immunitaria.
- Produzione di anticorpi quali i linfociti.

Mantenimento dell'ambiente idrico interno e drenaggio di liquidi eccedenti nei tessuti. ^{59,60}

1.5.2 Organi linfatici: tonsille, timo, milza e midollo osseo

Vengono definiti organi specializzati del sistema linfatico le Tonsille, il Timo, la Milza e il Midollo Osseo. Ora andremo ad analizzarle singolarmente nelle loro funzioni.

Le Tonsille sono costituite da tessuto linfoide che forma un anello protettivo nella mucosa della cavità buccale e a livello della faringe. Si distinguono in Tonsille palatine, tonsille faringee e tonsille linguali. Servono come prima linea di difesa dall'esterno, proteggono dai batteri che possono invadere i tessuti attorno agli orifizi delle cavità nasale e orale.

Il Timo, organo linfoepiteliale formato da 2 lobi, è l'organo centrale primario del sistema linfatico situato nel mediastino che si estende dal collo, in corrispondenza del margine inferiore della ghiandola tiroide, fino alla quarta cartilagine costale. È un organo che adempie alle sue funzioni già prima della nascita come sede di formazione di linfociti, nell'infanzia fino alla pubertà dove raggiunge la sua massima grandezza per poi ridursi in un processo di atrofizzazione nell'età adulta. Ha un colore grigiastro nel bambino che poi diventa giallastro nell'adulto quando il tessuto linfoide viene rimpiazzato dal grasso. Svolge un ruolo importante nei meccanismi immunitari. Secerne diversi fattori, tra cui la Timosina, che controllano la differenziazione dei linfociti nelle loro trasformazioni in vari tipi di cellule T.

La Milza è situata nella cavità addominale, al di sotto del diaframma, sopra il colon discendente e ed esternamente al fondo dello stomaco e al rene di sinistra. È un organo linfoide che può essere considerato come un voluminoso ganglio linfatico dove vengono prodotti leucociti non granulari: Linfociti, Monociti, Plasmacellule. Ha diverse funzioni:

- Difesa: eliminazione per fagocitosi dei microrganismi presenti nel sangue durante il passaggio attraverso i sinusoidi della milza le cellule reticoloendoteliali (macrofagi).
- Emolisi: I macrofagi dei sinusoidi inoltre rimuovono dal sangue anche i globuli rossi invecchiati e le piastrine imperfette. Scindono dagli eritrociti distrutti le molecole di emoglobina, ricavandone ferro e globina che vengono riportate nel torrente sanguigno per essere utilizzate successivamente dal midollo osseo e dal fegato.
- Riserva: La milza può accumulare un considerevole volume di sangue al suo interno (nei seni venosi).

Nel Midollo Osseo troviamo le cellule staminali da cui nascono i globuli rossi, gli Eritrociti e i globuli bianchi, i Leucociti del sangue. Tra questi ultimi troviamo i Monociti ed i Linfociti B e T. Mentre i Linfociti B maturano nello stesso midollo osseo, i Linfociti T migrano nel Timo dove, mediante l'ormone timosine giungono a completa maturazione.

Inoltre vi è del tessuto linfatico associato a delle mucose e prendono il nome secondo la loro localizzazione:

- *GALT*: Gut-Associated Lymphoid Tissue (appendice ileo-cecale e Placche di Peyer nell'intestino tenue).
- *BALT*: Bronchial/tracheal-Associated Lymphoid Tissue (tessuto linfatico nelle mucose del bronchi).
- *NALT*: Nose-Associated Lymphoid Tissue (tessuto linfatico presente nel naso).
- *VALT*: Vulvovaginal-Associated Lymphoid Tissue (tessuto linfatico presente nella vulva/vagina).
- *SALT*: Skine-Associated Lymphoid Tissue (tessuto linfatico presente sotto la pelle).^{59,60}

1.5.3 Il linfonodo

I Linfonodi sono organuli di varie dimensioni comprese in un diametro tra 1 e 25 mm. Organi pieni, di forma ovoidale, costituiti da tessuto linfoide cioè da Linfociti T e B, raggruppati in stazioni detti linfocentri (*figura 10*). I linfonodi che filtrano la linfa proveniente dalla cute sono sottocutanei, quelli che drenano i visceri sono profondi. Si formano per la migrazione dei linfociti B e T prodotti nel midollo osseo e nel timo, si distribuiscono in territori distinti del parenchima linfonodale che contiene l'intero spettro delle cellule immunocompetenti.

Ogni linfonodo presenta una capsula connettivale da cui dipartono trabecole che si risolvono nello stroma reticolare, che accoglie e sostiene i linfociti e le altre cellule del parenchima. La capsula è attraversata da vasi linfatici afferenti che giungono alla superficie del linfonodo convogliandovi la linfa filtrata dall'organo; a livello dell'ilo emerge un unico vaso linfatico efferente che permette il deflusso. Sotto la capsula si estende lo spazio laminare, seno linfatico marginale, che raccoglie la linfa dai vasi afferenti e continua nei seni trabecolari che attraversano la corticale e la midollare, per confluire nel seno terminale dal quale origina il vaso efferente.

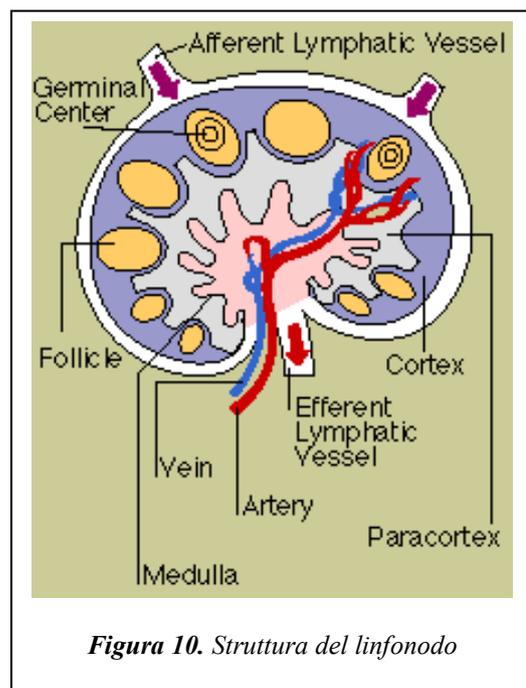


Figura 10. Struttura del linfonodo

Lungo la parete dei seni sono distribuiti i macrofagi che svolgono una funzione di trasporto e presentazione degli antigeni alle cellule T. Il parenchima ha tre aree.

La *zona corticale* occupata dai follicoli linfatici primari, sferici ed ovoidali, costituiti da linfociti B non attivati, e da follicoli linfatici secondari, con il centro germinativo costituito dai linfociti B memoria e dalla zona periferica dei B maturi.

La *zona paracorticale* profonda ai follicoli corticali, costituita da T e cellule interdigitate, che appartengono alla famiglia eterogenea delle cellule presentanti antigene che si trovano a livello del timo, della cute e delle mucose, hanno ruolo di trasporto dell'antigene dalla cute e dalle mucose e di presentare l'antigene ai T. È caratterizzata da venule ad endotelio alto, è il punto d'accesso preferenziale dei linfociti circolanti nel linfonodo.

La *zona midollare* formata da cordoni cellulari separati da seni linfatici, lungo le cui pareti sono distribuite le cellule fagocitarie. I cordoni sono formati dai B che producono anticorpi e da plasmacellule mature.

In corrispondenza dell'ilo penetrano nel linfonodo i vasi arteriosi che attraverso le trabecole giungono alla corticale costituendo l'estesa rete capillare, alla quale segue un sistema di venule che dalla corticale e dalla midollare si raccolgono nella vena che fuoriesce dall'ilo.

I Linfonodi, grazie ai linfociti e macrofagi che sono contenuti, innescano la risposta immunitaria. Bloccano il 99% degli antigeni.

La linfa proveniente dalla testa e dal collo raggiunge i tronchi giugulari destro e sinistro.

La linfa dell'arto superiore del torace, cute e visceri, e della mammella raggiunge il linfocentro ascellare. Nel suo decorso verso il linfocentro ascellare la linfa attraversa numerose altre stazioni più piccole. Dal linfocentro ascellare la linfa decorre nei tronchi succlavii destro e sinistro. Il destro sbocca nella vena succlavia di destra e il sinistro confluisce nel dotto toracico e nel dotto linfatico destro.

La linfa dell'arto inferiore, del perineo, dei genitali esterni raggiunge il linfocentro inguinale. Dal linfocentro inguinale la linfa prosegue attraverso numerosi altri linfonodi intercalati lungo il decorso dei grossi vasi iliaci interni ed esterni, i linfonodi e tronchi linfatici iliaci interni e esterni, poi iliaci comuni. I due tronchi iliaci comuni proseguono verso l'alto come tronchi lombare destro e sinistro che confluendo formano il dotto toracico. Nel loro decorso tali vasi linfatici attraversano numerosi altri linfonodi.

I linfonodi disposti intorno all'aorta addominale raccolgono la linfa da intestino, stomaco, pancreas, fegato e milza. Da questi territori la linfa raggiunge il tronco linfatico intestinale, direttamente il dotto toracico o il tronco lombare sinistro. La linfa, dal linfocentro inguinale, dalla pelvi e dall'addome, tronchi lombari e intestinali è convogliata nel dotto toracico.^{59,60}

1.6 Patologie del Sistema Linfatico

L'apparato linfatico può essere interessato da processi patologici di varia natura.

La funzione di drenaggio della linfa e la funzione di barriera di difesa esplicita dal tessuto linfoide fanno sì che esso venga interessato secondariamente in tutte le infezioni e in molti tumori i processi che più comunemente lo interessano sono quindi quelli infiammatori tra cui linfoangiti, linfoadeniti e le metastasi tumorali. Possono manifestarsi anche alterazioni di natura malformativa e tumori primitivi come linfomi e linfoangiosarcomi. Questi diversi processi possono comportare un ostacolo al flusso della linfa, con tumefazione e succulenza della regione interessata, linfoedema, oppure con stravasamento della linfa stessa entro cavità sierose dell'organismo e abbiamo chilotorace e chilooperitoneo.

Un processo patologico che interessi i linfonodi si manifesta spesso con un aumento di volume di queste strutture, che può di per sé creare notevoli disturbi in rapporto alla sede interessata, per esempio la compressione di nervi, di vasi venosi, delle vie di scarico della bile.

Un danno molto diffuso dell'apparato linfatico può compromettere anche le funzioni di difesa immunitaria, con manifestazioni di vario tipo, che portano ad una particolare suscettibilità dell'organismo di fronte alle infezioni.

Tra le patologie elencate andremo a descrivere l'Edema ed il Linfoedema poiché causati principalmente dalla stasi vascolare dovuta a carichi posturali e gravitazionali non corretti anche in associazione di altre comorbidità.^{62,67}

1.6.1 L'edema

L'Edema viene definito come un aumento anormale della quantità del liquido contenuto nelle cellule e/o negli spazi intercellulari e negli interstizi dei tessuti può trattarsi di una condizione locale, limitata cioè a un determinato distretto dell'organismo, oppure di una condizione generalizzata, che si accompagna anche a versamento di liquido nelle cavità sierose; in quest'ultimo caso si parla di anasarca.

I tessuti edematosi appaiono tumefatti, pallidi e al taglio lasciano fuoriuscire abbondanti quantità di liquido. L'edema dei tessuti sottocutanei è facilmente evidenziabile perché, comprimendo la zona con un dito, vi rimane impressa per qualche tempo una fossetta corrispondente alla zona di pressione questo viene detto segno della fovea (figura 11).⁶⁷



Figura 11. Segno della fovea

L'edema può essere dovuto a cause molto diverse, che agiscono o attraverso un aumento della permeabilità dei vasi capillari, o attraverso variazioni della pressione idrostatica del sangue nei capillari, della pressione osmotica del sangue, del contenuto di sodio nei tessuti. Un tipo molto comune di edema è quello da stasi sanguigna. Questo lo si osserva in tutti i casi in cui vi sia un ostacolo al deflusso di sangue venoso dai tessuti, e la causa più frequente è lo scompenso cardiaco ne sono interessate soprattutto le parti declivi dell'organismo: gli arti inferiori o, nei malati degenti a letto, le regioni sacrali. Nella genesi di questi edemi giocano meccanismi complessi, ma soprattutto l'aumento della pressione venosa, la ritenzione di cloruro di sodio nei tessuti, l'insufficienza del drenaggio attraverso i vasi linfatici, l'aumento della permeabilità dei vasi capillari dovuta alla scarsa ossigenazione del sangue.^{62,67}

L'edema è un sintomo molto vistoso in alcune malattie renali, soprattutto nella sindrome nefrosica si localizza soprattutto nelle sedi dove il tessuto connettivo sottocutaneo è più lasso come nella faccia e ai malleoli ed è dovuto soprattutto alla perdita di proteine attraverso l'urina con conseguente diminuzione della pressione oncotica del plasma, cioè dell'attrazione che esso esercita nei confronti dei liquidi interstiziali. Questo stesso meccanismo è in gioco anche nei cosiddetti edemi da denutrizione, che si manifestano nel caso di gravi carenze alimentari, o dopo lunghe malattie infettive, sindromi dissenteriche. In questi casi la diminuzione delle proteine plasmatiche è dovuta ad una ridotta sintesi delle stesse da parte del fegato. Altre forme di edema si hanno nei processi infiammatori acuti, in affezioni allergiche del sistema nervoso vegetativo, del sistema endocrino, in processi patologici che interessano i vasi linfatici provocando una stasi di linfa, linfoedema.

Quindi ricapitolando possiamo trovarci ad avere diverse forme di edema in base alle zone del corpo colpite:

- *Edema di Quincke o angioedema*: riguarda la laringe e può portare a complicazioni respiratorie.
- *Edema nutrizionale*: una grave malnutrizione, in particolare per l'assenza di una dose adeguata di proteine, può diminuire notevolmente la pressione oncotica.
- *Edema cardiaco*: l'insufficienza cardiaca porta inevitabilmente a una circolazione sanguigna inadeguata. Sono soprattutto gli arti inferiori.
- *Edema infiammatorio*: si manifesta in casi di acute infiammazioni.
- *Edema polmonare*: può essere causato da insufficienza cardiaca oppure dall'inalazione di sostanze tossiche per il nostro organismo. I liquidi in eccesso si formano nei polmoni mettendo a rischio l'intero apparato respiratorio.
- *Edema nefritico*: colpisce la zona periorbitale nel momento più acuto di una nefrite.

Nella *tabella I* riporta rivisitata la classificazione degli edemi secondo la scuola di Battezzati e Donini.⁴¹

L'edema preso in considerazione nello studio in oggetto di questa tesi è stato quello da stasi venosa e linfatica in ortostatismo. Quando rimaniamo in piedi per lungo periodo di tempo i piedi si gonfiano. Ortostatismo implica infatti un aumento della pressione venosa e la forza gravitazionale ostacola il ritorno del sangue dagli arti inferiori al cuore. A causa di questo aumento pressorio, tutto il capillare tende a filtrare, sia all'estremità venosa che a quella arteriosa, manca il riassorbimento e ciò causa l'accumulo di liquidi. Ovviamente, anche il sistema linfatico in questo caso non è in grado di riassorbire l'eccesso di fluidi nei tessuti che sopportano maggiormente il peso della colonna idrostatica, per cui propriamente si deve parlare di stasi flebolinfatica anche per edemi serotini in persone non malate e quindi in condizioni fisiologiche.

Analogamente, in caso di una condizione patologica grave, come quando una vena è occlusa da un trombo abbiamo che il sangue non riesce a passare e di conseguenza la pressione venosa aumenta quindi il capillare riassume con difficoltà e così si accumula liquido nello spazio interstiziale e si forma ancora una volta l'edema che sarà di una severità e di una estensione correlata al calibro e alla portata della vena che si occlude. Ad esempio, se si occlude la vena iliaca l'edema si estenderà per tutto il territorio da esso drenato; quindi natiche, cosce e parte distale dell'arto inferiore. Ad esso si assoceranno anche sintomi infiammatori quali dolore, calore e arrossamento che mancano nell'edema fisiologico. Se

invece avessimo occlusa la vena poplitea, l'edema si estenderà solo nei tessuti al di sotto del ginocchio, ma non lo ritroveremo nelle cosce e nelle natiche.^{68,69}

1.6.2 Il linfedema

Il sistema linfatico drena normalmente da due a tre litri di linfa al giorno. In una situazione anomala, la quantità può aumentare fino a trenta litri il giorno. Avendo una capacità limitata di drenaggio, il sistema linfatico in alcune situazioni patologiche non riesce ad eliminare i liquidi accumulati, provocando un linfedema. Questo fenomeno può essere conseguenza di una displasia linfatica congenita detto linfedema primario, oppure può essere legato ad una obliterazione anatomica per un intervento chirurgico radicale, ovvero essere dipendente da ripetute forme infettive, come le linfangiti detto linfedema secondario. Sia il linfedema primario che il secondario hanno in comune lo stesso problema, cioè la diminuzione del trasporto linfatico. Qualche volta, se il linfedema si è instaurato da molto tempo, può accadere che ci sia un peggioramento ulteriore del drenaggio linfatico e che si riduca ancor di più la quantità totale di trasporto.

Secondo Papendieck nel 1999, il linfedema primario è un edema congenito ed è presente dalla nascita; una delle cause è un'aplasia dei vasi e/o gangli linfatici. Nel linfedema secondario, la eziologia è legata ad un'ostruzione meccanica o ad un elevato carico linfatico, che può verificarsi dopo un evento traumatico, parassitario, tumorale, infiammatorio o post-radioterapia. Esiste anche un altro tipo di linfedema, quello sporadico, che è il più frequente nel sesso femminile, manifestandosi nel 17° anno d'età.⁷⁰

Ora andiamo ad analizzare singolarmente ogni forma di linfedema spiegandone le caratteristiche per distinguerli.

Il Linfedema congenito o ereditario o primario appare fin dalla nascita ed è caratterizzato da un mal funzionamento dei vasi linfatici, che causa una dilatazione anomala e un'insufficienza valvolare. Con la persistenza del linfedema s'instaura una fibrosi nello spazio interstiziale, normalmente a livello sub-cutaneo. In questo tipo di linfedema appare la linfagiectasia, che è un fattore caratteristico del linfedema congenito, causante l'insufficienza valvolare e in seguito l'ulteriore peggioramento nella circolazione linfatica.^{71,72}

Il linfedema congenito-ereditario degli arti inferiori è il più comune e si può presentare con le stesse caratteristiche del linfedema precoce, vale a dire con l'aumento considerevole del volume dell'arto. La pelle, a livello dell'edema, è soggetta a lesioni traumatiche e infezioni come ulcerazioni simili a quelle venose. Nel linfedema primario la forma congenita è chiamata sindrome di Nenne-Milroy; la forma più tardiva la sindrome di Meige. Talora il

linfedema congenito si associa a malattie cromosomiche come la sindrome di Down, Klinefelter, etc.⁴¹

Il Linfedema secondario può essere causato da fattori esterni, come l'intervento chirurgico alla mammella, da una linfoangite, dalla tubercolosi, da filaria o da eventi traumatici. In questo caso possiamo dire che il linfedema è un sintomo e non una patologia; esso si manifesta con un aumento di volume visibile e con un tessuto alquanto spesso.

Il Linfedema precoce invece è un'alterazione rara che appare nelle donne nella pubertà. Uno degli elementi determinanti può essere legato al fatto che i vasi della pelvi non si sviluppino rapidamente come gli organi sessuali interni, provocando un'insufficienza linfatica degli arti inferiori. Questo linfedema è progressivo, e può causare problemi funzionali, giacché vi è un aumento di volume dell'arto.⁷³ Secondo la classificazione di M. Földi, ci sono tre tipi di insufficienza linfatica: I° tipo o dinamica, II° tipo o meccanica e III° tipo o dipendente dalla insufficienza della valvola di sicurezza.

Nell'insufficienza dinamica, si osserva che il rendimento della pompa linfatica è limitato; ciò non per una disfunzione del sistema bensì per l'aumento della produzione del liquido interstiziale. Essendo il carico fisiologico superiore alla capacità di trasporto del sistema linfatico, ne deriva l'insufficienza meccanica e la formazione dell'edema. Questo può essere di tipo ortostatico, ipoproteico, o essere legato a stadi precoci d'inflammazioni acute.

L'insufficienza meccanica, d'altra parte, si produce quando la capacità di trasporto è fortemente ridotta sia per una malattia dei vasi linfatici sia in seguito a traumatismi. Quindi, questo tipo d'insufficienza produce un eccesso di proteine nell'interstizio: l'edema qui, risulta linfedema, e il quadro può arrivare ad un fibredema.

L'insufficienza della valvola di sicurezza, si traduce nella ridotta capacità di trasporto, dovuta all'assenza o scarsa rappresentazione dei sistemi di blocco; ciò aumenta il carico linfatico fisiologico idrico e proteico, generando un edema massiccio e ricco in proteine. Nelle zone di edema si producono processi di necrosi e di progressione patologica. L'esempio tipico è lo stato tardivo di insufficienza venosa cronica degli arti inferiori.^{74,75}

Procedendo con le classificazioni, tramite la letteratura, troviamo che il Linfedema ha un decorso caratterizzato da quattro stadi, con una progressione diversa da paziente a paziente.

I° Stadio. Detto stadio di latenza o intervallo libero; in cui c'è una limitazione della capacità di trasporto del sistema linfatico, accertabile con esami strumentali, senza sintomi clinici.

II° Stadio. Tumefazione molle che regredisce durante la notte o con le gambe sopraelevate. In questa fase, sorgono problemi diagnostici. I segni tipici sono l'edema sul dorso del piede e

l'accentuazione delle pieghe cutanee naturali in corrispondenza delle articolazioni metatarsofalangee (segno di Stemmer).⁷⁶

III° Stadio. Il linfedema irreversibile non presenta alcuna tendenza alla regressione. La tumefazione è dura, esercitando una pressione con le dita non si forma alcuna depressione. La superficie cutanea è secca e ipercheratosica, appare di colore grigio sporco. Con il tempo, se non è sottoposto alle misure terapeutiche, l'edema dà luogo ad una fibrosi.

IV° Stadio. S'indurisce tutto l'arto e si presentano disturbi trofici, in questa fase il paziente non accusa dolore né c'è ulcerazione.

Infine possiamo dare un'ultima classificazione dei Linfedemi. Possono essere classificati in base alla localizzazione sul corpo; distali o prossimali:

Tipo distale: l'edema del dorso del piede, tipico del linfedema sporadico, sale lentamente verso la gamba. Un paziente su otto ha un interessamento anche nella coscia.

Tipo prossimale: prevale nelle forme congenite e in quelle da tumore maligno.⁷⁷

Ulteriormente, per la quotidianità della patologia, possiamo attuare una stadiazione dei linfedemi nel seguente modo:

Stadio 1:

- a) Assenza di edema in presenza di alterazioni delle vie linfatiche (ad es., mastectomizzata con linfadenectomia ascellare con arti coincidenti in quanto a volume e consistenza).
- b) Lieve edema reversibile con la posizione declive ed il riposo notturno.

Stadio 2: Edema persistente che regredisce solo in parte con la posizione declive ed il riposo notturno.

Stadio 3: Edema persistente (non regredisce spontaneamente con la posizione declive) ed ingravescente (linfangiti acute erisipeloidi).

Stadio 4: Fibrolinfedema (verruccosi linfostatica iniziale) con arto a "colonna".

Stadio 5: Elefantiasi con grave deformazione dell'arto, pachidermite sclero-indurativa e verrucosi linfostatica marcata ed estesa.

Qualora il linfedema si sviluppi con una causa primaria legata ad un cattivo funzionamento del sistema venoso, si può parlare di flebolinfedema (figura 12). In una fase iniziale, in caso di insufficienza venosa cronica primitiva o di sindrome post trombotica il sistema linfatico diviene compensatorio. Sono i casi in cui le varici non si associano ad edema, classe II della classificazione internazionale CEAP. In questi casi studi di linfoscintigrafia dimostrano che la velocità del circolo linfatico è più elevata che non nel normale. L'interpretazione fisiopatologica è che il reflusso venoso sovraccarica il microcircolo e il tessuto si difende aumentando il drenaggio linfatico.



Figura 12. Flebolinfedema.

Coesistenza di edema linfatico con segni clinici di insufficienza venosa cronica (varici e corona flebectatica) e strumentali.

A) reflusso della vena poplitea;

B) Laghi linfatici per dilatazione dei collettori all'ecografia ad alta risoluzione dei tessuti molli.

Quando il sovraccarico è eccessivo la portata del sistema linfatico non è più in grado di supportare e compensare l'insufficienza venosa ed allora compare l'edema.

In questi casi coesistono segni clinici di linfedema, come descritto sopra, con segni propri dell'insufficienza venosa cronica quali varici ed iperpigmentazione per depositi di ferro sottocutanei.⁷⁸

1.7 Esami strumentali per edema e linfedema

Una misurazione precisa e ripetibile delle dimensioni dell'arto affetto da edema o da linfedema è necessaria sia per definire il grado dell'edema o linfedema che per monitorarne l'evoluzione in relazione sia alla naturale progressione della patologia che ai risultati indotti dalle diverse terapie mediche, fisiche o chirurgiche.

Varie tecniche di misurazione sono proposte in letteratura. Il volume dell'arto può essere ottenuto con misurazioni dirette o indirette.

Iniziamo ad analizzare i vari esami impiegati dalle misurazioni dirette del volume dell'arto.

Volumetria ad acqua

Tale metodica misura direttamente il volume dell'arto tramite immersione in acqua. L'arto viene immerso fino ad uno specifico livello all'interno di un contenitore precedentemente riempito di acqua e viene misurato il volume dell'acqua spostata dall'arto stesso; la misurazione avviene misurando l'innalzamento del livello dell'acqua all'interno del contenitore o raccogliendo e misurando l'acqua trascinata al di fuori dello stesso dopo l'immersione dell'arto.

Questa tecnica ha mostrato una buona riproducibilità ed una elevata accuratezza (variazione intra-osservatore 0,7 % ed inter-osservatore del 1,3 %). La temperatura dell'acqua influenza in maniera modesta la misurazione: nella volumetria della mano è stata riscontrata una variazione dell'1,4 % utilizzando acqua a temperature di 5°C e 45°C, mentre per temperature tra 20 e 30°C non sono state rilevate differenze significative.

Per contro possiede alcuni difetti: richiede una notevole collaborazione da parte del paziente ed una buona motilità per posizionare l'arto all'interno del contenitore e non può essere quindi utilizzata in caso di importanti limitazioni funzionali come in caso di lesioni cutanee secernenti. Necessita di una accurata igiene dei materiali con disinfezione del contenitore tra un paziente e l'altro. Fornisce una stima del volume dell'intero segmento di arto immerso, senza tuttavia fornire indicazioni sulla distribuzione spaziale dell'edema.

In definitiva la volumetria in acqua rappresenta la metodica da considerare come Gold-Standard per la misurazione del volume dell'arto ma le difficoltà logistiche legate al suo uso la rendono poco utilizzabile per un uso routinario nella pratica clinica.

Gli usi più indicati sono per la misurazione del volume della mano o del piede, le cui misurazioni indirette centimetriche risultano più difficoltose e meno precise; la valutazione in acqua di tali distretti presenta meno problematiche rispetto a quella dell'intero arto.

Come possiamo dire che questa misurazione è poco costosa e riproducibile.^{79,80}

Perometro

Valuta il volume dell'arto utilizzando fonti di luce infrarossa che, rivolte in maniera ortogonale verso l'arto, generano ombre che consentono a specifici sensori di tracciare delle sezioni circolari dell'arto molto precise. Questa tecnica è risultata estremamente precisa, pressoché sovrapponibile alla volumetria ad acqua per quanto riguarda accuratezza e ripetibilità e superiore a questa per quanto riguarda la facilità di utilizzo. Per contro, è molto costosa e non commercializzata al momento in Italia.

Ora procediamo con l'analisi delle misurazioni indirette.

Misurazione con metro a nastro

Il volume dell'arto può essere calcolato in maniera indiretta partendo da una misurazione precisa delle circonferenze dell'arto a vari livelli utilizzando un metro flessibile. Tale misurazione, rispetto alle misurazioni dirette, presenta il vantaggio di essere rapido, poco costoso, realizzato con mezzi facilmente reperibili ed alla portata di tutti. Ha inoltre il vantaggio di evidenziare anche la distribuzione spaziale dell'edema, comparando le misure dei diversi segmenti di arto.

La misurazione del volume con questa tecnica ha mostrato, al pari della volumetria in acqua, una eccellente affidabilità inter-rater e test-retest, ma i valori ottenuti non sono confrontabili con i valori assoluti di volume misurati con metodiche dirette.

Con questa tecnica il volume viene calcolato applicando formule per il calcolo di volumi di solidi geometrici, ai quali i vari segmenti di arto sono assimilati; ovviamente, quanto più la forma dei diversi segmenti di arto si discosta da quella del solido teorico su cui si basa la formula, tanto maggiore sarà l'errore.

La misurazione delle circonferenze dell'arto può avvenire ad intervalli di centimetri, oppure in punti predefiniti misurando la distanza tra questi. La scelta di intervalli di misurazione ristretti si basa sul concetto che l'accuratezza del calcolo dipende anche dalla distanza di punti di misurazione.

Un punto critico delle misurazioni centimetriche sono la valutazione del volume della mano e del piede che, non possedendo una forma regolare, sono poco assimilabili a solidi geometrici semplici.

ULTRASONOGRAFIA

Ecografia dei tessuti molli

Lo studio ultrasonografico del paziente con linfedema fornisce informazioni riguardo le caratteristiche strutturali tissutali (distribuzione sovra- o sotto-fasciale dell'edema, presenza di ectasie di collettori linfatici, di laghi linfatici, condizioni di connettivizzazione, spessore dei diversi strati cutanei).

L'aspetto normale della cute è ben definibile per la presenza di strati a differente ecostruttura. E' infatti possibile distinguere i due strati che costituiscono la cute: epidermide-derma e tessuto sottocutaneo. Il primo strato è caratterizzato da un "eco di entrata" iperecogeno, rappresentato dalla riflessione del fascio ultrasonoro per la diversa impedenza acustica esistente tra lo strato di gel posto sulla cute e lo strato corneo epidermico, uno strato ipoecogeno, rappresentato dal derma papillare, ed uno strato iperecogeno, il derma reticolare. Il derma presenta nel soggetto sano uno spessore variabile da 1 a 4 mm.

La demarcazione tra derma e sottocute è netta per la diversa impedenza acustica dei due tessuti strutturalmente eterogenei. Il tessuto sottocutaneo è ipoecogeno per la presenza di lobuli adiposi interposti a tralci connettivali e di lacune vascolari. Lo spessore del sottocute è molto variabile (da 5 a 20 mm) a seconda della sede corporea e del soma del paziente. La fascia muscolare è una struttura iperecogena di separazione tra sottocute e tessuto muscolare che decorre parallela al piano cutaneo.

Gli strumenti odierni consentono, grazie alle attuali capacità di risoluzione assiale e laterale, di visualizzare anche i vasi linfatici in soggetti sani: mentre i capillari linfatici, che formano una rete poligonale in corrispondenza del derma reticolare ed i pre-collettori linfatici, che formano un plesso nel contesto dei setti connettivali del tessuto adiposo sottocutaneo, avendo un calibro di 50-100 μ , non sono visualizzabili, i collettori linfatici localizzati nella parte più profonda del sottocute, costituendo una rete parallela all'asse dell'arto in sede epiaponeurotica superficiale, avendo un calibro superiore a 500 μ sono visibili come immagini ad eco lineare (nei linfatici a lume virtuale) o come immagini a doppio binario (nei dotti con lume pervio). I vasi linfatici sono visualizzabili oltre che in sede sottocutanea, anche in prossimità di linfonodi (vasi linfatici afferenti ed efferenti).

Nel linfedema si modificano le caratteristiche morfologiche dei diversi strati cutanei, sia in termini di ecogenicità che di spessore. Nello strato dermico, l'ecogenicità è ridotta nel linfedema rispetto ai controlli sani. La riduzione dell'ecogenicità, espressione di edema interstiziale, è diffusa sia alla porzione superficiale del derma (papillare) che nella porzione profonda (reticolare). Tale distribuzione omogenea differisce da quella riscontrabile nella

lipodermatosclerosi (in cui la riduzione di ecogenicità è prevalentemente localizzata al derma superficiale) e nella insufficienza cardiaca, in cui l'edema è prevalente nella porzione dermica profonda.

Lo strato sottocutaneo presenta invece una rete anecogena a maglie poliedriche che comprime il tessuto adiposo circostante iperecogeno; tale rete è l'espressione della progressiva estasia dei diversi livelli anatomici del sistema linfatico: negli stadi iniziali appaiono ectasici soprattutto i collettori linfatici principali prevalentemente localizzati negli strati epifasciali ed in prossimità dei vasi venosi superficiali, poi si dilatano i pre-collettori nel contesto del sottocute ed infine la rete linfatica che raggiunge gli strati più superficiali fino al derma reticolare (Dermal Back Flow). La compressione effettuata con la sonda svuota la rete linfatica che si riempie di nuovo molto lentamente al rilascio della pressione. Quando il fluido si raccoglie al di fuori di collettori linfatici si formano veri e propri "laghi linfatici" che formano una rete anecogena frammentata, priva di pareti evidenziabili che non risponde alla compressione con la sonda. Tali alterazioni determinano la progressiva scomparsa del normale aspetto reticolare del sottocute. Un progressivo aumento della ecogenicità del sottocute e del derma depone per l'evoluzione verso una fibrosclerosi. Va sottolineato che tali alterazioni sono individuabili in tutte le situazioni in cui sia presente un edema, anche di origine non linfatica (post-traumatico, venoso, renale, cardiaco, infettivo, neoplastico), sottolineando l'interessamento del sistema linfatico in tutte le forme di edema.

Anche il tessuto muscolare presenta una alterazione strutturale, aumento della ecogenicità e perdita della normale struttura fascicolata, ma tale condizione è per lo più legata alla presenza di una insufficienza venosa con interessamento del sistema venoso profondo (TVP).

Nel linfedema tutti gli strati (dermico, sottocutaneo e muscolare) appaiono aumentati di spessore.

La valutazione degli spessori appare oggi una modalità di studio fondamentale per monitorare l'evoluzione del linfedema e valutare l'efficacia delle diverse terapie. Lo spessore del derma viene misurato dalla superficie cutanea all'interfaccia derma/sottocute; il sottocute viene misurato invece dall'interfaccia derma/sottocute alla fascia muscolare. In maniera più semplificata, è possibile misurare lo spessore dermo-sottocutaneo dalla superficie cutanea alla fascia muscolare.^{81,82}

IMAGING DI MEDICINA NUCLEARE

Linfoscintigrafia

La Linfoscintigrafia è una metodica semplice che permette non solo uno studio anatomico dei vasi linfatici sottoaponeurotici ma anche una valutazione funzionale.

La tecnica si basa sull'uso di isotopi radioattivi in radiopreparati che, introdotti nell'organismo, emettono radiazioni che è possibile rilevare, registrare e misurare con apposite gamma-camere.

L'iniezione del tracciante (colloide ad alto peso molecolare) viene effettuata all'estremità distale dell'arto: il colloide iniettato per via sottocutanea è captato dai macrofagi nell'interstizio per fagocitosi (non per filtrazione passiva). È fondamentale che le particelle colloidalı abbiano dimensioni ottimali, perché se di dimensioni troppo grandi resterebbero nel luogo d'iniezione, mentre se troppo piccole non sarebbero trattenute dai linfonodi.

Nel linfedema primitivo, in caso di ipoplasia, c'è scarsa definizione delle vie linfatiche con ritardata comparsa dei linfonodi regionali e possibile stravasato del tracciante, mentre in caso di aplasia c'è assenza di vie linfatiche con mancata visualizzazione di linfonodi.

Nel linfedema secondario si assiste a mancata rimozione del tracciante oppure a dermal back-flow; formazione di circolo collaterale; mancata visualizzazione dei linfonodi per ostruzione prossimale con sviluppo di circolo collaterale; stravasato del tracciante in un linfocele; linfoangiectasie; varici linfonodali.^{83,84}

Tonometria

Il tonometro è uno strumento, proposto nel 1976 da Piller e Clodius, utilizzato per determinare la tonicità del tessuto dermico e sottocutaneo. La tonicità viene definita come il grado di resistenza tissutale alla compressione meccanica e rappresenta quindi una misurazione oggettiva del parametro soggettivo espresso come comprimibilità dell'edema. In sostanza misura in maniera precisa e ripetibile il grado e la variazione nel tempo della comprimibilità dei tessuti sottoposti all'azione di un peso standardizzato.⁸⁵

IMAGING RADIOGRAFICO NON INVASIVO

Xeroradiografia

È una indagine radiologica che permette di visualizzare in maniera contemporanea i tessuti molli e le strutture ossee e, in particolare, consente di ottenere immagini molto definite delle strutture tissutali evidenziando una valutazione precisa del grado di fibrosi del tessuto linfedematoso.

Oggi poco utilizzata, anche per l'elevata quantità di radiazioni utilizzate durante l'esame.

TC e RM

Sono indagini in grado di studiare in maniera chiara il compartimento cutaneo, sottocutaneo e muscolare, individuandone la densità, lo spessore e le caratteristiche morfologiche (presenza di setti inerlobulari ispessiti e fibrotici). Tali indagini, costose e non prive di effetti collaterali e controindicazioni, trovano indicazione soltanto a scopo di ricerca.⁸⁶

IMAGING RADIOGRAFICO INVASIVO

Linfografia

E' una metodica contrastografica introdotta nella pratica clinica nel 1952 da Kinmonth. Consiste nell'iniezione di un mezzo di contrasto liposolubile all'interno del vaso linfatico in modo che la rete linfatica ed i linfonodi divengano visualizzabili ai raggi X. Fornisce dati riguardo il numero, il calibro, il decorso dei linfatici, le modalità del deflusso e le connessioni linfatico-venose. Consente una valutazione morfologica del circolo linfatico.

In anestesia locale, viene effettuata un'incisione cutanea in corrispondenza di un'area cutanea in cui è stato effettuato un test linfocromico. Si individua poi un vaso linfatico e lo si incide con una cannula; viene iniettato il mezzo di contrasto. Dopo l'iniezione viene effettuata una scansione che visualizza i vasi linfatici ripieni di contrasto (fase di riempimento); dopo alcune ore è possibile visualizzare le stazioni linfatiche (fase di adattamento).

La tecnica è gravata da molte complicanze: dolore durante l'esame, linfangiti, dermatiti, tromboflebiti, febbre, cefalea, vomito, diarrea, fino a situazioni più gravi come embolia polmonare, cerebrale, renale, epatica o shock anafilattico. Il quadro clinico appare talora peggiorato dopo l'indagine per il danno linfatico indotto dal mezzo di contrasto.

Una linfografia indiretta può essere realizzata effettuando una iniezione intradermica di un mezzo di contrasto idrosolubile linfotropo; per le caratteristiche del contrasto si ottiene una visualizzazione soltanto dei collettori linfatici prossimi alla sede di iniezione mentre convengono visualizzabili i linfonodi. La linfografia trova oggi indicazione unicamente nello studio del circolo linfatico in preparazione ad intervento di microchirurgia linfatica.

Bioimpedenziometria

Tale tecnica è in grado di individuare in maniera anche segmentaria la quota di acqua totale e di acqua extracellulare. Rappresenta una modalità di studio molto interessante ma con una valutazione di accuratezza ancora ridotta.

Linfocromia

Consiste nell'iniettare un colorante vitale a livello intradermico nel 1° o 2° spazio interdigitale del piede o nel 2° o 3° spazio interdigitale della mano. Il colorante vitale viene riassorbito dai

vasi linfatici colorandoli e quindi rendendoli visibili. In condizioni normali vengono evidenziati localmente i collettori di calibro maggiore mentre in caso di stasi linfatica il colorante tende a diffondere attraverso il plesso dermico dando alla cute un aspetto marmorizzato. L'indagine non viene più utilizzata nella pratica clinica.

Termografia – Termometria

Tecniche che si basano sulla registrazione e misurazione dell'emissione infrarossa cutanea, espressione delle condizioni di vascolarizzazione cutanea. Il linfedema, rispetto all'edema venoso, è caratterizzato da una riduzione diffusa della temperatura cutanea. Diverse sono le condizioni che possono però influenzare il risultato (lipedema, lipodistrofia, processi flogistici etc.)

Per lo svolgimento di questo studio sperimentale, vista la sua applicazione come gold-standard, visti i costi poco elevati, vista l'alta riproducibilità e la non dipendenza intra e inter operatore, è stata scelta la volumetria ad acqua tramite la pletismografia.⁸⁷

1.8 Leggi fisiche del sistema veno-linfatico

Il volume o capacità è la misura dello spazio occupato da un corpo. Viene valutato ricorrendo a molte diverse unità di misura. L'unità adottata dal Sistema Internazionale è il metro cubo, simbolo m^3 .

Il volume di un oggetto solido è un valore numerico utilizzato per descrivere a 3 dimensioni quanto spazio occupa il corpo. Per oggetti ad una dimensione, come una linea o a 2 dimensioni, come un quadrato, si assegna per convenzione volume 0 in uno spazio tridimensionale.

Matematicamente i volumi sono definiti mediante l'applicazione di calcolo integrale, come se il corpo fosse formato dalla somma di una grandissima quantità di piccoli cubi. La generalizzazione di volume, arbitrariamente esteso a più dimensioni, viene chiamato contenuto.

L'unità di misura del Sistema Internazionale per il volume è il metro cubo (m^3).

Tuttavia è accettato nell'uso anche il litro, equivalente a un decimetro cubo. Per fare un metro cubo sono perciò necessari 1000 litri. Il litro quindi diventa un'unità di misura del volume anche se non è prettamente un'unità del Sistema Internazionale, ma è accettata per l'utilizzo dal sistema stesso di riferimento. Il simbolo del litro è la lettera maiuscola L oppure minuscola l.⁸⁸

1.8.1 Il principio di Archimede

Il principio di Archimede afferma che ogni corpo immerso in un fluido, liquido o gas, riceve una spinta verticale dal basso verso l'alto, uguale per intensità al peso del volume del fluido spostato. Questo è stato enunciato nella sua opera sui corpi galleggianti.

Invece la formulazione del principio in tutta la sua stesura è quanto segue: “Un corpo immerso, totalmente o parzialmente, in un fluido riceve una spinta, detta forza di galleggiamento, verticale (dal basso verso l'alto) di intensità pari al peso di una massa di fluido di forma e volume uguale a quella della parte immersa del corpo. Il punto di applicazione della forza di Archimede, detto centro di spinta, si trova sulla stessa linea di gradiente della pressione su cui sarebbe il centro di massa della porzione di fluido che si troverebbe ad occupare lo spazio in realtà occupato dalla parte immersa del corpo.” Tale forza è detta forza di Archimede o spinta di Archimede o ancora spinta idrostatica.

Una formulazione più semplice del principio può essere la seguente: “Un corpo immerso in un fluido riceve una spinta dal basso verso l'alto pari al peso del volume di fluido spostato”

La spinta si applica al baricentro della massa di fluido spostata e non al baricentro della parte del corpo immersa nel fluido ed è diretta, secondo l'equazione fondamentale dell'idrostatica, verso il piano dei carichi idrostatici, che nella maggioranza dei casi coincide con il pelo libero del fluido, ed è quindi diretta verso l'alto.

Archimede inventò la bilancia idrostatica, utilizzata per misurare il peso specifico dei liquidi. Sulla base di quelle rilevazioni, affermò: “Qualsiasi solido più leggero di un fluido, se collocato nel fluido, si immergerà in misura tale che il peso del solido sarà uguale al peso del fluido spostato” mentre “Un solido più pesante di un fluido, se collocato in esso, discenderà in fondo al fluido e se si peserà il solido nel fluido, risulterà più leggero del suo vero peso, e la differenza di peso sarà uguale al peso del fluido spostato”.

Il principio è quindi un caso particolare dell'equazione fondamentale dell'idrostatica, che vale finché il fluido può essere trattato come un materiale continuo, e questo avviene solo fintanto che le dimensioni dei corpi immersi sono abbastanza grandi rispetto alle dimensioni delle molecole del fluido.

Dal punto di vista matematico possiamo affermare che la forza di Archimede può essere espressa nel seguente modo:

$$F_A = \rho_{flu} gV$$

essendo ρ_{flu} la densità o massa volumica del fluido, g l'accelerazione di gravità e V il volume spostato, che in questo caso è uguale al volume del corpo.

Allo stesso modo, il peso del corpo è dato da:

$$F_p = \rho_{sol} gV$$

essendo ρ_{sol} la densità media del solido immerso. In conclusione possiamo dire che la spinta è indipendente dalla profondità alla quale si trova il corpo.

Il peso di un corpo immerso, parzialmente o totalmente, non è quello totale misurabile fuori dal liquido, ma il peso del volume di fluido spostato dalla parte immersa. Questa quantità riduce il peso del corpo, parte immersa e non nel fluido, quando si trova appeso ad un filo nello spazio vuoto.⁸⁸

1.8.2 La legge dei vasi comunicanti

Il principio dei vasi comunicanti è quel principio fisico, scoperto da Galileo Galilei, secondo il quale un liquido contenuto in due o più contenitori comunicanti tra loro, in presenza di gravità, raggiunge lo stesso livello dando vita ad un'unica superficie equipotenziale (*figura 13*).

L'acqua come tutti i liquidi, non ha una forma propria ma assume la forma del recipiente che la contiene. Per questo motivo, se si versa un liquido in vasi tra loro in comunicazione anche se di forma diversa, purché di diametro non molto piccolo per evitare che intervengano altri fenomeni fisici come la capillarità, esso si dispone allo stesso livello in ognuno dei contenitori stessi.

Se ai capi dei vasi comunicanti troviamo due liquidi differenti non miscibili e indichiamo con ρ_1 e ρ_2 la densità dei due liquidi, h_1 e h_2 la loro altezza, P_1 e P_2 la pressione che essi esercitano e indichiamo con g la gravità e p_A la pressione atmosferica si ha:

$$P_1 = P_2$$

e in base alla legge di Stevino:

$$\rho_1 \cdot g \cdot h_1 + p_A = \rho_2 \cdot g \cdot h_2 + p_A$$

$$\rho_1 \cdot h_1 = \rho_2 \cdot h_2$$

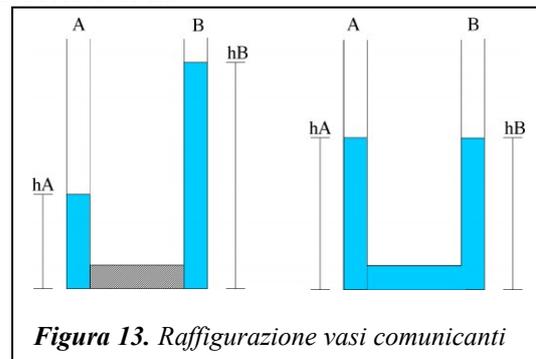


Figura 13. Raffigurazione vasi comunicanti

La proprietà dei vasi comunicanti è un caso particolare della formula, nel quale si considera un solo liquido e l'equazione si riduce alla seguente forma: $h_1 = h_2$.

Se consideriamo un bacino e il caso di un solo liquido, sono dati: l'altezza del liquido nel bacino h_1 , oppure h_2 , la gravità g e le densità ρ_1 e ρ_2 . Collegato il bacino ad altri vasi, la profondità h_2 , oppure h_1 , che il liquido assume nei vasi comunicanti è data ed è la stessa indipendentemente dalla forma o diametro del recipiente.

È anche rilevante notare che il livello del liquido non dipende dalla distanza fra i vasi (h_1 e h_2 sono le altezze del liquido nel bacino e in un vaso comunicante).

Il principio dei vasi comunicanti spiega diversi fenomeni e viene sfruttato dall'uomo per diverse applicazioni pratiche; come per noi la misura tramite volumetria ad acqua.⁸⁸

1.8.3 La legge di Stevino

Per dovere di citazione precedente, discutendo sulla legge dei vasi comunicanti, ora andremo ad enunciare la legge di Stevino. Questa legge è uno dei principi fondamentali della statica dei fluidi (idrostatica). Venne enunciata da Simon Stevin nel suo trattato del 1586 “De Beghinselen des Waterwichts” dedicato all'idrostatica.

La legge afferma che: “dato un fluido di densità costante ρ , la pressione esercitata da una colonna di fluido in un suo punto di profondità h (distanza dal pelo libero del fluido, ossia

affondamento di un punto dalla superficie in alto del liquido a contatto con l'ambiente esterno) è direttamente proporzionale a h”:

$$P_h = \rho \cdot g \cdot h$$

essendo l'accelerazione di gravità $g = 9,81\text{m/s}^2$.

Il prodotto ρ per g (accelerazione di gravità) è pari al peso specifico γ del fluido, pertanto la legge di Stevino può intendersi anche come legame fra la pressione in un punto del fluido e il suo affondamento dalla superficie libera, dove γ è il coefficiente di proporzionalità costante:

$$P_h = \gamma \cdot h$$

Se la superficie della colonna di liquido è esposta alla pressione atmosferica P_A allora la legge di Stevino può essere scritta anziché in termini di pressione relativa, in quella di pressione assoluta:

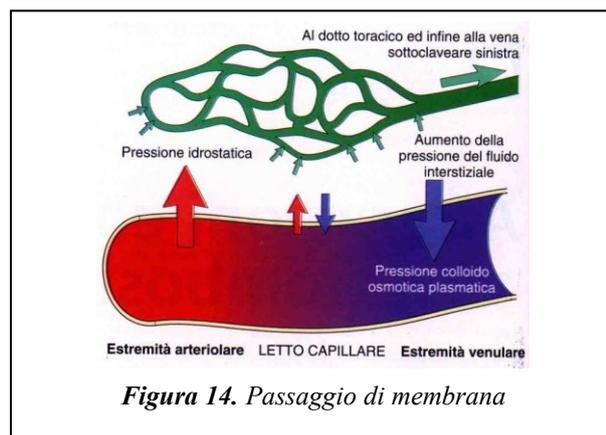
$$P_h = \rho \cdot g \cdot h + P_A$$

chiamando $P_A = 101325 \text{ Pa}$ la pressione atmosferica standard.⁸⁸

1.8.4 Equazione di Starling

L'equazione di Starling è una equazione formulata nel 1896 che illustra il ruolo della forza idrostatica e oncologica, le cosiddette Forze di Starling, nel movimento dei fluidi attraverso membrane capillari (figura 14).

La filtrazione attraverso la parete dei capillari dipende dalla pressione idrostatica esistente nel capillare meno la pressione idrostatica esistente nel liquido interstiziale. Ma a questa pressione idrostatica si oppone il gradiente osmotico, dovuto alla pressione oncologica



delle proteine plasmatiche, diretto verso l'interno del capillare.

Infatti la parete dei capillari, barriera tra plasma e liquido interstiziale, permette il libero passaggio dell'acqua e di piccole molecole ma non lascia passare in quantità significative le proteine plasmatiche per cui queste si trovano nel plasma in forte concentrazione; essa si comporta come una membrana impermeabile alle proteine plasmatiche che esercitano una pressione osmotica, chiamata pressione oncologica, pari a circa 25 mmHg.

La filtrazione attraverso la membrana dei capillari è determinata dalla pressione idrostatica cui si oppone la pressione osmotica. Pertanto a livello della estremità arteriosa del capillare dove la pressione idrostatica supera la pressione oncotica, il liquido passa dai capillari negli spazi interstiziali. All'estremità venosa del capillare invece, dove la pressione oncotica supera la pressione idrostatica, il liquido rientra nei capillari.

La seguente formula esprime l'equazione di Starling:

$$J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i])$$

dove:

$([P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i])$ è la pressione netta di filtrazione, K_f è la costante di proporzionalità e J_v il movimento fluido netto tra compartimenti.

Convenzionalmente la forza uscente è definita positiva quella entrante negativa. La soluzione della equazione è conosciuta come la filtrazione netta o movimento fluido netto (J_v). Se positiva il fluido tenderà a uscire per capillarità (filtrazione). Se negativa il fluido tenderà ad entrare per capillarità (assorbimento). Questa equazione ha un numero rilevante di implicazioni fisiologiche, specialmente quando i processi patologici alterano significativamente una o più delle variabili. Secondo l'equazione di Starling, il movimento dei fluidi dipende da sei variabili:

- I. Pressione idrostatica di capillarità (P_c)
- II. Pressione idrostatica interstiziale (P_i)
- III. Pressione oncotica di capillarità (π_c)
- IV. Pressione interstiziale oncotica (π_i)
- V. Coefficiente di filtrazione (K_f)
- VI. Coefficiente di riflessione (σ)

Le pressioni vengono misurate in millimetri di mercurio (mmHg), e i coefficienti di filtrazione in millilitri per minuto per millimetro di mercurio ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$).

Essenzialmente l'equazione esprime che la filtrazione netta (J_v) è proporzionale alla forza risultante netta. Le prime quattro variabili nella lista precedente sono le forze che contribuiscono alla determinazione della forza risultante netta. Mentre il Coefficiente di filtrazione è la costante di proporzionalità. Un alto valore indica una capillarità all'acqua molto alta ed è il prodotto tra l'area superficiale di capillarità e la conduttanza idraulica di capillarità. Infine il Coefficiente di riflessione viene spesso visto come un fattore correttivo e può avere un valore compreso fra 0 e 1.⁸⁸

1.8.5 Pressione trasmurale in soggetti ipomobili

La pressione trasmurale è la differenza di pressione tra l'interno e l'esterno di un organo cavo, per esempio quella che si può misurare nei vasi sanguinei. I vasi subiscono la pressione esterna collassandosi o distendendosi. Questa forza fisica regola la rigidità dei vasi.^{59,60}

Il primo dato è che in un tubo rigido la pressione che vige all'esterno è irrilevante, mentre in un tubo non rigido il calibro è condizionato dalla differenza tra la pressione interna e quella esterna, differenza che prende il nome di pressione trasmurale. Se la pressione trasmurale aumenta, il vaso tende a dilatarsi mentre se è la pressione esterna ad aumentare il vaso tende a collassare fino a chiudersi. Un altro fattore importante che influenza il calibro del vaso è il tessuto muscolare liscio che quando viene attivato riduce il calibro del vaso. Questo significa che è necessario mantenerci all'interno una pressione minima per far sì che questo rimanga pervio: questa pressione minima prende il nome di pressione critica di chiusura. Una volta superato il valore della pressione critica di chiusura si può avere flusso perché il vaso è pervio e questo flusso aumenta con l'aumentare del gradiente pressorio. Di conseguenza, se la pressione diventa inferiore alla pressione critica di chiusura il vaso si chiude e il flusso si arresta immediatamente.^{59,60,62}

Detto questo, diventa importante avere un equilibrio della pressione trasmurale nei nostri vasi venosi e linfatici per ottenere un corretto ritorno vascolare.

I vasi venosi sono dotati di muscolatura e la contrazione di questa può variare il calibro del vaso: variazioni della resistenza venosa possono dipendere dunque dal tono di contrazione della muscolatura delle vene. La muscolatura dei vasi è quasi esclusivamente controllata dal simpatico che, quando attivo, diminuisce la capacità a livello venulare favorendo il ritorno venoso.^{62,89}

L'atrio destro è il termine del circolo venoso e la pressione al suo interno è l'elemento che accoppia il ritorno venoso con la funzione di pompa. Se il ritorno venoso aumenta la pressione nell'atrio sale e questo valore segue anche l'andamento della funzione di pompa. Maggiore è la capacità di pompa del ventricolo e minore sarà la pressione in atrio destro: un cuore che lavora in maniera insufficiente d'altra parte non riuscirà a smaltire tutto il sangue in arrivo e si assisterà ad un aumento della pressione nell'atrio destro.^{59,60}

L'elemento scatenante del ritorno venoso è l'esistenza di un gradiente pressorio ΔP tra venule e atrio destro. Questo elemento, una volta definito vis a tergo, è il più importante determinante del ritorno venoso ma non è l'unico: esistono altre due tipologie di forze, definite fattori ausiliari del ritorno venoso. Il primo fattore è la vis a latere che esercitano le pareti dei vasi. Durante la contrazione muscolare molti vasi venosi rimangono schiacciati e si occludono

spremendosi: in questo scenario il sangue si sposta in una sola direzione, verso il cuore, grazie alla presenza delle valvole di flusso. Questo sistema di pompa muscolare è efficace solo se alternato a periodi di rilassamento: una contrazione mantenuta nel tempo non solo non favorisce il ritorno venoso ma lo ostacola. Il secondo fattore ausiliario è la vis a fronte legata alla capacità di aspirazione del sangue che a sua volta dipende da due meccanismi: la pompa aspirante premente della respirazione e il meccanismo del piano valvolare. La pompa della respirazione è legata alla ventilazione polmonare: quando si inspira la gabbia toracica si espande e i grandi vasi si dilatano perchè la pressione trasmurale diminuisce; l'opposto accade invece durante l'espiazione. Questo movimento alternato della gabbia toracica porta ad un aumento del ritorno venoso in inspirazione e ad una diminuzione durante l'espiazione. In espiazione però il diaframma ritorna in posizione e sprema i vasi venosi addominali favorendo il ritorno venoso al cuore.^{59,60,62,89}

Tuttavia, questo meccanismo avviene solo in condizione fisiologica. In soggetti ipomobili dove la componente della pompa muscolare viene a mancare, vi è solo un aumento della pressione trasmurale dei vasi periferici a causa del gradiente gravitazionale con il conseguente aumento del diametro dei vasi venosi e dei capillari linfatici trasformandosi in veri e propri laghi di deposito extracellulare di linfa. Essendoci un gioco muscolare deficitario, per le diverse patologie concomitanti, la pressione esterna sarà sempre sconfitta dalla pressione trasmurale.

A tale riguardo, l'utilizzo della CPI, come vedremo nel corso della lettura della tesi, potrebbe ridurre la pressione trasmurale e quindi la dilatazione dei vasi venosi e capillari linfatici esercitando una pressione esterna controllata al fine di fare ridurre, ma non collassare, il diametro dei vasi veno-linfatici e portare il sangue e linfa dal basso verso il cuore. La CPI intende sostituirsi alla contrazione muscolare periferica sopperendo la mancanza della pompa muscolare plantare e del polpaccio, nonché il nostro cuore periferico.

1.9 Ruolo, significato e attivazione endoteliale delle citochine infiammatorie

Le citochine sono mediatori polipeptidici, non antigene-specifici, che fungono da segnali di comunicazione fra le cellule del sistema immunitario e fra queste e diversi organi e tessuti; dunque citochine, fattori di crescita e ormoni polipeptidici sono un gruppo di proteine regolatorie, coinvolte nei circuiti di comunicazione extracellulare, e presentano tra loro similitudini ma anche caratteri specifici.

Infatti, alcune proprietà di carattere generale distinguono le citochine dai fattori di crescita e dagli ormoni: i fattori di crescita non emopoietici tendono a essere prodotti in modo costitutivo e i loro bersagli principali sono formati da cellule non emopoietiche; gli ormoni di crescita endocrini sono in genere prodotti da cellule specializzate o da tessuti specializzati, sono rilasciati in circolo e agiscono in siti distanti.

La produzione di citochine invece è transitoria: in genere queste proteine agiscono a breve distanza e di regola non si ritrovano in quantità importanti in circolo in condizioni normali. Allo stesso tempo però le citochine hanno un'azione pleiotropica (figura 15), nel senso che agiscono su una grande varietà di cellule e di tessuti.

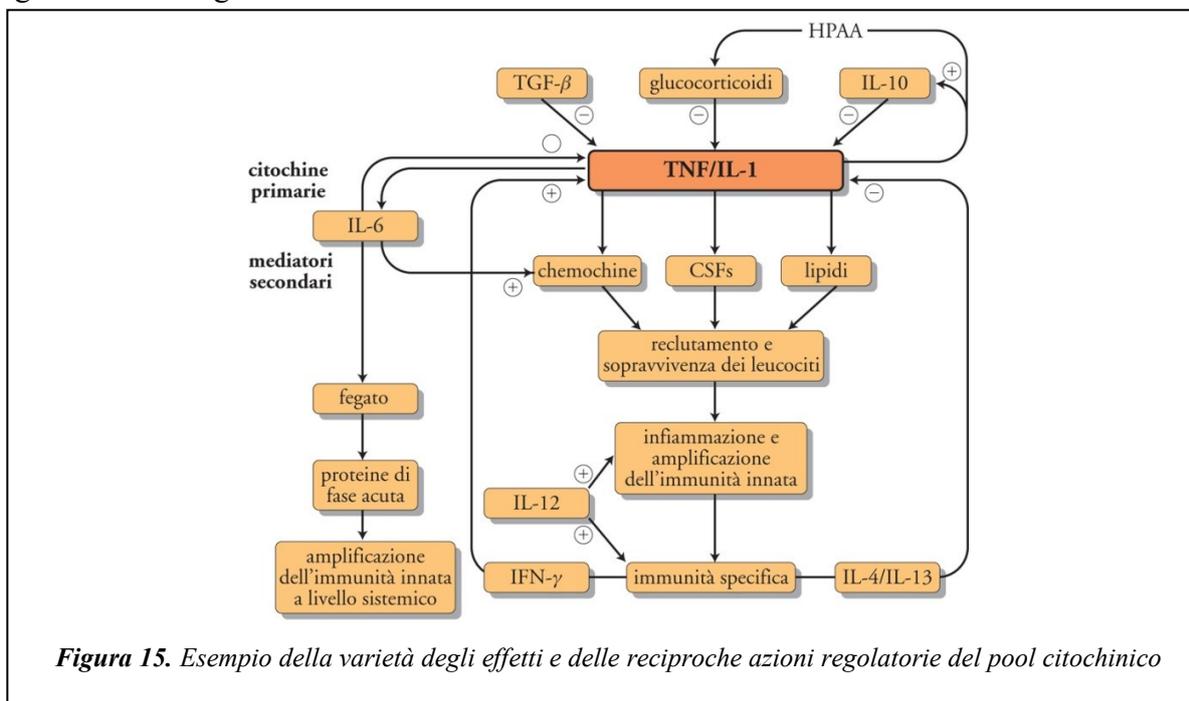


Figura 15. Esempio della varietà degli effetti e delle reciproche azioni regolatorie del pool citochinico

Le citochine possono essere classificate⁹⁰ utilizzando criteri diversi, comprendenti caratteristiche di tipo strutturale, classe di recettori riconosciuti e loro caratteristiche funzionali.

Una classificazione utile dal punto di vista operativo è quella di distinguere le citochine sulla base delle loro proprietà funzionali che comprende i seguenti gruppi:

- (a) le citochine emopoietiche (per es., i fattori di crescita dell'emopoiesi, o CSF).
- (b) le citochine infiammatorie primarie (IL-1, TNF e IL-6)
- (c) le citochine infiammatorie secondarie (le chemochine);
- (d) le citochine antinfiammatorie o immunosoppressive (IL-10 e TGF- β);
- (e) le citochine dell'immunità specifica (per es. IL-2).

In modo particolare assumono rilevanza clinica nel contesto di studio le citochine infiammatorie primarie e le chemochine *(tabella II)*.

Le prime sono caratterizzate da una grande pleiotropicità e capaci di agire su tutte le cellule e su tutti i tessuti dell'organismo.

IL-1 e TNF⁹¹ sono inequivocabilmente citochine infiammatorie primarie, nel senso che hanno la capacità di mettere in movimento l'intera cascata di mediatori caratteristici di una risposta infiammatoria: inducono la produzione di molecole adesive, chemochine, fattori di crescita e mediatori lipidici quali prostaglandine. IL-6 tende a essere in una certa misura un mediatore secondario, in quanto costituisce la molecola responsabile per risposte quali la produzione di proteine di fase acuta.⁹²

Le chemochine⁹³ invece svolgono un ruolo cruciale nel processo di reclutamento leucocitario. Questi stimoli non sono solo importanti per dirigere la migrazione dei leucociti attraverso la barriera endoteliale verso il sito infiammatorio, ma svolgono anche un ruolo cruciale nell'aumentare la loro adesività alla parete vascolare. Il termine chemochina identifica una superfamiglia di proteine dotate di attività chemiotattica. Le chemochine, costituendo una famiglia che comprende 47 molecole, sono proteine basiche di dimensioni relativamente piccole e caratterizzate dalla presenza di quattro cisteine che danno origine a due ponti disolfuro, precisamente tra la prima e la terza, e tra la seconda e la quarta.

Questo motivo strutturale determina una struttura tridimensionale cruciale per l'interazione con i recettori.

La posizione relativa delle prime due cisteine consente di identificare quattro sottofamiglie:

1. il tandem cisteinico è interrotto da un terzo amminoacido, diverso da caso a caso, per cui si parla di Cys-X-Cys (o CXC) o di chemochine α : queste sono attive sui polimorfonucleati neutrofilo e sui linfociti T e B.
2. una coppia di residui cisteinici contigui e viene identificata con il nome di Cys-Cys (o CC) o chemochine β , sono attive sui leucociti mononucleati (monociti, linfociti, cellule NK e sugli eosinofili e basofili)
3. formata da una proteina, la Linfotattina, che possiede solo due delle quattro cisteine (la seconda e la terza) e viene identificata come famiglia delle C chemochine o γ ,

4. formata da una sola proteina, la fractalina, che presenta tre amminoacidi che separano le due cisteine (CX₃C, o chemochine δ).

Le ultime due famiglie sono attive sui linfociti T e sulle cellule NK.

Le proteine appartenenti alla famiglia delle chemochine vengono attualmente identificate tramite la nuova nomenclatura che utilizza il prefisso CXCL, CCL, CL o CX₃CL e un numero progressivo.

Le chemochine sono dotate essenzialmente di azione chemiotattica, tuttavia in presenza di agenti primari dell'infiammazione, quali TNF- α o IL-1, le chemochine sono anche in grado di indurre l'attivazione di altre risposte biologiche, quali la degranulazione e la produzione di intermedi reattivi dell'ossigeno. Inoltre, le chemochine sono anche in grado di attivare la trascrizione di geni funzionalmente coinvolti nel processo di migrazione, quali recettori per chemochine, proteasi utilizzate dal leucocita per degradare la matrice extracellulare e chemochine stesse. Queste funzioni svolgono un ruolo rilevante nell'amplificare la risposta infiammatoria.

L'endotelio, è un tessuto costituito da cellule piatte di forma poligonale che riveste la superficie luminale dei vasi sanguigni ed è considerato il più grande organo autocrino-paracrino dell'organismo costituito da circa 1 miliardo e 200 milioni di cellule, infatti, è ormai noto da anni che esso non svolge semplicemente un ruolo di protezione passiva contro il contatto degli elementi del sangue con i tessuti sub-endoteliali della parete vasale, ma è anche alla base di fenomeni patologici, svolgendo un ruolo attivo nei processi biologici che garantiscono l'integrità fisiologica vasale. Esso, produce una serie notevole di sostanze che contribuiscono alla modulazione del tono dei vasi, del sistema infiammatorio, immunitario e della funzione piastrinica.⁹⁴

La normale funzione dell'endotelio dipende strettamente, quindi, non solo dalla sua integrità anatomica, ma anche dalla sua integrità funzionale (*figura 16*).

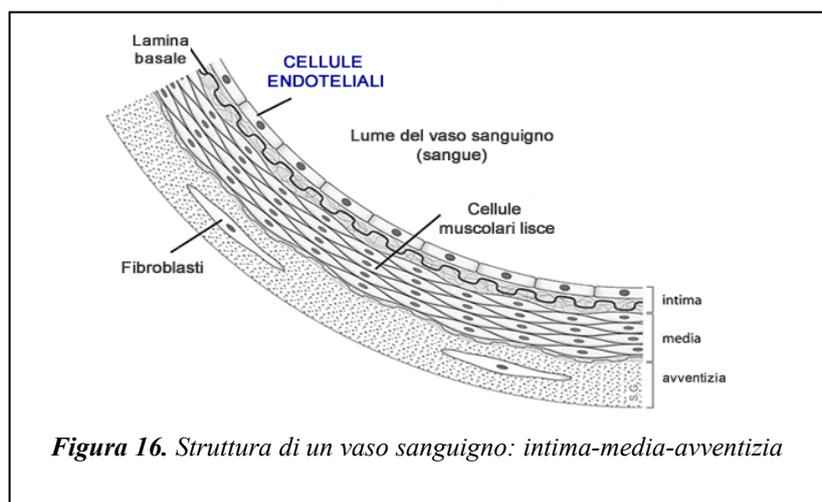


Figura 16. Struttura di un vaso sanguigno: intima-media-avventizia

Le cellule endoteliali occupano un posto di rilievo nella rigenerazione dei tessuti, rispondendo a fattori di crescita e alle citochine.⁹⁵ Tra le citochine studiate alcune hanno un ruolo pro-infiammatorio ed altre un ruolo anti-infiammatorio (*figura 17*).

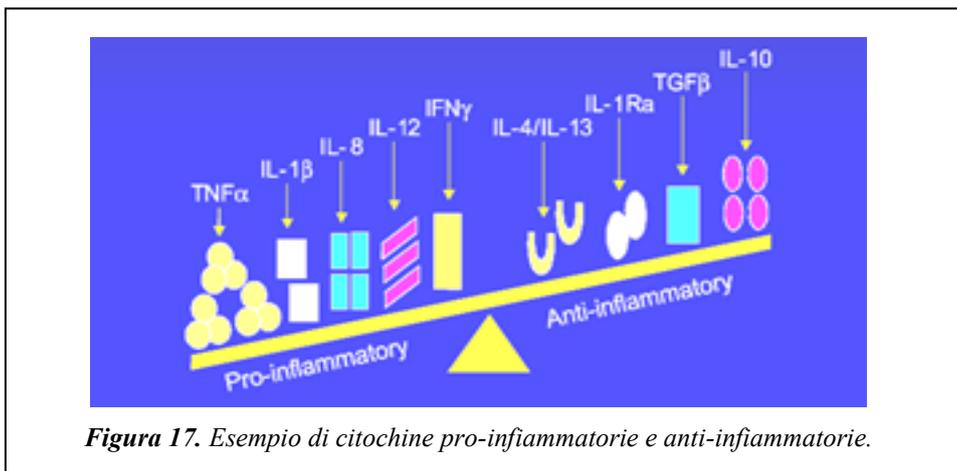


Figura 17. Esempio di citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie.

2. SCOPO DELLA TESI

L'obiettivo primario è valutare il livello di marcatori plasmatici di infiammazione endoteliale in un gruppo di soggetti con ipomobilità secondaria ed edema cronico degli arti inferiori, che nelle diverse tipologie cliniche si accomunano per un incremento della pressione trasmurale a livello dei capillari del derma. Su questi soggetti, tutti con patologia cronica determinante ipomobilità ed edema degli arti inferiori, abbiamo sperimentato un trattamento domiciliare di CPI, che riduce la pressione trasmurale. Il disegno sperimentale dello studio è stato di tipo randomizzato controllato, con un braccio di trattamento a confronto con un gruppo di controllo non trattato. Sono stati misurati i parametri clinici di misurazione degli edemi cronici e valutati in doppio cieco le modificazioni di un pool di citochine indicative di danno endoteliale. Obiettivi secondari sono valutare le variazioni cliniche e di qualità di vita indotte dal trattamento.

End point primario

Variazione della concentrazione plasmatica di un pool di citochine/chemochine/fattori di crescita infiammatori endoteliali

End point secondari

1) Variazione dei seguenti parametri clinici:

- Spessore del comparto sopra-fasciale;
- Volume della porzione distale degli arti inferiori;
- Circonferenze degli arti inferiori;
- Mobilità attiva o passiva della caviglia.

2) Variazione della qualità di vita legata allo stato di salute.

3. MATERIALI E METODI:

Lo studio si configura come spontaneo, sperimentale, randomizzato, controllato, pilota al fine di verificarne le premesse scientifiche in previsione di studi successivi (studio di fase 2).

PARTECIPANTI

Sono stati studiati 50 soggetti consecutivi, 36 donne e 14 uomini con un età media di 58.4 ± 9 anni, afferenti al Programma di Fisiopatologia Apparato Vascolare Periferico e Day Surgery dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara. La numerosità campionaria indicata deriva da una stima del numero dei pazienti potenzialmente eleggibili afferenti al suddetto Centro.

Lo studio è stato svolto dal mese di settembre 2014 a novembre 2015 (14 mesi).

Criteri di inclusione: soggetti con età compresa fra i 18 e 65 anni a mobilità ridotta a seguito di patologia cronica che presentano edema da stasi cronico (>6 mesi) clinicamente rilevabile agli arti inferiori (stadio II-III della classificazione del linfedema secondo Foldi).

Criteri di esclusione: TVP in fase acuta (< 3 mesi), sindrome da malassorbimento, cirrosi epatica, sindrome nefrosica, scompenso cardiaco (classe NYHA 3-4), malattie del connettivo, malattie reumatiche, iperaldosteronismo primario, neoplasie, soggetti in terapia continuativa con corticosteroidi, immunomodulatori e immunosoppressivi, gravidanza in atto. Controindicazioni all'uso di CPI quali dermatiti, ulcere agli arti inferiori, arteriopatia periferica di grado severo (III-IV Leriche-Fontaine).

I soggetti, dopo la verifica dei criteri di inclusione e di esclusione e la firma del consenso, sono stati randomizzati i due gruppi con rapporto 1:1: un gruppo trattamento e un gruppo controllo.

Tenuto conto delle variabili che potrebbero maggiormente influenzare la risposta dell'outcome primario al trattamento, si è proceduto ad una randomizzazione a blocchi, stratificata per età e per 2 categorie di patologia di base (malattie neurodegenerative e non neurodegenerative). La procedura di randomizzazione è stata effettuata da un ricercatore non coinvolto in nessuna fase della sperimentazione.

Al termine della randomizzazione abbiamo ottenuto 21 soggetti nel braccio controllo (14 femmine e 7 maschi età media 59.6 ± 8 anni) e 29 soggetti nel braccio trattamento (22 femmine e 7 maschi età media 57.4 ± 9 anni).

Dividendo ulteriormente la popolazione in base alle categorie di patologia, sempre al termine della randomizzazione, abbiamo ottenuto 2 gruppi di pazienti, di cui il primo composto da 16 soggetti con malattie neurodegenerative (sclerosi multipla e CCSVI), 8 maschi ed 8 femmine

sul quale è stato effettuato un sottogruppo di 6 soggetti controllo (2 femmine e 4 maschi età media 57 ± 9 anni) e di 10 soggetti ammessi al trattamento (6 femmine e 4 maschi età media 54.3 ± 8 anni).

Il secondo gruppo di pazienti erano soggetti affetti da malattie non neurodegenerative, ma da presenza di IVC, linfedema, lipoedema, flebolinfedema, erisipela, insufficienza renale di grado lieve. Questo gruppo era composto da 34 soggetti, 28 femmine e 6 maschi, sul quale è stato effettuato un sottogruppo di 15 soggetti controllo (12 femmine e 3 maschi età media 60.7 ± 7 anni) e di 19 soggetti ammessi al trattamento (16 femmine e 3 maschi età media 59.1 ± 10 anni).

METODI

Trattamento

I pazienti randomizzati al gruppo trattamento sono stati sottoposti ad un ciclo domiciliare di CPI seguendo uno schema già consolidato nella pratica clinica per la profilassi del TEV nei soggetti allettati⁹⁶⁻⁹⁸ e per la riduzione dei laghi linfatici in soggetti con linfedema.⁹⁹⁻¹⁰¹ Tale schema consiste nell'applicazione dell'apparecchio a CPI due volte al giorno, ciascuna seduta della durata di 50 minuti, con un settaggio di 50/60 mmHg di pressione, per 30 giorni consecutivi.^{102,103} Trenta giorni è il tempo minimo nel quale si prevede possano indursi gli effetti clinici e biologici.¹⁰⁴

L'apparecchiatura che è stata utilizzata è Lymphopress 4 legs 2 (IACER Srl S.U. Martellago, Venezia, Italia), con marchio CE per l'utilizzo sia in ambulatorio che a domicilio. Lo strumento è stato utilizzato in conformità agli usi previsti dalla pratica clinica e dalle indicazioni della ditta produttrice (*figura 18*).

Al baseline ogni soggetto del gruppo trattamento è stato istruito sull'uso dell'apparecchiatura. I pazienti

venivano contattati telefonicamente, periodicamente nell'arco del mese previsto di trattamento, per verificare l'effettuazione della terapia, eventuali problemi insorti, e il corretto uso dell'apparecchio.



Figura 18. CPI Lymphopress 4 leg 2

Misure di outcome

Tutte le misure di outcome sono state eseguite al baseline prima della consegna dell'apparecchio e dopo 30 giorni. Il ricercatore che ha effettuato le valutazioni dell'outcome primario era in cieco.

Outcome con biomarcatori

Marcatori plasmatici infiammatori

La misurazione della concentrazione di un pool di citochine/chemochine/fattori di crescita infiammatori endoteliali è stata eseguita su un campione di plasma ottenuto mediante un prelievo ematico di 2,7 ml effettuato al braccio del paziente.

Outcome clinico

Stasi veno-linfatica

Lo spessore sopra-fasciale (espresso in mm) è stato valutato in maniera non invasiva mediante ecografia dei tessuti molli ad altissima risoluzione con sonde lineari tra i 7,5-13 MHz (esaote myLab 70 XV). Le misurazioni sono state effettuate in punti fissi con reperi anatomici che permettano di misurare sempre la stessa regione degli arti inferiori. Le stesse sonde negli stessi punti permettono, nella regione scannerizzata, di misurare lo spessore cute-fascia, zona anatomica dove si sviluppano i laghi linfatici nonché la dilatazione dei collettori linfatici. I punti di reperi analizzati sono: giunzione safeno-femorale; 5 cm sotto la giunzione safeno-femorale; metà coscia; terzo inferiore di coscia; terzo superiore di gamba; metà gamba; zona perimalleolare; dorso del piede.

Circonferenze degli arti inferiori

Le circonferenze (espresse in cm) sono misurate con nastro metrico in vari punti dell'arto inferiore. I punti di misurazione della circonferenza sull'arto inferiore sono stati standardizzati secondo la classificazione riportata nelle linee guida internazionali³⁷, seguenti zone anatomiche:

- B circonferenza minima della caviglia;
- B1 circonferenza alla quale il tendine di Achille incontra l'apice inferiore dei muscoli gemelli (circa 10-15 cm prossimalmente dal malleolo mediale);
- C circonferenza massima del polpaccio;

- D subito sotto la tuberosità tibiale;
- F alla metà della coscia, tra il punto mediano della piega inguinale e la tuberosità tibiale;
- G circonferenza massima della coscia, circa 5 cm al di sotto della piega inguinale

Mobilità della caviglia

La mobilità attiva o passiva della caviglia (espressa in gradi) è stata misurata con un goniometro lineare (flessione dorsale, flessione plantare).

Volumi della porzione distale degli arti inferiori

La valutazione non invasiva dei volumi della porzione distale degli arti inferiori è stata effettuata mediante un pletismografo ad acqua. Il pletismografo ad acqua è uno strumento metallico in acciaio lavabile e disinfettabile a forma di stivale in grado di contenere la totalità del piede, della caviglia e di 2/3 del polpaccio. La parte anteriore del pletismografo è dotata di uno sfiatatoio con un piccolo recipiente annesso. Lo strumento viene riempito di una quantità nota di acqua. Il volume di acqua espresso in millilitri che si riversa nel recipiente annesso dopo l'introduzione del piede e gamba nel recipiente metallico, è il parametro considerato indicativo della misura del volume dell'arto. La procedura verrà ripetuta 3 volte per ogni singolo arto. La media delle 3 misurazioni per ogni singolo arto costituirà la misura di outcome considerata.

Qualità della vita

La Quality of Life (QoL) è stata misurata mediante i punteggi dei diversi domini del Questionario SF-36.

Le tabelle sintetizzano quantitativamente i risultati per ciascuna delle 8 scale del questionario. I primi tre valori riflettono la sua salute fisica (AF: Attività Fisica, RF: limitazioni delle attività specifiche del suo Ruolo dovute a problemi Fisici, DF: Dolore Fisico), i due valori intermedi riflettono la salute in generale (SG: Salute in Generale, VT: Vitalità), gli ultimi 3 valori misurano aspetti della Salute psicologico-emotiva (AS: limitazioni nella attività di tipo sociale, RE: limitazioni delle attività specifiche del suo ruolo dovute a problemi Emotivi, SM: Salute Mentale).

4. ANALISI STATISTICA

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard. La distribuzione normale dei dati è stata verificata attraverso il test di Kolmogorov-Smirnov. Il confronto fra i parametri di outcome misurati ad inizio e fine studio è stato effettuato mediante il t-test di Student per dati appaiati o non appaiati, ove appropriati. Per l'analisi dell'associazione tra i due bracci di randomizzazione è stato utilizzato il test Chi-square espresso in OR e 95% CI.

E' stata inoltre effettuata una sub-analisi considerando le due tipologie cliniche di soggetti arruolati nello studio (sottogruppo con malattia neurodegenerativa e sottogruppo con malattia non neurodegenerativa) applicando il medesimo approccio statistico di confronto. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0.05$. I dati sono stati analizzati con il programma "Graph pad INSTAT" per Windows/Macintosh.

5. RISULTATI

Nella disamina dei risultati divideremo lo studio in:

A) Outcome clinico

B) Outcome con biomarcatori

A) Outcome clinico

L'outcome clinico si compone di 5 misure ripetute nei 2 arti inferiori in più punti, come descritto nei metodi. Esse sono:

1. Spessore cute-fascia in 8 aree per ognuno degli arti inferiori per un totale di 800 misure alla baseline e 800 misure raccolte a un mese nei 2 bracci di randomizzazione.
2. Circonferenza in 6 aree per ognuno degli arti inferiori per un totale di 600 misure alla baseline e 600 misure raccolte a un mese nei due bracci di randomizzazione.
3. ROM tibio-tarsica in 2 movimenti dell'articolazione per ognuno degli arti inferiori per un totale di 200 misure alla baseline e 200 misure raccolte a un mese nei 2 bracci di randomizzazione.
4. Pletismografia ad acqua una rilevazione per ognuno degli arti inferiori per un totale di 100 misure alla baseline e 100 misure raccolte a un mese nei 2 bracci di randomizzazione.
5. Questionario SF-36 in 8 scale di valutazione per ogni singolo soggetto per un totale di 400 valutazioni alla baseline e 400 valutazioni raccolte a un mese nei due bracci di randomizzazione.

Abbiamo pertanto analizzato 4200 misure di outcome clinico nella nostra popolazione di pazienti.

I due bracci dello studio, controllo e trattamento, erano omogenei per la proporzione delle due classi d'analisi, ipomobilità da paresi-paralisi muscolare in assenza di malattia valvolare e ipomobilità da cause diverse (copatologie) in IVC e/o ILC, età e sesso.

Ora procediamo con la disamina dei risultati per i 5 outcome clinici:

1. Spessore cute-fascia: abbiamo notato che non vi erano differenze statistiche tra il gruppo controllo ed il gruppo trattamento nella rilevazione iniziale (pre) in nessuno dei punti di repere misurati bilateralmente (*tabella III*). Differente il confronto nell'analisi a fine periodo di studio di 30 giorni tra i due gruppi (post). In questo caso è stata trovata una riduzione altamente significatività ($p < 0.0001$) dello spessore cute-fascia bilateralmente in tutti i punti di rilevazione, con una predominanza di

significatività statistica nei settori inerenti alla gamba (*tabella IV*), zona nella quale l'edema da ipomobilità è maggiormente rappresentato.

2. Circonferenza: come per la prima misurazione di outcome clinico, non sono state rilevate differenze statistiche tra i soggetti del braccio controllo ed i soggetti del braccio trattamento con CPI in nessun punto di reperi bilaterale alla baseline (*tabella V*). Analizzando i due gruppi nel post abbiamo rilevato una diminuzione statisticamente significativa ($p < 0.001$) della circonferenza bilateralmente nei punti della gamba B, B1 e C. I punti F e G, inerenti alla porzione di coscia, mostrano solamente un trend di riduzione di circonferenza al termine dei 30 gg di utilizzo di CPI (*tabella VI*).
3. ROM dell'articolazione tibio-tarsica: terza misurazione di outcome clinico, nel confronto tra i due gruppi, sia nella fase pre che post, non ha evidenziato differenze significative tra la popolazione controllo e trattamento in entrambi i movimenti di flessione dorsale e flessione plantare sui rispettivi arti inferiori (*tabella VII a e VII b*). Questo risultato era atteso specialmente nella popolazione con ipomobilità da paresi-paralisi muscolare in assenza di malattia valvolare. Abbiamo allora confrontato, non solo la variazione fra il braccio di controllo ed il braccio di trattamento, dimostratisi non significativa, ma anche quella fra i valori pre e i valori post nei singoli bracci di studio (*tabella VIII a e VIII b*). Questo secondo rilievo si è invece dimostrato significativamente migliorato solamente nel gruppo dei pazienti trattati, ove la possibilità di miglioramento risulta per questa ragione altamente significativa (OR 95% CI: 79.9, 4.3-1456; $p < 0.0001$), (*grafico 1*).
4. Pletismografia ad acqua: quarta misurazione di outcome clinico, ha rilevato un analogo risultato dell'outcome precedente nel confronto dei due bracci di randomizzazione nelle diverse fasi dello studio (pre e post) (*tabella IX a e IX b*). Abbiamo proceduto all'analisi statistica per ogni singolo braccio. Per quanto riguarda il braccio controllo (*tabella X a*), al termine del periodo di 30 giorni abbiamo misurato un aumento altamente significativo del volume della gamba di 126.9 ml ($p < 0.0001$) a destra e di 107.6 ml ($p < 0.0001$) a sinistra. Diversamente per il gruppo trattamento dove tramite l'utilizzo di CPI per 30 giorno è stata trovata una riduzione di volume altamente significativa -196.7 ($p < 0.0001$) e -195.5 ($p < 0.0001$) rispettivamente a destra e sinistra (*tabella X b*). Questo secondo rilievo si è invece dimostrato significativamente peggiorato nel braccio controllo e migliorato nel gruppo dei pazienti trattati, ove la possibilità di miglioramento risulta per questa ragione altamente significativa (OR

95% CI: 1053, 19.6-56459; $p < 0.0001$), (grafico 2).

5. Questionario SF-36: la quinta ed ultima misurazione di outcome clinico era inerente alla qualità della vita. La *tabella XI* ci illustra come nel confronto pre e post del gruppo controllo, non vi siano differenze statistiche nelle 8 specifiche scale del questionario sf-36. Il gruppo trattamento invece ha evidenziato un miglioramento significativo su 4 scale del medesimo questionario. È stato misurato un aumento dell'attività fisica (AF) $p=0.05$, della salute in generale (SG) $p=0.004$, della vitalità (VT) $p=0.02$ e della salute mentale (SM) $p=0.01$. Le altre 4 scale non hanno dato variazioni significative se non un trend di miglioramento nel dolore fisico (DF) $p=0.06$ (*tabella XII*).

B) Outcome con biomarcatori

Per quanto attiene le misure laboratoristiche un difetto dell'array di analisi ci impedisce in questo momento di darvi i risultati, che verranno presentati al momento della presentazione formale della tesi di dottorato.

Outcome clinici nelle due sottopopolazioni in studio

Sottogruppo malattie neurodegenerative, braccio controllo

Spessore cute-fascia: al termine dello studio è stato misurato un incremento significativo dello spessore in oggetto in tutti i punti di reperi analizzati in entrambi i lati (*grafico 3*). Arto inferiore destro: GSF: $3.6\pm 0.5\text{mm}$ ($p=0.03$); 5cm dalla GSF: $3.5\pm 0.5\text{mm}$ ($p=0.004$); $\frac{1}{2}$ coscia: $2.9\pm 0.3\text{mm}$ ($p=0.004$); III° inferiore di coscia: $3.6\pm 0.6\text{mm}$ ($p=0.04$); III° superiore di gamba: $2.3\pm 0.6\text{mm}$ ($p=0.01$); $\frac{1}{2}$ gamba: $3\pm 0.5\text{mm}$ ($p=0.0007$); perimalleolare: $4.2\pm 0.8\text{mm}$ ($p=0.003$) e dorso del piede: $3.2\pm 0.6\text{mm}$ ($p=0.004$). Medesimo andamento è stato riscontrato nell'arto inferiore sinistro: GSF: $3.3\pm 0.4\text{mm}$ ($p=0.002$); 5cm dalla GSF: $3.4\pm 0.4\text{mm}$ ($p=0.005$); $\frac{1}{2}$ coscia: $2.2\pm 0.3\text{mm}$ ($p=0.003$); III° inferiore di coscia: $3.2\pm 1\text{mm}$ ($p=0.01$); III° superiore di gamba: $2.9\pm 0.8\text{mm}$ ($p=0.0009$); $\frac{1}{2}$ gamba: $3.3\pm 0.5\text{mm}$ ($p=0.001$); perimalleolare: $5.7\pm 3\text{mm}$ ($p=0.009$) e dorso del piede: $4.5\pm 0.5\text{mm}$ ($p=0.008$).

Circonferenza arti inferiori: anche questa misura al termine dei 30 giorni è risultata significativamente aumentata bilateralmente in tutti i punti di reperi considerati (*grafico 4*). Più precisamente nell'arto inferiore destro: B: $2\pm 0.1\text{cm}$ ($p=0.01$), B1: $1.2\pm 0.1\text{cm}$ ($p=0.0004$); C: $1.5\pm 0.7\text{cm}$ ($p=0.004$); D: $1.5\pm 1\text{cm}$ ($p=0.04$); F: $1.2\pm 0.3\text{cm}$ ($p=0.008$); G: $1\pm 0.2\text{cm}$ ($p=0.0009$). Mentre all'arto inferiore di sinistra: B: $1.5\pm 0.1\text{cm}$ ($p=0.007$), B1: $1.4\pm 0.1\text{cm}$ ($p=0.02$); C: $0.7\pm 0.1\text{cm}$ ($p=0.003$); D: $1.2\pm 0.5\text{cm}$ ($p=0.01$); F: $1.2\pm 0.1\text{cm}$ ($p=0.003$); G: $0.9\pm 0.2\text{cm}$ ($p=0.0009$).

Relativamente alla *ROM tibio-tarsica* non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa a fine studio rispetto ai valori di baseline (*grafico 5*).

In questo gruppo di pazienti non è stato possibile effettuare la valutazione volumetrica tramite la pletismografia ad acqua a causa della ridotta mobilità articolare di ginocchio e caviglia.

Non sono state rilevate modificazioni significative delle *8 scale del questionario SF-36* nel periodo in studio (*tabella XIII*).

Sottogruppo malattie neurodegenerative, braccio trattamento.

Spessore cute-fascia: al termine dello studio vi è stata una riduzione significativa dello spessore in oggetto in tutti i punti di reperi analizzati in entrambi i lati (*grafico 6*). Arto inferiore destro: GSF: $-1.6\pm 0.4\text{mm}$ ($p<0.0001$); 5cm dalla GSF: $-2.5\pm 0.5\text{mm}$ ($p=0.003$); $\frac{1}{2}$ coscia $-2.4\pm 0.1\text{mm}$ ($p=0.003$); III° inferiore di coscia: $-1.7\pm 0.2\text{mm}$ ($p=0.002$); III° superiore di gamba: $-3.1\pm 0.4\text{mm}$ ($p<0.0001$); $\frac{1}{2}$ gamba: $-4.3\pm 0.9\text{mm}$ ($p=0.0009$); perimalleolare: $-4.4\pm 1.3\text{mm}$ ($p=0.0002$) e dorso del piede: $-4.4\pm 2.5\text{mm}$ ($p=0.0008$). Medesima situazione è

stata riscontrata nell'arto inferiore sinistro: GSF: $-1.6 \pm 0.1 \text{mm}$ ($p=0.005$); 5cm dalla GSF: $-3 \pm 0.1 \text{mm}$ ($p=0.004$); $\frac{1}{2}$ coscia: $-1.7 \pm 0.1 \text{mm}$ ($p=0.0001$); III° inferiore di coscia: $-2.3 \pm 0.2 \text{mm}$ ($p<0.0001$); III° superiore di gamba: $-2.7 \pm 0.3 \text{mm}$ ($p<0.0001$); $\frac{1}{2}$ gamba: $-2.1 \pm 0.5 \text{mm}$ ($p<0.0001$); perimalleolare: $-4.7 \pm 0.1 \text{mm}$ ($p<0.0001$) e dorso del piede: $-6.1 \pm 3 \text{mm}$ ($p=0.001$).

Circonferenza arti inferiori: anche in questo caso vi è stata una diminuzione significativa bilateralmente in tutti punti di reperi considerati (*grafico 7*). Più precisamente nell'arto inferiore destro: B: $-2.2 \pm 1 \text{cm}$ ($p=0.003$), B1: $-1.2 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p<0.0001$); C: $-1.1 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p<0.0001$); D: $-1 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p=0.0001$); F: $-1.1 \pm 0.4 \text{cm}$ ($p<0.0001$); G: $-0.9 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p<0.0001$). Mentre all'arto inferiore di sinistra: B: $-2.1 \pm 0.4 \text{cm}$ ($p=0.003$), B1: $-1.5 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p=0.001$); C: $-0.9 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p<0.0001$); D: $-0.8 \pm 0.2 \text{cm}$ ($p<0.0001$); F: $-0.8 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p<0.0001$); G: $-1.1 \pm 0.3 \text{cm}$ ($p<0.0001$).

Anche per questo sottogruppo le variazioni a fine studio rispetto al baseline di *ROM tibio-tarsica* e delle *8 scale del questionario SF-36* non sono risultate statisticamente significative (*grafico 8 e tabella XIV*).

Come per il sottogruppo di controllo, la valutazione volumetrica tramite la pletismografia ad acqua non è stata possibile a causa della ridotta mobilità articolare di ginocchio e caviglia.

Sottogruppo malattie NON neurodegenerative, braccio controllo.

Spessore cute-fascia: vi è stato un incremento statisticamente significativo dello spessore in oggetto nella maggior parte dei punti di reperi analizzati in entrambi i lati (*grafico 9*). Arto inferiore destro: GSF: $3 \pm 0.4 \text{mm}$ ($p=0.0003$); 5cm dalla GSF: $1.8 \pm 0.2 \text{mm}$ ($p=0.0003$); $\frac{1}{2}$ coscia: $4.2 \pm 1.2 \text{mm}$ ($p<0.0001$); III° inferiore di coscia: $2 \pm 0.1 \text{mm}$ ($p<0.0001$); III° superiore di gamba: $2.8 \pm 0.1 \text{mm}$ ($p<0.0001$); $\frac{1}{2}$ gamba: $2.3 \pm 0.5 \text{mm}$ ($p=0.0005$); perimalleolare: $5 \pm 0.6 \text{mm}$ ($p<0.0001$) e dorso del piede: $3.3 \pm 0.7 \text{mm}$ ($p<0.0001$).

Medesimo quadro è stato riscontrato nell'arto inferiore sinistro: GSF: $1.7 \pm 1 \text{mm}$ ($p=ns$); 5cm dalla GSF: $2.4 \pm 0.8 \text{mm}$ ($p<0.0001$); $\frac{1}{2}$ coscia: $3.3 \pm 0.5 \text{mm}$ ($p<0.0001$); III° inferiore di coscia: $3 \pm 1.2 \text{mm}$ ($p=0.005$); III° superiore di gamba: $4.7 \pm 1.8 \text{mm}$ ($p=0.0002$); $\frac{1}{2}$ gamba: $3.1 \pm 0.8 \text{mm}$ ($p<0.0001$); perimalleolare: $4.6 \pm 0.7 \text{mm}$ ($p=0.0002$) e dorso del piede: $4.53 \pm 3 \text{mm}$ ($p<0.0001$).

Circonferenza arti inferiori: anche in questo caso vi è stato un aumento statisticamente significativo della circonferenza bilateralmente in tutti i punti di reperi misurati al termine dei 30 giorni (*grafico 10*). Più precisamente nell'arto inferiore destro: B: $1 \pm 0.2 \text{cm}$ ($p<0.0001$), B1: $1 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p<0.0001$); C: $0.8 \pm 0.2 \text{cm}$ ($p<0.0001$); D: $1 \pm 0.1 \text{cm}$ ($p<0.0001$); F: $1.1 \pm 0.4 \text{cm}$ ($p<0.0001$); G: $1.1 \pm 0.3 \text{cm}$ ($p<0.0001$). Mentre all'arto inferiore di sinistra, B: $1.1 \pm 0.1 \text{cm}$

($p < 0.0001$), B1: $1.1 \pm 0.3 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$); C: $1 \pm 0.3 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$); D: $0.9 \pm 0.1 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$); F: $1 \pm 0.2 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$); G: $1.1 \pm 0.3 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$).

Le misure di ROM tibio-tarsica sono risultate sovrapponibili a fine studio rispetto al baseline ad eccezione di una lieve riduzione rilevata nella flessione plantare bilateralmente (grafico 11).

In questa sottopopolazione è stato possibile effettuare la volumetria ad acqua. È stato rilevato un aumento altamente significativo del volume degli arti inferiori bilateralmente a fine studio, in particolare, a destra di $126.9 \pm 22 \text{ ml}$ ($p < 0.0001$) e a sinistra di $107.7 \pm 20 \text{ ml}$ ($p < 0.0001$) (grafico 12).

Non si è riscontrata alcuna variazione statisticamente significativa delle 8 scale del questionario SF-36 al termine dei 30 giorni di studio (tabella XV).

Sottogruppo malattie NON neurodegenerative, braccio trattamento.

Spessore cute-fascia: vi è stata una diminuzione statisticamente significativa dello spessore in oggetto nei punti di reperi analizzati in entrambi i lati (grafico 13). Arto inferiore destro: GSF: $-4 \pm 0.7 \text{ mm}$ ($p < 0.0001$); 5cm dalla GSF: $-3 \pm 1 \text{ mm}$ ($p = 0.003$); $\frac{1}{2}$ coscia: $-3.5 \pm 2 \text{ mm}$ ($p = 0.0009$); III° inferiore di coscia: $-4.6 \pm 2.4 \text{ mm}$ ($p = 0.002$); III° superiore di gamba: $-4.5 \pm 2.2 \text{ mm}$ ($p = 0.002$); $\frac{1}{2}$ gamba: $-3.9 \pm 2 \text{ mm}$ ($p = 0.0002$); perimalleolare: $-5.1 \pm 1.7 \text{ mm}$ ($p < 0.0001$) e dorso del piede: $-3.5 \pm 2.2 \text{ mm}$ ($p = 0.0009$).

Medesima situazione è stata riscontrata nell'arto inferiore sinistro: GSF: $-2.6 \pm 1 \text{ mm}$ ($p = 0.0005$); 5cm dalla GSF: $-2.3 \pm 1.3 \text{ mm}$ ($p < 0.0001$); $\frac{1}{2}$ coscia: $-3.7 \pm 1.9 \text{ mm}$ ($p = 0.0001$); III° inferiore di coscia: $-4.5 \pm 3.4 \text{ mm}$ ($p = 0.01$); III° superiore di gamba: $-4.4 \pm 3.47 \text{ mm}$ ($p = 0.001$); $\frac{1}{2}$ gamba: $-4.3 \pm 1.8 \text{ mm}$ ($p = 0.001$); perimalleolare: $-4.6 \pm 0.8 \text{ mm}$ ($p < 0.0001$) e dorso del piede: $-3.3 \pm 1.1 \text{ mm}$ ($p < 0.0001$).

Circonferenza: similmente, è stata rilevata una diminuzione statisticamente significativa bilateralmente in tutti punti di reperi (grafico 14). Più precisamente nell'arto inferiore destro: B: $-1.6 \pm 0.3 \text{ cm}$ ($p = 0.0001$), B1: $-2 \pm 0.5 \text{ cm}$ ($p = 0.0002$); C: $-1.7 \pm 0.3 \text{ cm}$ ($p = 0.001$); D: $-1 \pm 0.1 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$); F: $-1.1 \pm 0.1 \text{ cm}$ ($p = 0.0001$); G: $-1 \pm 0.1 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$). Mentre all'arto inferiore di sinistra, B: $-1.7 \pm 0.4 \text{ cm}$ ($p = 0.0003$), B1: $-2.1.1 \pm 0.3 \text{ cm}$ ($p = 0.0001$); C: $-1.6 \pm 0.3 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$); D: $-1.2 \pm 0.2 \text{ cm}$ ($p = 0.0002$); F: $-1.3 \pm 0.2 \text{ cm}$ ($p = 0.0001$); G: $-1.1 \pm 0.1 \text{ cm}$ ($p < 0.0001$).

La ROM dell'articolazione tibio-tarsica è risultata significativamente aumentata in quasi tutte le escursioni articolari (grafico 15). A destra è stato rilevato un aumento della flessione dorsale di 3.2 ± 1.9 gradi ($p = 0.01$) e della flessione plantare di 1.8 ± 0.4 gradi ($p = ns$), mentre a

sinistra un aumento della flessione dorsale di 3.4 ± 1.8 gradi ($p=0.0007$) e della flessione plantare di 3.4 ± 1.1 gradi ($p=0.0007$).

Per quanto riguarda la *volumetria ad acqua*, la cui valutazione è stata possibile anche in questa sottopopolazione, si è rilevata una riduzione altamente significativa del volume degli arti inferiori bilateralmente dopo il trattamento ed in particolare a destra pari a 181 ± 34 ml ($p < 0.0001$) e a sinistra di 182.7 ± 15 ml ($p < 0.0001$) (*grafico 16*).

In questo sottogruppo si è riscontrata una variazione significativa della maggior parte delle scale del *questionario SF-36*. In particolare, al termine del ciclo di trattamento con CPI si è rilevata una minor percezione del dolore e una migliore capacità fisica (DF: $p=0.0007$; AF: $p=0.0001$, RF: $p=0.01$). Analogo risultato è stato ottenuto nelle due scale inerenti la salute in generale e la vitalità (SG: $p=0.01$, VT: $p=0.0001$) (*tabella XVI*).

6. DISCUSSIONE

Molti pazienti affetti per cause diverse da sindrome da ipomobilità maturano giorno dopo giorno edemi ingravescenti degli arti inferiori, ed in fondo una forma di infiammazione cronica dei tegumenti che va ad aggiungersi alla flogosi cronica e degenerazione che in genere contraddistingue il quadro clinico principale.^{32,41-44} Proprio perchè questa forma di disabilità si discosta dal quadro principale, molto spesso c'è disattenzione ed oggettiva difficoltà di trattarlo. Non esistono infatti farmaci in grado di opporsi all'aumento della pressione transmurale a livello del microcircolo poiché essa è strettamente legata al carico idrostatico gravitazionale.^{62,89} In una systematic review viene indicato il possibile utilizzo di diuretici,¹⁰⁵ da cui noi dissentiamo completamente poiché tolgono liquido dal circolo ma non dal tessuto, che comunque rimane con un carico oncotico e proteico inalterato. L'incremento di pressione esterna indicherebbe l'uso di una calza elastica, che è stata proposta e sperimentata in alcuni studi indirizzati al trattamento dell'edema da sindrome da immobilità.^{44,106} La calza in un setting pratico è difficile da posizionare per individui disabili, poiché implica la possibilità di piegarsi e di una forza manuale idonea ad allargare il dispositivo compressivo per poterla indossare; la manovra è difficoltosa anche qualora i pazienti ipomobili siano assistiti.^{40,74,75} In uno studio giapponese addirittura si arriva a proporre di utilizzare una calza elastica di taglia superiore per facilitare il posizionamento.⁴⁴ Inutile dire che questo suggerimento va drammaticamente a scapito dell'efficacia poiché i mmHg erogati a scopo terapeutico sono strettamente dipendenti dalla legge di Laplace. Una ulteriore possibilità terapeutica sarebbe la CPI, di cui è nota in termini aneddotici e di transazione di risultati, una possibile efficacia.^{40,64-66,104}

Ad esempio Ginsberg¹⁰⁷ utilizza la CPI nella SPT in un trial randomizzato che comunque non contemplava individui ipomobili. L'efficacia terapeutica era statisticamente ma non clinicamente significativa. Anche su pazienti con IVC primaria la CPI ha dimostrato efficacia in uno studio di Caprini¹⁰⁸, sempre con disegno randomizzato ma non includendo pazienti ipomobili. Il grande vantaggio della CPI è in effetti quello di essere indossato con facilità da qualunque soggetto, essendo i gambali regolabili sulla circonferenza individualizzata del paziente. Questa prerogativa li rende idonei anche se all'edema si accompagna una lesione cutanea o ulcera. In tre studi la CPI è stata utilizzata con successo nella terapia delle ulcere flebostatiche, da sola verso placebo o anche randomizzando i pazienti con un bendaggio con zinco o con una calza elastica a cui, nel braccio trattamento, veniva aggiunta la CPI.^{106,109,110}

In questo studio, per la prima volta, abbiamo indagato con un disegno randomizzato l'efficacia e la tollerabilità della CPI negli individui ipomobili esposti al gradiente gravitazionale con conseguente EFLC da stasi negli arti inferiori.

Lo studio è stato qualitativamente soddisfacente poiché non abbiamo avuto alcun paziente uscito dal trial per disinteresse o intolleranza al trattamento.

La popolazione dello studio affetta da sindrome da ipomobilità, in due concomitanti cause diffuse di disabilità motorie, rispettivamente una paresi spastica da stadi avanzati di sclerosi multipla, per altro in assenza di patologie flebo-linfatiche, oppure artrosi deformanti e/o limitanti le escursioni articolari in pazienti con contemporanea insufficienza venosa e linfatica, è stata randomizzata al trattamento con CPI o al braccio di controllo. All'analisi delle misure di outcome clinico abbiamo rilevato che lo spessore cute-fascia negli 8 punti di reperi di entrambi gli arti inferiori analizzati con USHR, sono migliorate in misura altamente significativa nel gruppo pazienti CPI rispetto al braccio di controllo (*Tabella IV*). Quindi alla fine del trattamento di 30 giorni con CPI è stata misurata una riduzione in millimetri del comparto anatomico/ecografico cute-fascia. Analogo risultato soddisfacente riguarda la circonferenza degli arti inferiori. In questo outcome clinico abbiamo rilevato un miglioramento in misura altamente significativa nel gruppo CPI rispetto al braccio non trattato (*Tabella VI*). In particolare, al termine del follow-up, c'è stata una riduzione significativa in centimetri di circonferenza nei settori B, B1, C bilateralmente nei soggetti trattati con CPI, punti di reperi della porzione di gamba più esposti, essendo distali, alla pressione gravitazionale e alla pressione transmurale. Tutti e tre questi risultati si confermano vicendevolmente, l'uno con l'altro, poiché concordano nella riduzione di volume dell'arto che lo spessore cute-fascia chiarisce essere legato alla riduzione del fluido interstiziale, e non della massa magra o del volume ematico o di altre componenti dell'arto.

Alcune misure di outcome non hanno raggiunto una significatività statistica confrontando i 2 bracci di random. Questi risultati potrebbero costituire apparentemente una limitazione dello studio e per tanto necessita di una discussione più approfondita. Per quanto attiene alla mobilità articolare, a causa dell'impossibilità neuromotoria dei pazienti con patologia concomitante neurologica, di effettuare i movimenti di flessione dorsale e flessione plantare, vi è stata una perdita di potenza che non ha permesso di misurare differenze statisticamente significative nei due bracci (*tabella VIII a*). Tuttavia, nonostante non fosse atteso un miglioramento della ROM articolare, la riduzione dell'edema ha migliorato significativamente ($p < 0.0001$) l'ampiezza del movimento del piede nel gruppo CPI, confrontando i gradi di escursione alla baseline con quelli in uscita dello studio (*tabella VIII*

b). Ovviamente lo Odds Ratio presenta dei valori di intervallo di confidenza molto ampi a causa dell'esiguità del campione confrontabile (OR 95% CI: 79.9, 4.3-1456; $p < 0.0001$). L'interpretazione di questo risultato statisticamente significativo ci deve portare ad ammettere che un edema importante nella zona tra il piede ed il malleolo è un importante contributore della riduzione della mobilità articolare, e quindi, speculativamente, a sua volta contributore della difficoltà deambulatoria. La riduzione dell'edema dovrebbe divenire cioè uno degli obiettivi riabilitativi motori, che in questo momento è completamente trascurato. Ulteriori studi dovrebbero essere indirizzati a comprendere il valore dell'edema nella ROM tibio-tarsica.

La misura pletismografica non ha potuto essere utilizzata in tutto il campione a causa della elefantiasi di molti soggetti che presentavano un volume della gamba più elevato di quello misurabile dallo strumento. La perdita di potenza non ha pertanto permesso di misurare differenze statisticamente significative circa il volume nelle due gambe (*tabelle IX a e IX b*) nei due bracci di random. Tuttavia è stato dimostrato un miglioramento significativo ($p < 0.0001$) del volume degli arti nel gruppo CPI rispetto alla baseline (*tabella X b*) che non si è verificato nel gruppo controllo (*tabella X a*), ove, all'opposto, si verificato un significativo incremento del volume dell'arto nel corso del follow-up ($p < 0.0001$) (OR 95% CI: 1053, 19.6-56459; $p < 0.0001$).

Per quello che riguarda il QoL SF-36, solamente il gruppo CPI ha mostrato un miglioramento significativo per quanto attiene alle scale AF ($p < 0.05$), SG ($p < 0.004$), VT ($p < 0.02$) e SM ($p < 0.01$). Questo risultato in pazienti che soffrono di una disabilità assolutamente più grave dell'edema degli arti inferiori ci fa comprendere come anche i sintomi dell'edema da immobilità contribuiscano in modo significativo alla percezione di SG e alla QoL in generale. Per quanto attiene alle misure laboratoristiche un difetto dell'array di analisi ci impedisce in questo momento di darvi i risultati, che verranno presentati al momento della presentazione formale della tesi di dottorato.

Questo studio randomizzato dimostra l'efficacia e la tollerabilità della CPI nel trattamento degli edemi cronici degli arti inferiori nei soggetti ipomobili, attualmente orfani di trattamenti terapeutici efficaci di questa concomitante disabilità vascolare. Essa infatti incide significativamente nella qualità della vita come dimostrato dal miglioramento nel braccio trattato di ben la metà degli item QoL.

7. TABELLE

TABELLA I: Fisiopatologia e classificazione dei principali tipi di edema

	<i>Aumento della Pressione Idrostatica</i>	<i>Riduzione della Pressione Oncotica</i>	<i>Stravasamento locale di macromolecole proteiche</i>
Scompenso cardiaco			
Sindrome nefrosica, cirrosi, malassorbimento, denutrizione			
Linfedema primitivo (agenesia delle strutture linfatiche)			
Linfedema secondario (danni fisici o iatrogeni alle strutture linfatiche, linfonodi e/o collettori)			
Insufficienza Venosa Cronica primitiva o secondaria			
Flebolinfedema			

TABELLA II: Elenco delle principali sigle delle citochine e chemochine

IL-1α	Interleukin 1, alpha
IL-1β	Interleukin 1, beta
IL-1ra	Interleukin-1 receptor antagonist
IL-2	Interleukin 2, TCGF, lymphokine
IL-3	Interleukin 3, colony-stimulating factor, MCGF; MULTI-CSF
IL-4	Interleukin 4, B cell growth factor 1
IL-5	Interleukin 5, B-cell differentiation factor I; T-cell replacing factor
IL-6	Interleukin 6, B-cell differentiation factor; B-cell stimulatory factor 2
IL-7	Interleukin-7
IL-8	Interleukin 8, CXCL8, alveolar macrophage chemotactic factor I
IL-10	Interleukin 10, T-cell growth inhibitory factor
IL-12 (p40)	Interleukin-12 subunit p40,
IL-12 (p70)	Interleukin-12 subunit p70, CLMF, NKSF
IL-13	Interleukin 13, ALRH, BHR1
IL-15	Interleukin 15
IL-17A	Interleukin 17, CTLA-8; cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 8
EGF	Epidermal growth factor
Eotaxin	C-C motif chemokine 11; eosinophil chemotactic protein
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
IFN-α2	Interferon alpha 2
IFN-γ	Interferon gamma
CXCL10	IP10, 10 kDa interferon gamma-induced protein
MCP-1	CCL2, C-C motif chemokine 2; monocyte chemoattractant protein 1
MIP-1α	CCL3, C-C motif chemokine 3; G0/G1 switch regulatory protein 19-1
PDGF	Platelet derived growth factor
MIP-1β	CCL4, C-C motif chemokine 4; CC chemokine ligand 4
RANTES	CCL5, C-C motif chemokine 5; SIS-delta
TNF-α	Tumor necrosis factor, alpha
TNF-β	Tumor necrosis factor, beta
VEGF	Vascular endothelial growth factor

TABELLA III: Confronto gruppo pre controllo e pre trattamento arti inferiori outcome spessore cute-fascia

Spessore cute/fascia (mm)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Pre Controllo		Pre Trattamento		P	Pre Controllo		Pre Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
GSF	20.9	5.9	20.3	6.4	0.97	22.8	6	20	6.1	0.39
5cm GSF	17.2	6.7	14.9	6	0.37	17.9	7	14.3	6.1	0.20
1/2 coscia	19.3	9.3	16.2	7.7	0.45	19.6	8.3	16.2	7.6	0.57
III° inf coscia	20.6	10.1	15.4	7.7	0.28	19.1	7.9	15.7	8	0.45
III° sup gamba	18.9	9	15.8	7.2	0.53	18	7.6	15	8.9	0.51
1/2 gamba	18.3	6.8	15.2	6.3	0.30	17.6	7.3	14.8	6.3	0.39
Perimalleolare	19.4	5.4	17.3	5.8	0.14	20.4	6.2	18.1	5.9	0.18
Dorso piede	14.9	8.5	12.4	6.8	0.28	14.8	8.7	13.4	6	0.34

TABELLA IV: Confronto gruppo post controllo e post trattamento arti inferiori outcome spessore cute-fascia

Spessore cute/fascia (mm)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Post Controllo		Post Trattamento		P	Post Controllo		Post Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
GSF	24.1	6.1	17.8	4.9	0.0004	24.7	5.1	19.1	5.1	0.0004
5cm GSF	19.5	6.2	12.7	5.3	0.0003	20.6	7.6	12.9	5.2	0.0003
1/2 coscia	23.1	10.4	14.3	6	0.001	22.6	8.8	15.2	6.5	0.002
III° inf coscia	23	9.8	14.1	6.5	0.0009	22.1	9	13.5	5.9	0.0006
III° sup gamba	21.6	9.3	13.4	6	0.001	22.2	9.3	12.6	5.9	0.0002
1/2 gamba	20.8	7.1	12.2	5.1	0.0001	20.7	7.7	12.3	4.9	0.0001
Perimalleolare	24.2	6.1	12.1	4.3	0.0001	25.4	7.3	13.5	5.1	0.0001
Dorso piede	18.2	9.1	8.6	4.2	0.0001	19.1	10.4	8.6	3.4	0.0002

TABELLA V: Confronto gruppo pre controllo e pre trattamento arti inferiori outcome circonferenza

Circonferenza (cm)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Pre Controllo		Pre Trattamento		P	Pre Controllo		Pre Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
B	27.4	3.7	27.5	3.9	0.67	27.8	3.8	27.7	3.7	0.56
B1	31.7	4.9	29.8	4.7	0.33	31.5	4.2	30.3	4.5	0.51
C	41.7	5.3	38.9	5.3	0.23	41.7	5.5	39.1	5.6	0.29
D	40.3	4.9	38.3	5	0.28	40.6	5.1	38.4	5.1	0.24
F	54.8	9.2	51.5	7.7	0.43	55.8	8.9	52.3	7.4	0.41
G	65.3	8.1	61.5	8.5	0.34	65.4	8.2	61.1	8.6	0.31

TABELLA VI: Confronto gruppo post controllo e post trattamento arti inferiori outcome circonferenza

Circonferenza (cm)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Post Controllo		Post Trattamento		P	Post Controllo		Post Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
B	28.7	4.1	25.1	3.3	0.002	29	3.9	25.3	3.3	0.001
B1	32.7	5	28.5	4.4	0.003	32.7	4.4	28.7	4.2	0.002
C	42.8	5.7	38.3	5.2	0.007	42.8	5.7	38.7	5.5	0.01
D	41.5	5.4	37.7	5	0.01	41.5	5.4	37.8	4.9	0.01
F	56	9.6	51.7	7.8	0.10	56.9	9.1	52.7	7.8	0.09
G	66.4	8.3	62	8.8	0.08	66.5	8.5	61.8	8.8	0.06

TABELLA VII: A) Confronto gruppo pre controllo e pre trattamento arti inferiori outcome ROM tibio-tarsica
B) Confronto gruppo post controllo e post trattamento arti inferiori outcome ROM tibio-tarsica

A) ROM tibio-tarsica (°)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Pre Controllo		Pre Trattamento		P	Pre Controllo		Pre Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Flex dorsale	10	7.1	8.8	7.2	0.80	10	7.1	8.6	7.1	0.93
Flex plantare	12.1	5.4	12.1	7.5	0.74	11.4	6.1	12.1	7.3	0.60

B) ROM tibio-tarsica (°)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Post Controllo		Post Trattamento		P	Post Controllo		Post Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Flex dorsale	10	7.1	12.8	7.9	0.20	10	7.1	12.8	7.7	0.19
Flex plantare	11.7	5.1	14.1	7.2	0.16	11.2	5.9	14.7	7.1	0.06

TABELLA VIII: A) Confronto gruppo pre controllo e post controllo arti inferiori outcome ROM tibio-tarsica
B) Confronto gruppo pre trattamento e post trattamento arti inferiori outcome ROM tibio-tarsica

A) ROM tibio-tarsica (°)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Pre Controllo		Post Controllo		P	Pre Controllo		Post Controllo		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Flex dorsale	10	7.1	10	7.1	1	10	7.1	10	7.1	1
Flex plantare	12.1	5.4	11.7	5.1	0.16	11.4	6.1	11.2	5.9	0.32

B) ROM tibio-tarsica (°)	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Pre Trattamento		Post Trattamento		P	Pre Trattamento		Post Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Flex dorsale	8.8	7.2	12.8	7.9	0.0002	8.6	7.1	12.8	7.7	0.0001
Flex plantare	12.1	7.5	14.1	7.2	0.008	12.1	7.3	14.7	7.1	0.002

TABELLA IX: A) Confronto gruppo pre controllo e pre trattamento arti inferiori outcome volumetria
B) Confronto gruppo post controllo e post trattamento arti inferiori outcome volumetria

A	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Pre Controllo		Pre Trattamento		P	Pre Controllo		Pre Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Volumetria (ml)	2653.9	566.6	2654.6	602.3	0.95	2696.2	563.6	2695.5	612.2	0.94

B	AA.II. DX					AA.II. SX				
	Post Controllo		Post Trattamento		P	Post Controllo		Post Trattamento		P
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Volumetria (ml)	2780.8	589.3	2457.9	549.8	0.12	2803.8	584.3	2500	540.3	0.14

TABELLA X: A) Confronto gruppo pre controllo e post controllo arti inferiori outcome volumetria

B) Confronto gruppo pre trattamento e post trattamento arti inferiori outcome volumetria

A	AA.II. DX				P	AA.II. SX				P
	Pre Controllo		Post Controllo			Pre Controllo		Post Controllo		
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Volumetria (ml)	2653.9	566.6	2780.8	589.3	0.0001	2696.2	563.6	2803.8	584.3	0.0001

B	AA.II. DX				P	AA.II. SX				P
	Pre Trattamento		Post Trattamento			Pre Trattamento		Post Trattamento		
	media	sd	media	sd		media	sd	media	sd	
Volumetria (ml)	2654.6	602.3	2457.9	549.8	0.0001	2695.5	612.2	2500	540.3	0.0001

TABELLA XI: A) Confronto gruppo pre controllo e post controllo outcome questionario SF-36

SF-36					P
	Pre Controllo		Post Controllo		
	media	sd	media	sd	
AF	38.6	27.7	42.1	30.4	0.17
RF	31	43.2	40.5	43.6	0.13
DF	52.3	26.5	59	25.6	0.09
SG	40.7	21.3	41.1	21.9	0.88
VT	42.1	19.9	46.9	13.7	0.23
AS	56.3	21.1	60.6	19.1	0.23
RE	44.3	43.9	58.5	36.4	0.15
SM	56.4	16.1	60.6	12.2	0.14

TABELLA XII: A) Confronto gruppo pre trattamento e post trattamento outcome questionario SF-36

SF-36					P
	Pre Trattamento		Post Trattamento		
	media	sd	media	sd	
AF	39.7	32.5	45.7	34	0.05
RF	37.9	41	46.6	35.8	0.26
DF	49.2	26.9	57.3	27.8	0.06
SG	41.9	21.1	50.2	20.8	0.004
VT	45.3	16.8	51.4	18	0.02
AS	62.7	24.9	62.2	21.9	0.89
RE	57.3	41.7	64.2	39.8	0.40
SM	59	18.8	66.9	15.6	0.01

TABELLA XIII: Differenza delle 8 scale di valutazione del QoL SF-36 nel gruppo controllo malattie neurodegenerative

Scale di riferimento	media±sd	P
AF	0.83±8.2	<i>ns</i>
RF	16.7±40.8	<i>ns</i>
DF	3.1±10.8	<i>ns</i>
SG	1.1±15.3	<i>ns</i>
VT	1.6±15.3	<i>ns</i>
AS	3.8±18.8	<i>ns</i>
RE	11±50.2	<i>ns</i>
SM	12.9±5.2	<i>ns</i>

TABELLA XIV: Differenza delle 8 scale di valutazione del QoL SF-36 nel gruppo trattamento malattie neurodegenerative

Scale di riferimento	media±sd	P
AF	0.5±4.3	<i>ns</i>
RF	7.5±26.4	<i>ns</i>
DF	4±14.3	<i>ns</i>
SG	9.1±18.1	<i>0.09</i>
VT	0.5±12.5	<i>ns</i>
AS	8.9±17.7	<i>ns</i>
RE	6.7±26.1	<i>ns</i>
SM	3.6±15.2	<i>ns</i>

TABELLA XV: Differenza delle 8 scale di valutazione del QoL SF-36 nel gruppo controllo malattie NON neurodegenerative

Scale di riferimento	media±sd	P
AF	4.6±12.8	ns
RF	6.6±22.1	ns
DF	8±19.3	ns
SG	1.1±16.7	ns
VT	6±18.9	ns
AS	7.5±13.9	ns
RE	15.4±43.2	ns
SM	5.8±12.8	ns

TABELLA XVI: Differenza delle 8 scale di valutazione del QoL SF-36 nel gruppo trattamento NON malattie neurodegenerative

Scale di riferimento	media±sd	P
AF	21.3±12.6	.0001
RF	16.6±22.5	.01
DF	15.8±14.1	.0007
SG	7.1±10	.01
VT	16.3±11.2	.0001
AS	7.5±13.9	.055
RE	15.4±43.2	ns
SM	3.1±7.2	ns

8. GRAFICI

GRAFICO 1: Distribuzione migliorati vs stabili/peggiorati nei due bracci di randomizzazione nella misurazione della ROM tibio-tarsica

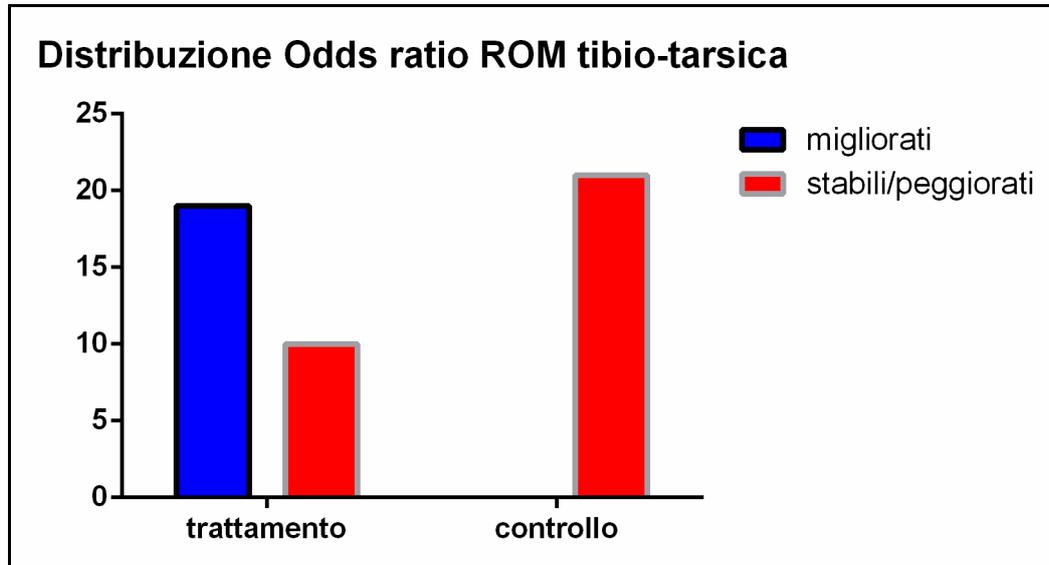


GRAFICO 2: Distribuzione migliorati vs stabili/peggiorati nei due bracci di randomizzazione nella misurazione della pletismografia ad acqua

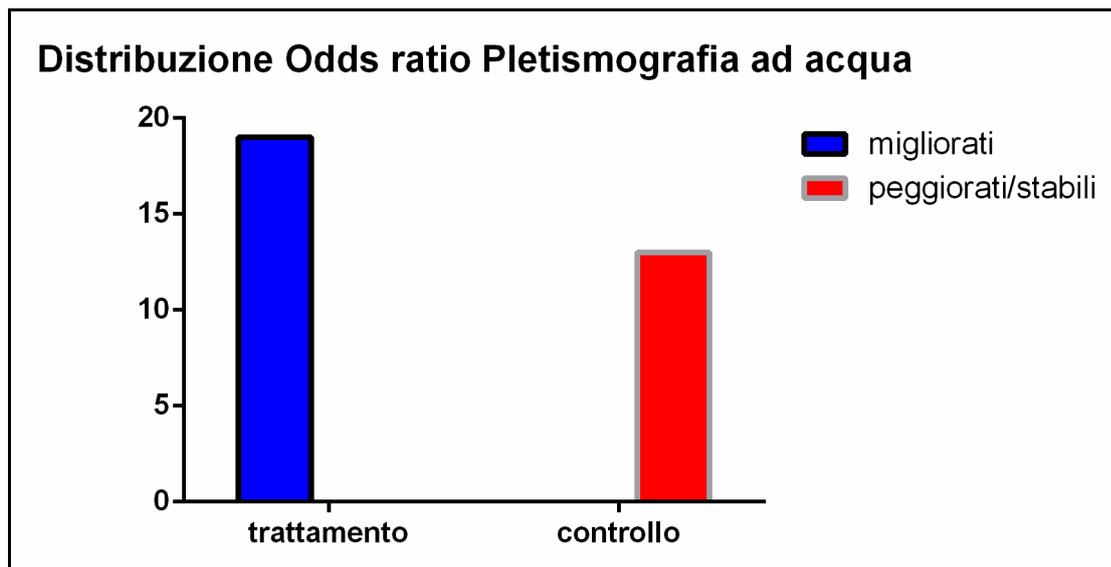


GRAFICO 3: *Variazione spessore cute-fascia aa.ii. gruppo controllo malattie neurodegenerative*

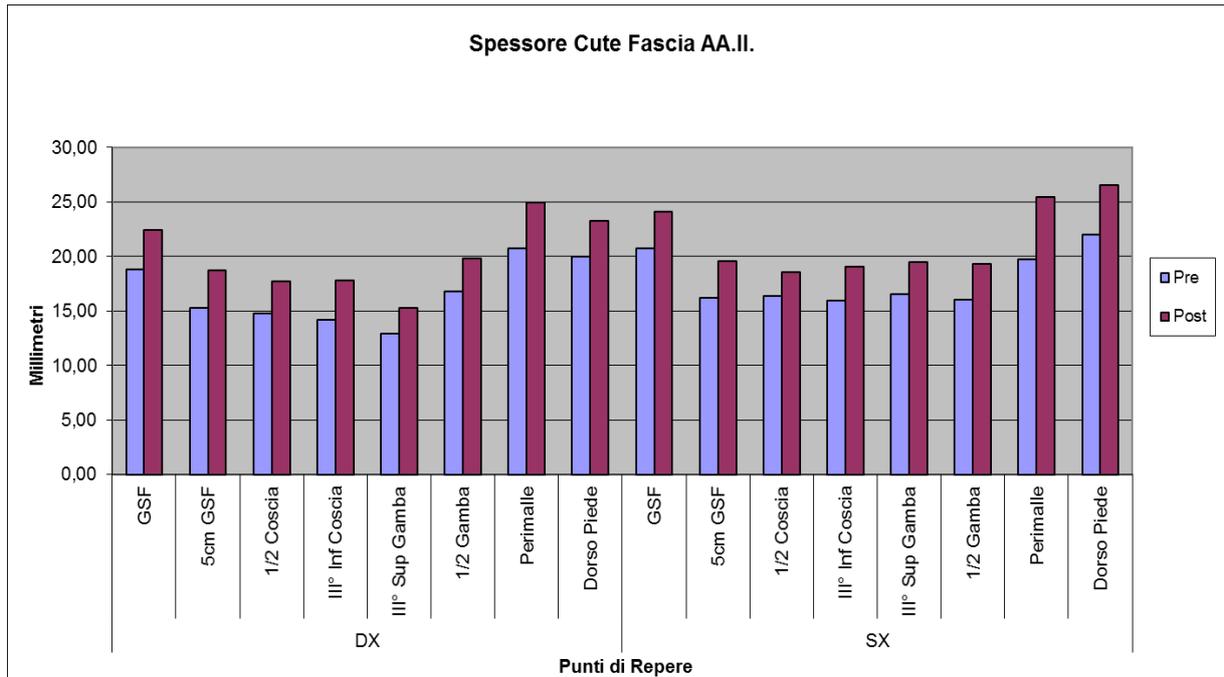


GRAFICO 4: *Variazione circonferenza aa.ii. gruppo controllo malattie neurodegenerative*

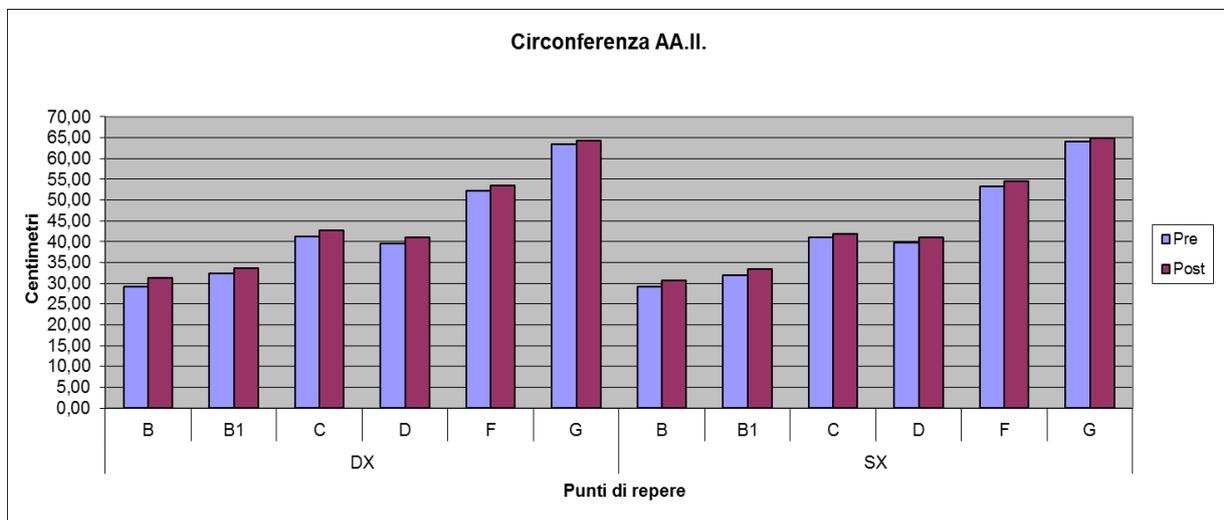


GRAFICO 5: *Variazione ROM tibio-tarsica gruppo controllo malattie neurodegenerative*

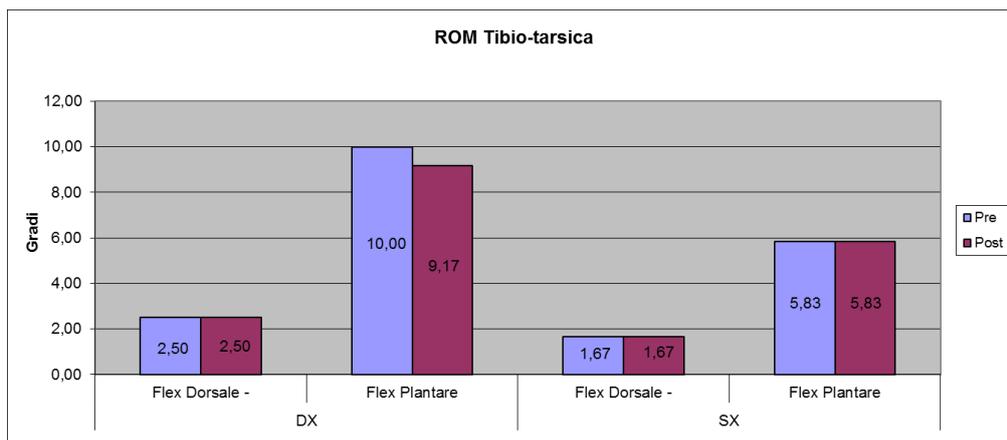


GRAFICO 6: *Variazione spessore cute-fascia aa.ii. gruppo trattamento malattie neurodegenerative*

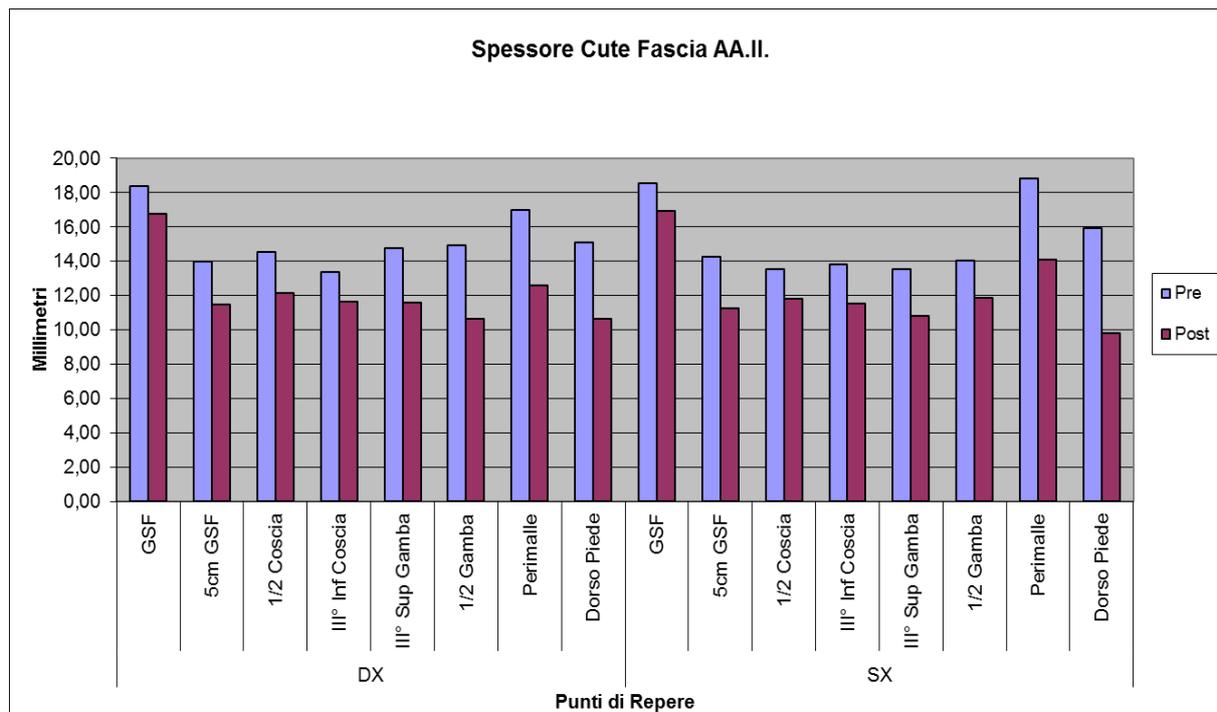


GRAFICO 7: *Variazione circonferenza aa.ii. gruppo trattamento malattie neurodegenerative*

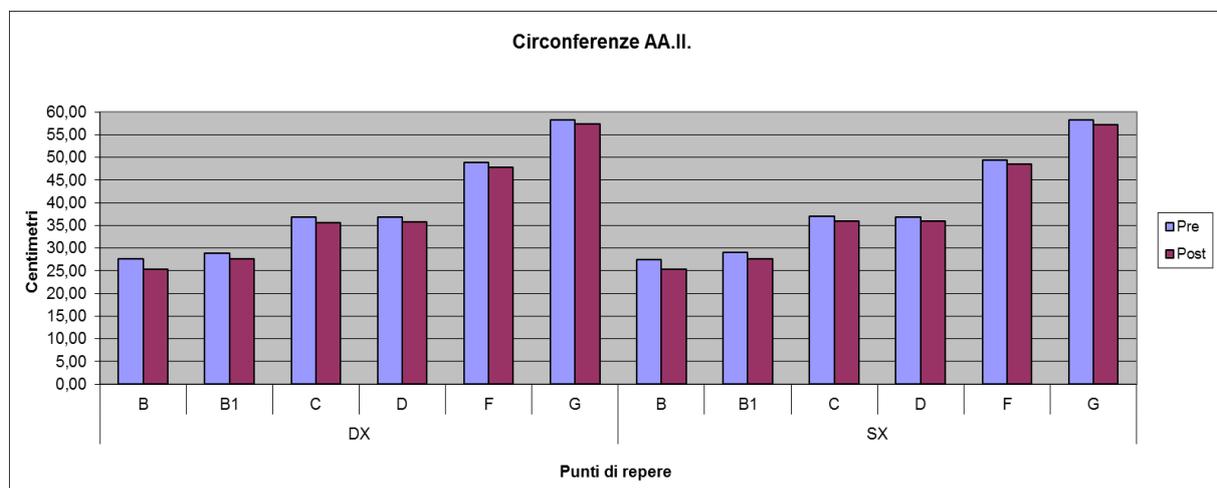


GRAFICO 8: *Variazione ROM tibio-tarsica gruppo trattamento malattie neurodegenerative*

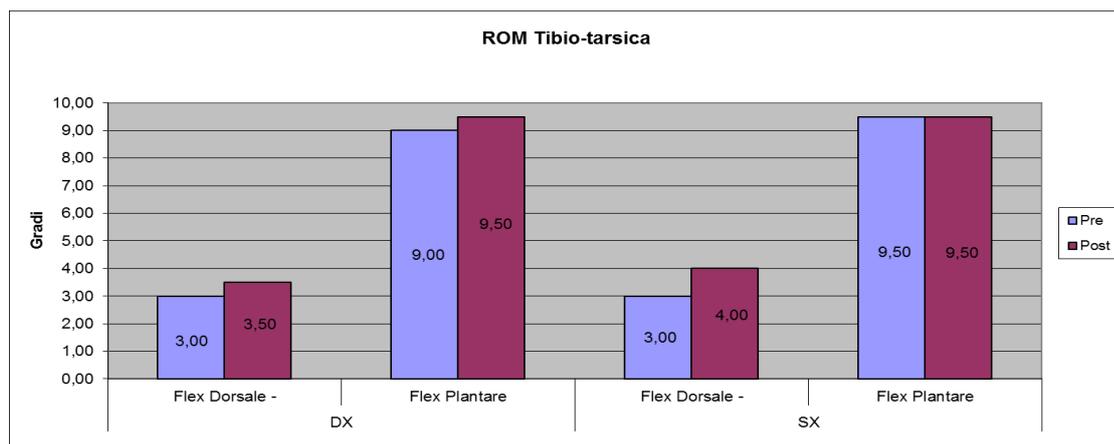


GRAFICO 9: *Variazione spessore cute-fascia aa.ii. gruppo controllo malattie NON neurodegenerative*

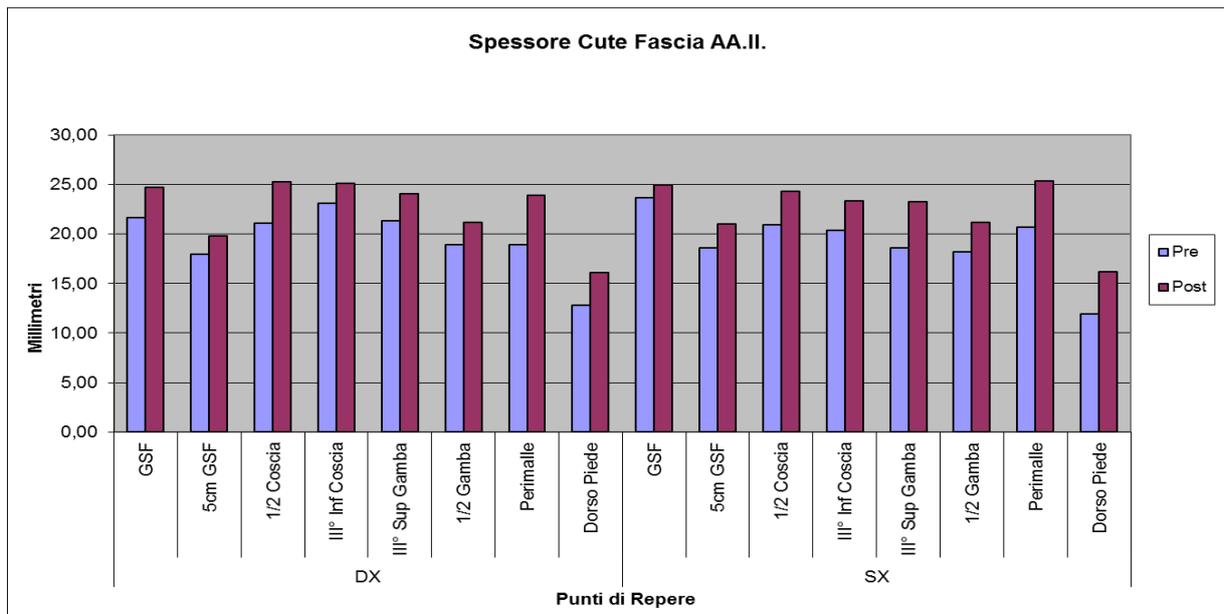


GRAFICO 10: *Variazione circonferenza aa.ii. gruppo controllo malattie NON neurodegenerative*

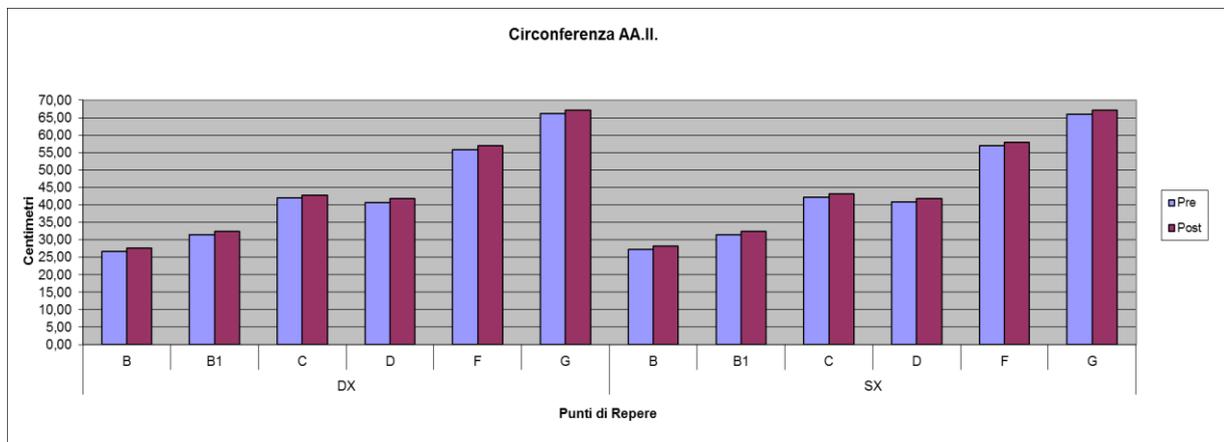


GRAFICO 11: *Variazione ROM tibio-tarsica gruppo controllo malattie NON neurodegenerative*

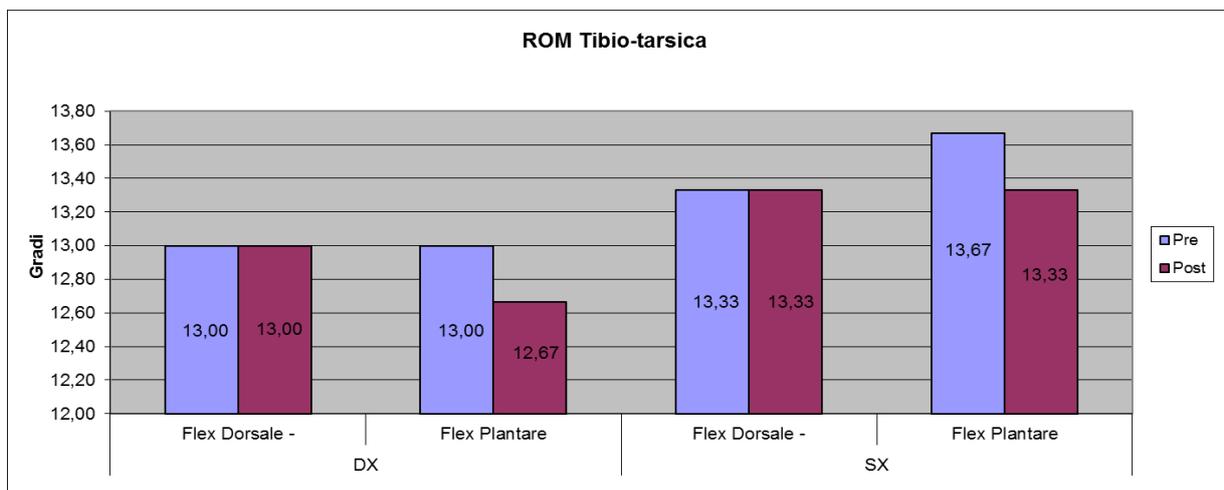


GRAFICO 12: *Variazione volume aa.ii. gruppo controllo malattie NON neurodegenerative*

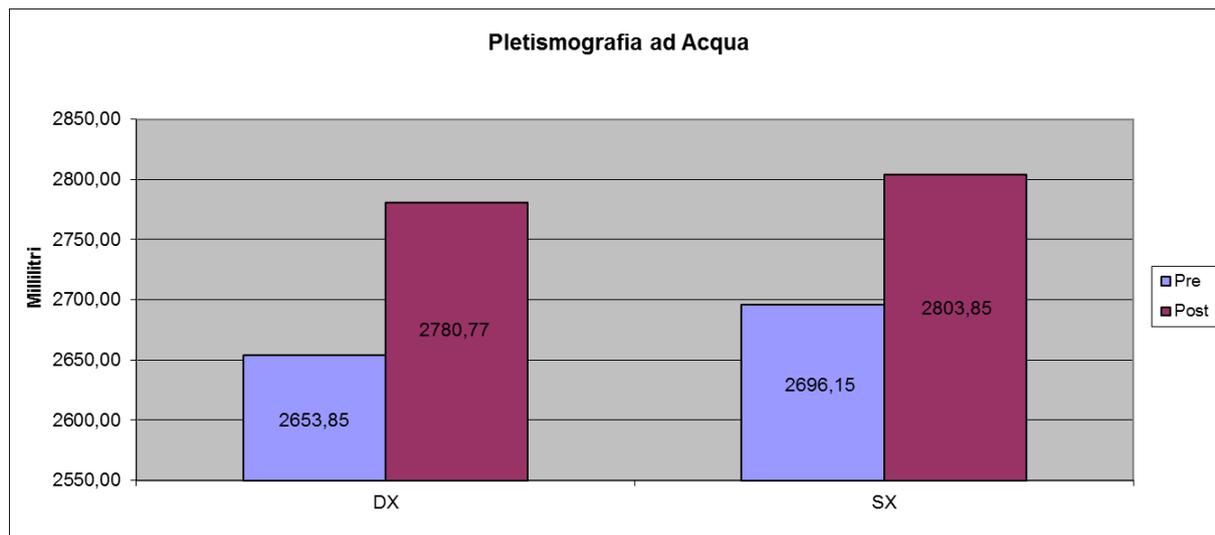


GRAFICO 13: *Variazione spessore cute-fascia aa.ii. gruppo trattamento malattie NON neurodegenerative*

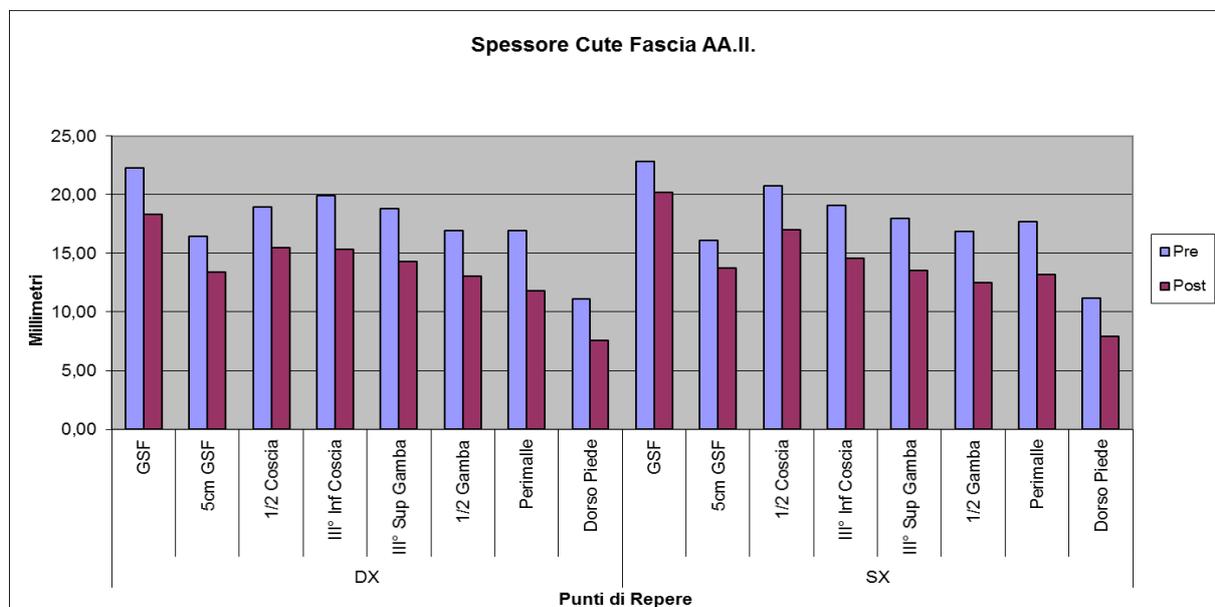


GRAFICO 14: *Variazione circonferenza aa.ii. gruppo trattamento malattie NON neurodegenerative*

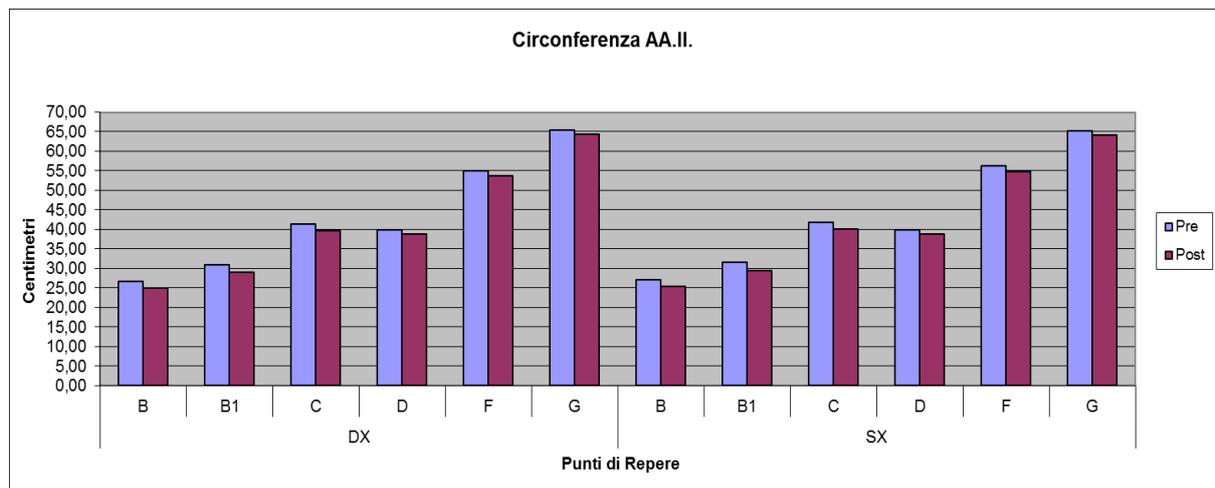


GRAFICO 15: *Variazione ROM tibio-tarsica gruppo trattamento malattie NON neurodegenerative*

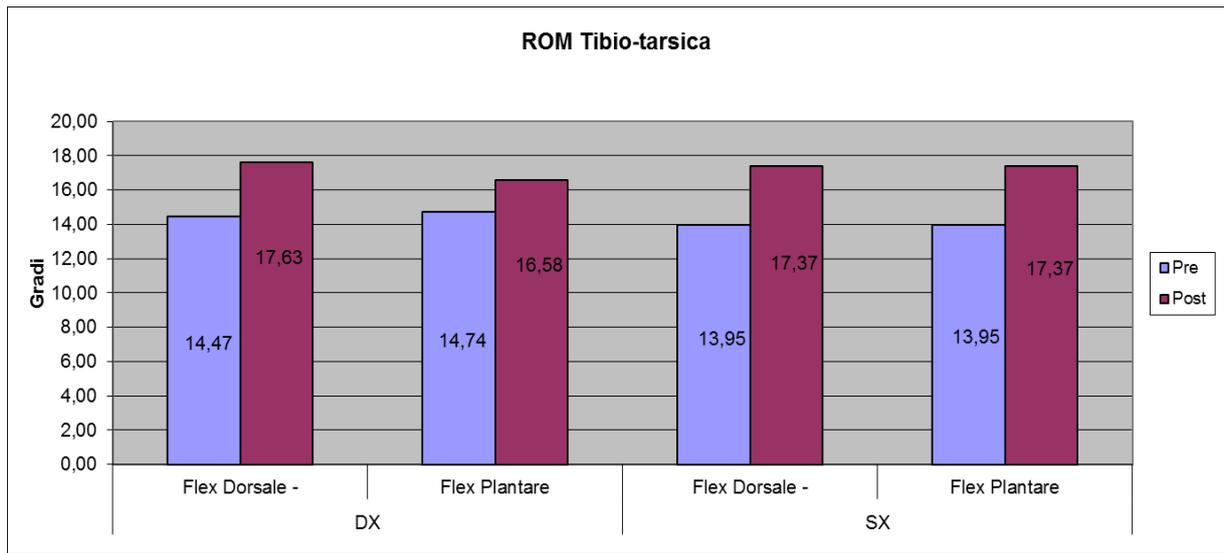
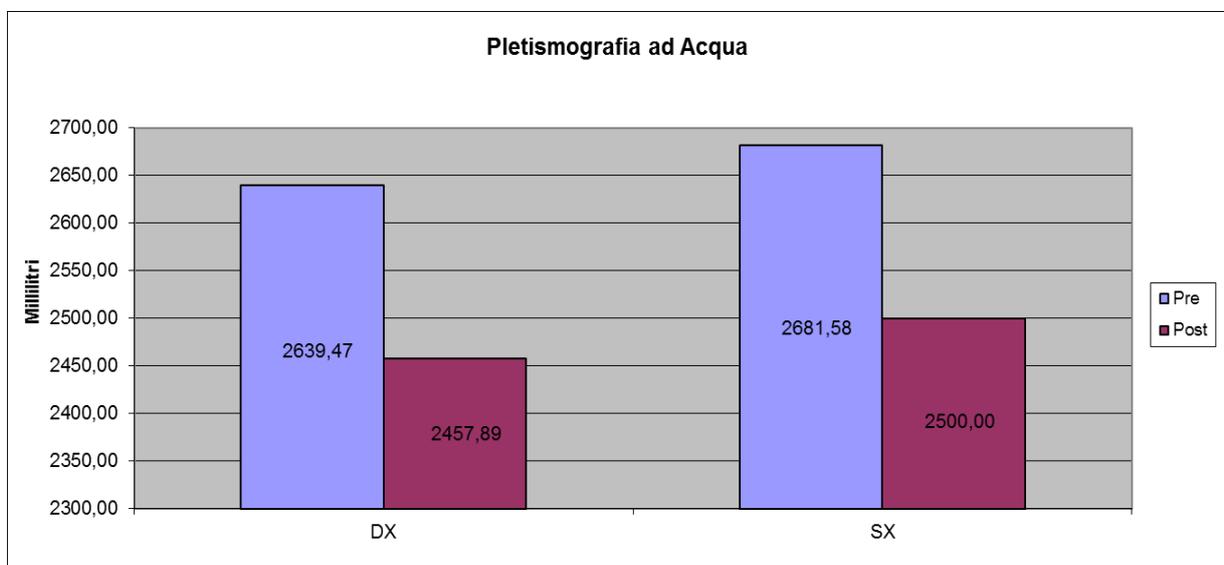


GRAFICO 16: *Variazione volume aa.ii. gruppo trattamento malattie NON neurodegenerative*



9. BIBLIOGRAFIA

1. Padberg FT Jr, Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improve calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39:79-87
2. Wecht JM, De Meersman RE, Weir JP, Bauman WA, Grimm DR. Effects of autonomic disruption and inactivity on venous vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H516–20.
3. Heit JA, Elliot CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809–15.
4. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23–9.
5. Schneck MJ, Biller J. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurologic and neurosurgical disease. *Continuum (Minneap Minn).* 2011;17:27-44.
6. Solaro C, Messmer Uccelli M, Brichetto G, Augello G, Taddei G, Boccardo F, Buffoni F, Campisi C, Lopes L, Battaglia MA, Mancardi GL. Prevalence of oedema of the lower limbs in multiple sclerosis patients: a vascular and lymphoscintigraphic study. *Mult Scler.* 2006;12:659-61.
7. Arpaia G, Bavera PM, Caputo D, Mendozzi L, Cavarretta R, Agus GB, Milani M, Ippolito E, Cimminiello C. Risk of deep venous thrombosis (DVT) in bedridden or wheelchair-bound multiple sclerosis patients: a prospective study. *Thromb Res.* 2010;125:315-7.
8. Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, Miret M, Christiansen CF, Sørensen HT. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology.* 2012;38:76-83.

9. Peeters PJ, Bazelier MT, Uitdehaag BM, Leufkens HG, De Bruin ML, de Vries F. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the Clinical Practice Research Datalink. *J Thromb Haemost.* 2014;12:444-51.
10. Yamane K, Kimura F, Unoda K, Hosokawa T, Hirose T, Tani H, Doi Y, Ishida S, Nakajima H, Hanafusa T. Postural abnormality as a risk marker for leg deep venous thrombosis in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;2;8:e66984.
11. Bennett PC, Silverman SH, Gill PS, Lip GY. Peripheral arterial disease and Virchow's triad. *Thromb Haemost.* 2009;101:1032-40.
12. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008;143:180-90.
13. Safavi-Abbasi S, Reis C, Talley MC, Theodore N, Nakaji P, Spetzler RF, Preul MC. Rudolf Ludwig Karl Virchow: pathologist, physician, anthropologist, and politician. Implications of his work for the understanding of cerebrovascular pathology and stroke. *Neurosurg Focus.* 2006;20:E1.
14. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, Matzdorff AC. Virchow's triad revisited. *South Med J.* 2004;97:213-4.
15. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:677-85.
16. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;355:488-98
17. Ohura N, Yamamoto K, Ichioka S, Sokabe T, Nakatsuka H, Baba A, Shibata M, Nakatsuka T, Harii K, Wada Y, Kohro T, Kodama T, Ando J. Global analysis of shear stress-responsive genes in vascular endothelial cells. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10:304-13.

18. Chiu JJ(1), Usami S, Chien S. Vascular endothelial responses to altered shear stress: pathologic implications. *Ann Med.* 2009;41:19-28.
19. Chiu JJ(1), Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev.* 2011;9:327-87.
20. Hou H, Ge Z, Ying P, Dai J, Shi D, Xu Z, Chen D, Jiang Q. Biomarkers of deep venous thrombosis. *Thromb Thrombolysis.* 2012;34:335-46.
21. Tisato V, Zauli G, Giancesini S, Menegatti E, Brunelli L, Manfredini R, Zamboni P, Secchiero P. Modulation of circulating cytokine-chemokine profile in patients affected by chronic venous insufficiency undergoing surgical hemodynamic correction. *J Immunol Res.* Epub 2014;473765.
22. Tisato V, Zauli G, Rimondi E, Giancesini S, Brunelli L, Menegatti E, Zamboni P, Secchiero P. Inhibitory effect of natural anti-inflammatory compounds on cytokines released by chronic venous disease patient-derived endothelial cells. *Mediators Inflamm.* Epub 2013;423407.
23. Tisato V, Secchiero P, Rimondi E, Giancesini S, Menegatti E, Casciano F, Zamboni P, Zauli G. GM-CSF exhibits anti-inflammatory activity on endothelial cells derived from chronic venous disease patients. *Mediators Inflamm.* Epub 2013;561689.
24. Tisato V, Zamboni P, Menegatti E, Giancesini S, Volpi I, Zauli G, Secchiero P. Endothelial PDGF-BB produced ex vivo correlates with relevant hemodynamic parameters in patients affected by chronic venous disease. *Cytokine.* 2013;63:92-6.
25. Tisato V, Zauli G, Voltan R, Giancesini S, di Iasio MG, Volpi I, Fiorentini G, Zamboni P, Secchiero P. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. *PLoS One.* 2012;7:e39543.
26. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of

- deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:516-24.
27. Muluk SC, Hirsch AT, Taffe EC Pneumatic compression device treatment of lower extremity lymphedema elicits improved limb volume and patient-reported outcomes.. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46:480-7.
28. Uzkeser H, Karatay S, Erdemci B, Koc M, Senel K. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer*. 2015;22:300-7
29. Morris RJ. Intermittent pneumatic compression - systems and applications. *J Med Eng Technol*. 2008;32:179-88.
30. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, Damstra R, Flour M, Forner-Cordero I, Gloviczki P, Laredo J, Partsch H, Piller N, Michelini S, Mortimer P, Rabe E, Rockson S, Scuderi A, Szolnoky G, Villavicencio JL. *Int Angiol*. 2013;3:541-74.
31. John Macdonald, MD, FACS;Kingsley Asiedu, MD, MPH. WAWLC: World Alliance for Wound and Lymphedema Care. *WOUNDS* 2010;3.
32. Flour M, Clark M, Partsch H, Mosti G, Uhl JF, Chauveau M, Cros F, Gelade P, Bender D, Andriessen A, Schuren J, Cornu-Thenard A, Arkans E, Milic D, Benigni JP, Damstra R, Szolnoky G, Schingale F. Dogmas and controversies in compression therapy: report of an International Compression Club (ICC) meeting, Brussels, May 2011. *Int Wound J*. 2013;10:516-26.

33. G.B. Agus, C. Allegra, G. Arpaia, G. Botta, V. Gasbarro, G. Genovese, S. Mancini:
“Linee guida sulla diagnosi e terapia della insufficienza venosa cronica”, *Acta Phlebologica*, 2003
34. Andreozzi GM. “Insufficienza Venosa Cronica: dalla macro alla microcircolazione. Epidemiologia, Fisiopatologia e Clinica”, 2004
35. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis A, Cavezzi A; UIP. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles. *Vasa*. 2007 Feb;36(1):53-61.
36. European Society for Vascular Surgery. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Jun;49(6):678-737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007. Epub 2015 Apr 25.
37. Uldis Maurins, MD Barbara H. Hoffmann, MD, MPH, Christian Lösch, Dipl Math, Karl-Heinz Jöckel, Prof Dr, Eberhard Rabe, Prof Dr, and Felicitas Pannier, Dr,: “Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population – results from the Bonn Vein Study”, Germany, *Journal of Vascular Surgery*, Volume 48, Number 3, September 2008
38. Amanda J. Lee, Christine J. Evans, Paul L. Allan, C. Vaughan Ruckley, F. Gerald R. Fowkes: “Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study”, *Journal of Clinical Epidemiology* 56 (2003) 171–179, August 2002
39. R. Chiesa, E.M. Marone, C. Limoni, M. Volonte', E. Schaefer and O. Petrini: “Demographic Factors and Their Relationship with the Presence of CVI Signs in Italy: The 24-Cities Cohort Study”, *Eur J Vasc Endovasc Surg* Vol 30, 12 2005
40. Partsch H. Intermittent pneumatic compression in immobile patients. *Int Wound J* 2008; 5: 389 – 397.

41. Battezzati e Donini, “Il sistema linfatico nella pratica clinica”, Piccin editore 1970.
42. Ely JW, Osheroff JA, Chambliss ML, Ebell MH. Approach to leg edema of unclear etiology. *J Am Board Fam Med* 2006;19:148–160.
43. Pierard-Franchimont C, Letawe C, Fumal I, Van Cromphaut I, Pierard GE. Gravitational syndrome and tensile properties of skin in the elderly. *Dermatology*. 1998;197:317–320.
44. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Ueda K, Samura M, Hamano K. A study of leg edema in immobile patients. *Circ J*. 2014;78:1733-9.
45. Dix FP, Brooke R, McCollum CN. Venous disease is associated with an impaired range of ankle movement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:556–61.
46. Back TL, Padberg FT Jr., Araki CT, Thompson PN, Hobson RW II. Limited range of motion is a significant factor in venous ulceration. *J Vasc Surg*. 1995;22:519–23.
47. Padberg FT Jr., Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:79–87.
48. Clarke-Moloney M, Godfrey A, O'Connor V, Meagher H, Burke PE, Kavanagh EG, Grace PA, Lyons GM. Mobility in patients with venous leg ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:488-93.
49. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *NEJM* 2000;343:1430–8.
50. Heit JA, Elliot CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809–15.
51. Wecht JM, De Meersman RE, Weir JP, Bauman WA, Grimm DR. Effects of autonomic disruption and inactivity on venous vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H516–20.
52. Pforte A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of pulmonary embolism. *Eur J Med Res* 2004;9:171-179.
53. Yamane K, Kimura F, Unoda K, Hosokawa T, Hirose T, Tani H, Doi Y, Ishida S, Nakajima H, Hanafusa T. Postural abnormality as a risk marker for leg deep venous thrombosis in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013;8:e66984.

54. Samuel ZG, Luigi V, Marisa DR. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1375-1376.
55. Gaber TA. Guidelines for prevention of venous thromboembolism in immobile patients secondary to neurological impairment. *Disabil Rehabil* 2007;29:1544-1549.
56. Kimura F, Ishida S, Furutama D, Hirata Y, Sato T et al. Wheelchair economy class syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord* 2006;16:204-207.
57. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonismhyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care* 2009;10:136-140.
58. Keith L Moore, Arthur F Dalley "Clinically Oriented Anatomy". Fourth edition. Ed. Lippincot Williams & Wilkins, 1999.
59. Ambrosi G., Castano P., Donato R.F. et al., "Anatomia dell'uomo", edizione Edi. Ermes 2006.
60. Ambrosi G., Castano P., Donato R.F. et al., "Fisiologia dell'uomo", edizione Edi. Ermes 2006.
61. Franceschi C: "Theorie et pratique de la Cure Conservatrice et Hemodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire", Ed. de l'Armancon, Pr cy-sous-Thil, 1988.
62. Franceschi C, Zamboni P. Principles of Venous Haemodynamics. New York: Nova Publisher; 2009.
63. Franceschi C, Giancesini S, Bahnini A, Laurian C, Menegatti E, Zamboni P. "The recurrent cervical swelling syndrome". *Phlebology*. 27:90-2, 2012.
64. Leduc A., "Le drainage lymphatique: Theorie et pratique, Monographie" de Bois-Larris, Ed. Masson 39-45, 1980.
65. Leduc A., Leduc O., "Association of several therapeutic modalities in the treatment of edema", *Abstr. XXI Eur. Congr. of Lymph., Roma 96; The Eur. J.of Lymph., sp. Co.1, Vol.6, 14, 1996.*
66. Leduc O, Bourgeois P, Leduc "A Manual lymphatic drainage: scintigraphic demonstration of its efficacy on colloidal protein reabsorption". In Partsch H (ed) *Progress in Lymphology XI, Excerpta Medica: 551-554, 1988.*
67. Mancini S.: "Trattato di Flebologia e Linfologia" Ed. UTET, Vol I,367-79, 2001
68. Bunke N, Brown K, Bergan J. Phlebolympheoedema: "Usually unrecognized, often poorly treated". *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 21:65-68; 2009.
69. Ekl f B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. "Revision of the CEAP Classification for chronic venous disorders: consensus statement", *J Vasc Surg.*; 40:1248-1252, 2004.

70. Papendieck CM. Lymphatic dysplasia in paediatrics. A new classification. *Int Angiol.* 1999 Mar;18(1):6-9.
71. Comitè Esecutivo de la Sociedad Internacional de Linfología “Consenso en el diagnóstico y tratamiento del linfedema”, (I.S.L), pag. N° 37, in Rivista “Linfologia”, novembre 1995.
72. Bruna, Josef , “Tipos y clasificación de Linfedemas”, in Rivista “Linfologia”, aprile 1998.
73. Volker Wienert, “Insufficienza venosa degli arti inferiori”, Cap. 7- Linfedema, McGraw-Hill Libri Italia SRL, 2° Ed., 1994.
74. E. Földi et M. Földi, “La Classificazione di M. Földi: insufficienza linfatica di I, II, e III tipo”, *Phisiothe'rapie Complexe De'Congestive*. Ed. Frison-Roche, Paris, 1993.
75. Foldi M., Casley-Smith J.R. “Lymphangiology” Ed. Schattauer Verlag, 1983.
76. Stemmer R : “Teorica e pratica del trattamento elasto-compressivo”. In Belardi P. *Chirurgia vascolare*, vol II°, 575-93, 1995.
77. Bassi G, Stemmer R: “Traitments mecaniques fonctionnels en phlebologie”. Ed. Piccin, 1983.
78. Byung-Boong Lee, John Bergan, Stanley G Rockson. “LYMPHEDEMA. A concise compendium of theory and practice”. Chapter 63 “Pathology of Phlebolinfedema and Physiologic Approach to Chronic Venolymphatic Insufficiency. Claude Franceschi Menegatti Erica and Paolo Zamboni. Springer 2011.
79. D. Aloisi, PL. Cantelli, L.Mingardi: “Determinazione del volume dell'arto, confronto tra misurazione perimetrale e volumetria ad acqua”. *Minerva Cardioang*, 47:494-5, 1999.
80. D. Aloisi, PL. Cantelli, L.Mingardi: “Misurazione diretta del volume dell'arto con volumetria ad acqua”. *Minerva Cardioang*, 47:492-3, 1999.
81. M. Gniadecka: “Localization of dermal edema in lipodermatosclerosis, lymphedema and cardiac insufficiency: high-frequency ultrasound examination of intradermal echogenicity”. *J Am Acad Dermatol*, 35:37-41, 1996.
82. Y. Miyama: “Ultrasound color Doppler imaging: current technology and future prospects”, *Med Rev*, 44: 47, 1993.
83. Ennis J.T. , Dowsett D.J.: “Vascular radionuclide imaging”, John Wiley & Sons, 1983.
84. Pecking A. : “La lymphoscintigraphie en lymphologie”, *Actualités d'angéiologie*, IX, 6, 1984.

85. N. Piller, B. Cornish: "Bio-impedance and tonometry: benefits and limitations as diagnostic tools in lymph and other oedemas". Proceedings of Third Australasian lymphology association conference, 7-9; 49-58, 2000.
86. K.G.O. Astrom, S. Abdasaleh et al.: "MR imaging of primary, secondary and mixed forms of lymphedema". Acta radiologica, 42:409-16, 2001.
87. E. Rosato: "Diagnostica in linfologia. II: Linfedema degli arti". Luigi Pellegrini Editore, Cosenza; 59-79, 1996.
88. Halliday David, Resnick Robert, Walker Jearl, "Fondamenti di fisica". Edizione CEA 2006
89. Zamboni P. La chirurgia conservativa del sistema venoso superficiale. 1996 ed. C.E.L.I.
90. Gerard, Rollins, Barrett J., Chemokines and disease, Nature immunology, 2001;pp. 108-115.
91. Saklatvala J, Davis W, Guesdon F, Karin M, Marshall C J. Interleukin 1 (IL1) and Tumour Necrosis Factor (TNF) Signal Transduction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1996;351:151-7
92. Abbas A., Lichtman A, Pillai, S. Basic immunology Functions and Disorders of the Immune System (4th ed., p. 40). 2014 Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
93. Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. Immunol Today. 1999;20:254-7.
94. Sumpio BE, Riley JT, Dardik. A Cells in focus: endothelial cell. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34: 1508-12.
95. Gospodarowicz D, Brown KD, Birdwell CR, Zetter BR. Control of proliferation of human vascular endothelial cells. Characterization of the response of human umbilical vein endothelial cells to fibroblast growth factor, epidermal growth factor, and thrombin. J Cell Biol 1978;77:774-788.
96. Williams K, Moore H, Davies A. Haemodynamic changes with the use of neuromuscular electrical stimulation compared to intermittent pneumatic compression. Phlebology. 2015;30:365-72
97. Yates P. A mobile compression device for thrombosis prevention: a step in the right direction: commentary on an article by Clifford W. Colwell Jr., MD, et al. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2014;96:e23.

98. Diehm C. Intermittent pneumatic compression reduces risk of thrombosis. *MMW Fortschr Med.* 2013;155:36.
99. Zaleska M, Olszewski WL, Jain P, Gogia S, Rekha A, Mishra S, Durlik M. Pressures and timing of intermittent pneumatic compression devices for efficient tissue fluid and lymph flow in limbs with lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013;11:227-32.
100. Olszewski WL, Cwikla J, Zaleska M, Domaszewska-Szostek A, Gradalski T, Szopinska S. Pathways of lymph and tissue fluid flow during intermittent pneumatic massage of lower limbs with obstructive lymphedema. *Lymphology.* 2011;44:54-64.
101. Bellini C, Hennekam RC. Clinical disorders of primary malfunctioning of the lymphatic system. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2014;214:187-204.
102. Chang CJ, Cormier JN. Lymphedema interventions: exercise, surgery, and compression devices. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29:28-40.
103. Feldman JL, Stout NL, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology* 2012;45:13-25.
104. Partsch H, Clark M, Bassez S, Becker F, Benigni JP, Blazek V, Caprini J, Cornu-Thénard F, Hafner J, Flour M, Jünger M, Moffatt Ch, Neumann HAM. Measurement of lower leg compression in vivo: Recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness: A consensus statement. *Dermatol Surg.* 2006;32:224-33.
105. Berliner E, Ozbilgin B, Zarin DA. A systematic review of pneumatic compression for treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcers. *J Vasc Surg.* 2003;37:539-44.
106. Smith PC, Sarin S, Hasty J, Scurr JH. Sequential gradient pneumatic compression enhances venous ulcer healing: a randomized trial. *Surgery.* 1990;108:871-5.
107. Ginsberg JS, Magier D, Mackinnon B, Gent M, Hirsh J. Intermittent compression units for severe post-phlebotic syndrome: a randomized crossover study. *CMAJ.* 1999;160:1303-6.
108. Arcelus JI, Caprini JA. The home use of external pneumatic compression for the management of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 1996;15(3 Suppl 1):32-6.
109. Rowland J. Intermittent pump versus compression bandages in the treatment of venous leg ulcers. *Aust N Z J Surg* 2000;70:110-3.

110. Schuler JJ, Maibenco T, Megerman J, Ware M, Montalvo J. Treatment of chronic venous ulcers using sequential gradient intermittent pneumatic compression. *Phlebology* 1996;11:111-6.