

LIMFEDEMUL ÎN DERMATOLOGIE: PERSPECTIVE ASUPRA UNEI PROVOCĂRI CLINICE COMPLEXE

LYMPHEDEMA IN DERMATOLOGY: A MULTIDIMENSIONAL CLINICAL CHALLENGE

ANA-MARIA SANDU*, OANA MIRELA TIUCĂ**, CEZARA-ANCA-DENISA MOLDOVAN*,
ANDREEA FLORENTINA PAVEL*, ALIN-LAURENȚIU TATU***,****,*****
SILVIU HORIA MORARIU*

Rezumat

Limfedemul este o boală cronică și progresivă ce afectează sistemul limfatic, caracterizată prin inflamație de fond, care duce ulterior la modificări cutanate. Având un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților, managementul acestei boli este provocator și necesită o echipă multidisciplinară, precum și o intervenție precoce pentru a preveni progresia bolii. Această lucrare își propune să ofere o privire de ansamblu asupra limfedemului, cu accent pe rolul dermatologului în managementul acestor pacienți.

Cuvinte cheie: limfedem, elefantiazis, semnul Stemmer, elefantiazis nostras verrucosa.

Summary

Lymphedema is a chronic and progressive disease affecting the lymphatic system, characterized by underlying inflammation which further leads to various skin changes. With a significant impact on patients' quality of life, the management of this disease is challenging and requires a multidisciplinary team and early intervention to prevent disease progression. This paper aims to provide an overview of lymphedema with focus on the dermatologist's role in managing these patients.

Key words: lymphedema, elephantiasis, Stemmer sign, elephantiasis nostras verrucosa.

Intrat în redacție: 16.07.2025

Acceptat: 21.08.2025

Received: 16.07.2025

Accepted: 21.08.2025

* Clinica de Dermatologie, Spitalul Județean Mureș, România.

Dermatology Clinic, Mureș County Hospital, Romania.

** Departamentul de Dermatologie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Știință și Tehnologie „George Emil Palade” Târgu-Mureș, România.

Dermatology Department, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology “George Emil Palade” Târgu-Mureș, Romania.

*** Departamentul Clinic de Dermatologie și Venerologie, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România.

Dermatology and Venerology Clinical Department, Faculty of Medicine and Pharmacy, Dunărea de Jos University, Galați, România.

**** Departamentul de Medicină Clinică, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, România.

Clinical Medical Department, Faculty of Medicine and Pharmacy, “Dunărea de Jos” University, Galați, Romania.

***** Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sfânta Parascheva”, Galați, România.

Dermatology Department, “Saint Parascheva” Clinical Hospital of Infectious Diseases, Galați, Romania.

***** Centrul Integrativ Multidisciplinar pentru Cercetarea Interfeței Dermatologice, Galați, România.

Multidisciplinary Integrative Center for Dermatological Interface Research, Galați, Romania.

Introducere

Limfedemul este o afecțiune cronică determinată de drenajul limfatic deficitar, ceea ce duce la edem progresiv și fibroză tisulară prin acumularea de limfă în spațiile interstițiale. Este o afecțiune relativ frecventă, care afectează aproximativ 1,33 la 1.000 de indivizi și este asociată cu un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților [1–3].

În ciuda prevalenței ridicate, doar în ultimii ani comunitatea medicală și-a manifestat interesul pentru această patologie, elucidând mecanismele complexe implicate în limfedem și dezvoltând tratamente inovatoare pentru încetinirea progresiei bolii și reducerea complicațiilor acesteia. Managementul limfedemului necesită o echipă multidisciplinară pentru diagnostic precoce și intervenție timpurie, în scopul de a reduce povara acestei boli. Această lucrare își propune să ofere o prezentare de ansamblu a limfedemului, cu accent pe rolul dermatologului în tratamentul acestor pacienți.

Clasificare și etiologie

Limfedemul este clasificat în limfedem primar și limfedem secundar. Limfedemul primar este o afecțiune ereditară cauzată de mutații genetice. Această entitate este rară, afectând aproximativ 1 din 100.000 de indivizi, și poate fi încadrat în trei subtipuri: limfedem congenital, prezent la naștere sau cu debut în primii doi ani de viață; limfedem praecox, apărut în jurul pubertății sau la vârsta adultă tânără; și limfedem tardiv, care se manifestă după vârsta de 35 de ani [4]. Limfedemul secundar este dobândit, rezultând în urma afectării sistemului limfatic anterior indemn [5].

Limfedemul primar include toate anomaliile de dezvoltare ale sistemului limfatic care afectează drenajul limfatic. Poate apărea la orice vârstă, în orice regiune a corpului, și variază de la edem ușor până la mărire severă. Limfedemul poate apărea izolat (limfedem primar non-sindromic) sau asociat cu alte caracteristici fenotipice (limfedem primar sindromic) [6]. Mutații în mai multe gene implicate în limfangiogeneza au fost identificate atât în formele sindromice, cât și non-sindromice. Prin urmare,

Introduction

Lymphedema is a chronic disorder caused by impaired lymphatic drainage, leading to progressive swelling and tissue fibrosis due to the accumulation of lymph in the interstitial spaces. It is a relatively common condition, affecting an estimated 1.33 per 1,000 individuals, and is associated with a substantial negative impact on patients' quality of life [1–3].

Despite its high prevalence, only in recent years has the medical community shown interest in this pathology, unveiling the more complex mechanisms involved in lymphedema and innovative treatments for slowing the progression of the disease and minimizing the complications. The management of lymphedema requires a multidisciplinary team of medical professionals for early diagnosis and intervention to diminish the burden of this disease. This paper aims to provide an overview of lymphedema with focus on the dermatologists' role in treating these patients.

Classification and etiology

Lymphedema is classified into primary lymphedema and secondary lymphedema. Primary lymphedema is an inherited condition caused by abnormalities of the lymphatic system, most often due to genetic mutations. It is rare, affecting approximately 1 in 100,000 individuals, and can be categorized into three subtypes: congenital lymphedema, present at birth or within the first two years of life; lymphedema praecox, occurring around puberty or in early adulthood; and lymphedema tarda, which manifests after the age of 35 [4]. Secondary lymphedema is acquired, resulting from damage to previously normal lymphatic system [5].

Primary lymphedema encompasses all developmental lymphatic abnormalities that impair lymphatic drainage. It may occur at any age, in any part of the body, and may range from mild swelling to severe enlargement. Lymphedema may occur alone (non-syndromic primary lymphedema) or in association with other systemic features (syndromic primary lymphedema) [6]. Mutations in several genes involved in lymphangiogenesis have been identified in both syndromic and non-syndromic

ipoteza actuală este că majoritatea cazurilor de limfedem primar au origine genetică [7].

Mutațiile genetice pot duce la creștere limfatică anormală (hipoplazie, aplazie), dimensiuni crescute ale vaselor limfatice, număr crescut de vase (hiperplazie), limfangiodisplazie, disfuncție valvulară limfatică (determinând dilatarea vaselor limfatice, reflux, limforee) [6]. Aceste structuri dezvoltate vicios nu pot asigura întoarcerea adecvată a lichidului interstițial în circulația venoasă, ceea ce duce în final la apariția limfedemului. Până în prezent, peste 20 de gene au fost implicate în limfedemul primar, incluzând VEGFC, FLT4/VEGFR3, GJC2, CCBE1, FAT4, ADAMTS3, BRAF, FOXC2, precum și anomalii cromozomiale precum monosomia X [5].

Limfedemul primar poate apărea ca afecțiune izolată sau în asociere cu trăsături sindromice. De exemplu, limfedemul izolat poate fi întâlnit în boala Milroy sau boala Meige, în timp ce limfedemul asociat cu alte manifestări clinice distincte apare în tipuri sindromice, precum sindromul Turner, sindromul Noonan, sindromul limfedem-distichiază și altele [5,8].

Limfedemul secundar se caracterizează prin reducerea fluxului limfatic ca urmare a unor factori dobândiți sau externi. Printre cauzele raportate se numără: limfangite și celule recurente, filarioza, disecția ganglionilor limfatici (ex. în cancerul mamar) (Figura 1), obstrucția malignă (ex. tumorile abdominale sau pelvine pot comprima vasele limfatice și venele, afectând drenajul și contribuind la edem), leziunile post-radioterapie, podoconioza (prin expunere la microparticule minerale din solurile vulcanice,

forms. Consequently, the prevailing hypothesis is that most cases of lymphedema have a genetic origin [7].

Genetic mutations may lead to lymphatic growth (hypoplasia, aplasia), increased lymphatic size (megalympathic), increased vessel number (hyperplasia), lymphangiodysplasia, valvular dysfunction (resulting in lymphangiectatic dilatation, lymphatic reflux, lymphorrhea) [6]. These maldeveloped structures lack the capacity to adequately return interstitial fluid to the venous circulation, ultimately leading to lymphedema. To date, more than 20 genes have been implicated in primary lymphedema, including VEGFC, FLT4/VEGFR3, GJC2, CCBE1, FAT4, ADAMTS3, BRAF, FOXC2, and chromosomal abnormalities such as monosomy X [5].

Primary lymphedema may occur as an isolated condition or in association with syndromic features. For example, isolated lymphedema may occur in Milroy or Meige disease, while lymphedema in association with other distinct clinical features appear in syndromic types such as Turner syndrome, Noonan syndrome, lymphedema-distichiasis syndrome and others [5,8].

Secondary lymphedema is characterized by reduced lymphatic flow due to acquired or external factors. Reported causes include recurrent lymphangitis and cellulitis, filariasis, lymph node dissection (eg, in breast cancer) (Figure 1), malignant obstruction (eg, abdominal or pelvic tumors may compress the lymphatic vessels and veins, impairing drainage and contributing to edema), radiation injury, podoconiosis (from exposure to mineral microparticles

Figura 1 – Limfedem secundar al membrului superior la o pacientă cu antecedente de cancer mamar operat și evidare ganglionară axilară.

Figure 1 – Secondary lymphedema of the upper limb in a patient with a history of breast cancer treated by mastectomy and axillary lymph node dissection.



cel mai frecvent în Africa de Est), bolile granulomatoase (boala Crohn, granulomul inghinal, sarcoidoza), obezitatea și traumatismele [9–11]. Cea mai frecventă cauză de limfedem secundar la nivel mondial este filarioza, o infecție parazitară determinată de *Wuchereria bancrofti*, în timp ce în țările occidentale principalele cauze sunt cancerul și tratamentele oncologice [3].

Forme acute ale limfedemului au fost descrise în literatură, fiind determinate de incompetența temporară a drenajului limfatic ca urmare a unui răspuns inflamator local. Aceasta duce la limfedem tranzitoriu prin dilatarea vaselor limfatice și drenaj deficitar. Situații de acest tip, observate în traumatismele musculoscheletale sau arsuri, sunt denumite limfedeme post-traumatice (LPT) și sunt considerate un răspuns fiziologic. LPT se rezolvă de obicei spontan, cu excepția cazurilor în care sistemul limfatic este afectat permanent în timpul procesului de vindecare [12,13].

Fiziopatologie – de la leziune la modificările cutanate

Timp de mulți ani s-a considerat că doar drenajul limfatic deficitar este responsabil pentru instalarea limfedemului. Totuși, studii recente sugerează că afectarea sistemului limfatic reprezintă doar primul pas într-un mecanism mult mai complex.

Sistemul limfatic are un rol esențial în reglarea răspunsurilor imune. Atunci când este lezat, această afectare acționează ca un eveniment declanșator pentru un proces inflamator cronic care duce la dezvoltarea limfedemului. Celulele lezate eliberează damage-associated molecular patterns (DAMPs), care induc un status pro-inflamator local și activează celulele dendritice (CD). Odată activate, CD migrează spre ganglionii limfatici, influențând diferențierea celulelor T-helper (Th) și stimulând producția de mediatori inflamatori precum interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$), interleukina-4 (IL-4), IL-13 și transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) [14].

Celulele T-helper se diferențiază ulterior în subseturi Th1 și Th2, fiecare secretând un profil distinct de citokine. Atât celulele Th1, cât și cele Th2 afectează limfangiogeneza și activează

în volcanic soils, most common in eastern Africa), granulomatous diseases (Crohn disease, granuloma inguinale, sarcoidosis), obesity, and trauma [9–11]. The most common cause of secondary lymphedema worldwide is filariasis, a parasitic infection due to *Wuchereria bancrofti*, whereas in Western countries the leading causes are cancer and cancer-related treatments [3].

Acute forms of lymphedema have been described in the literature, caused by temporary incompetence of lymphatic drainage as a result of a local inflammatory response. This leads to transient lymphedema due to lymphatic vessel dilation and impaired drainage. Such situations, observed in musculoskeletal trauma or burns, are referred to as post-traumatic edema (PTL) and are considered a physiological response. PTL usually resolves spontaneously, unless the lymphatic system is permanently damaged during the healing process [12,13].

Pathophysiology - from injury to skin changes

For many years, the pathophysiology of lymphedema was oversimplified, as it was commonly believed that impaired lymph drainage alone was responsible for the disease. However, recent studies suggest that lymphatic system injury is only the initial step in a far more complex mechanism.

The lymphatic system plays a crucial role in regulating immune responses. When it is injured, this damage acts as a trigger event for a chronic inflammatory process that leads to lymphedema development. Damaged cells release damage-associated molecular patterns (DAMPs), which induce a local pro-inflammatory state and activate dendritic cells (DC). Once activated, DC migrate to the lymph nodes, influencing T-helper (Th) cell differentiation and promoting the production of inflammatory mediators such as interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$), interleukin-4 (IL-4), IL-13, and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) [14].

T-helper cells further differentiate into Th1 and Th2 subsets, each releasing a distinct subset of cytokines. Both Th1 and Th2 cells impair lymphangiogenesis and activate macrophages, but Th2 cells appear to play more important role in producing fibrosis [15].

macrofagele, însă celulele Th2 par să joace un rol mai important în producerea fibrozei [15].

Macrofagele au, de asemenea, un rol central în patogeneza limfedemului. Ele se pot diferenția în două fenotipuri principale – M1 și M2 – fiecare cu un profil de citokine distinct, care fie promovează inflamația (M1), fie susțin repararea tisulară și regenerarea (M2) [15]. În stadiile incipiente ale limfedemului, macrofagele M2 secretă factori de creștere care stimulează limfangiogeneza. Totuși, în stadiile tardive, odată cu instalarea modificărilor fibroase, numărul macrofagelor M2 scade [15-17]. În plus, macrofagele produc IL-6, un regulator esențial al depunerii de țesut adipos [15,16,18]. Acest fapt întreține inflamația cronică, afectând suplimentar drenajul limfatic; inhibă limfangiogeneza și favorizează acumularea de țesut fibroadipos, conducând la progresia limfedemului.

Stadializare

Conform consensului Societății Internaționale de Limfologie (SIL), limfedemul este clasificat în patru stadii în funcție de severitate [19].

Stadiul 0 (latent/subclinic) este caracterizat prin transport limfatic alterat, fără edem vizibil; poate rămâne nediagnosticat luni sau ani până la apariția edemului clinic. Stadiul 1 este caracterizat de acumularea precoce de lichid bogat în proteine, cu edem cu semnul godeului pozitiv, reversibil prin ridicarea membrului. Stadiul 2 este reprezentat de edem cu semnul godeului negativ datorat debutului fibrozei și acumulării persistente de solide patologice (grăsime și proteine); în acest stadiu, ridicarea membrului rareori reduce edemul. Stadiul 3 (elefantiazis limfostatic) este caracterizat de edem sever, îngroșarea pielii, papilomatoză, acantoză și depunere suplimentară de țesut fibroadipos – modificări ireversibile ale structurii pielii [19].

Consensul SIL menționează că mai multe stadii de limfedem pot fi prezente pe același membru, în funcție de gradul de afectare al diferitelor teritorii limfatice [19].

Examinare clinică

Limfedemul poate afecta orice parte a corpului, însă cel mai frecvent sunt implicate

Macrofages also play a pivotal role in the pathogenesis of lymphedema. They can differentiate into two main phenotypes – M1 and M2 – each with distinct cytokine profiles that either promote inflammation (M1) or support tissue repair and regeneration (M2) [15]. In the early stages of lymphedema, M2 macrophages secrete growth factors that stimulate lymphangiogenesis. However, in later stages, once fibrotic changes are established, the number of M2 macrophages declines [15-17]. In addition, macrophages produce interleukin-6 (IL-6), a key regulator of adipose tissue deposition [15,16,18]. This perpetuates a state of chronic inflammation, which further impairs lymphatic drainage, inhibits lymphangiogenesis, and promotes fibroadipose tissue accumulation – ultimately driving the progression of lymphedema.

Stanging

According to the International Society of Lymphology (ISL) Consensus, lymphedema is classified into four stages based on severity [19]. Stage 0 (latent/subclinical) is characterized by altered lymph transport without visible swelling, which may remain undetected for months or years before clinical edema develops.

Stage 1 involves the early accumulation of protein-rich fluid with pitting edema that is reversible with limb elevation; increased cellular proliferation may also be observed. Stage 2 is marked by non-pitting edema, the onset of fibrosis, and the persistent accumulation of pathological solids such as fat and proteins; at this point, limb elevation rarely reduces swelling, and pitting may disappear as fibrosis and adipose deposition progress. Stage 3, or lymphostatic elephantiasis, presents severe swelling, skin thickening, papillomatosis, acanthosis, and further fibroadipose deposition - irreversible changes in skin structure [19]. The ISL Consensus notes that more than one stage of lymphedema may be present on the same limb, depending on the degree of alterations in different lymphatic areas [19].

Clinical examination

Lymphedema can affect any part of the body, the limbs being most commonly involved. Early

membrele. Modificările precoce debutează de obicei distal, la nivelul mâinii sau piciorului, cu edem progresiv. Mai rar, edemul capului și trunchiului este observat în limfedemul generalizat primar, tumefacția fiind mai accentuată dimineața și diminuându-se în cursul zilei, datorită ortostatismului care favorizează drenajul limfatic [20,21].

În limfedemul membrelor inferioare, dorsul piciorului este de regulă primul segment afectat, determinând un aspect de „cocoasă de bivol”, iar degetele sunt și ele implicate, fiind denumite frecvent „degete cârnaț” (sausage toes) (Figura 2) [22,23]. Edemul cu godeu este caracteristic stadiilor precoce, dar tinde să dispară pe măsura progresiei bolii, din cauza depunerii crescute de țesut fibroadipos [20]. Piciorul și glezna își pierd conturul anatomic determinat de proeminențele maleolare, deoarece edemul umple spațiile retromaleolare și șterge pliurile transversale ale tălpii (Figura 2) [21].

Pacienții descriu cel mai frecvent o senzație de greutate, care poate duce la limitarea funcționalității, inclusiv incapacitatea de a desfășura activități fizice specifice vârstei: mâncatul sau scrisul (când este afectat membrul superior), târâtul sau mersul (membrul inferior), respectiv practicarea sporturilor [4,6].

Pe măsură ce pielea se îngroașă și formează pliuri ce nu pot fi ridicate, igiena corespunzătoare devine dificilă, iar tegumentul este predispus la fisuri și infecții. În unele cazuri poate apărea limforee, manifestată prin scurgerea limfei la

changes usually begin distally, in the hand or foot, with progressive swelling. Less frequently, edema of the head and trunk is observed in primary generalized lymphedema, with swelling more prominent in the morning and decreasing during the day as upright posture favors lymphatic drainage [20,21].

In lower-limb lymphedema, the dorsum of the foot is typically affected first, producing a „buffalo hump” appearance, while the toes are involved as well, often referred to as „sausage toes” (Figure 2) [22, 23]. Pitting edema is characteristic in the early stages but tends to disappear as the disease progresses, due to increasing fibroadipose tissue deposition [20]. The foot and ankle lose definition as a result of edema filling the retromalleolar spaces and due to effacement of the natural transverse creases of the foot (Figure 2) [21].

Patients most commonly report a sensation of heaviness which may result in functional impairment, particularly the inability to carry out typical age-appropriate physical activities including eating or writing (when the upper extremity is affected), crawling or walking (lower extremity), and playing sports [4,6].

As the skin thickens, forming folds that cannot be pinched or lifted, proper hygiene becomes challenging, and the skin is predisposed to breaking and infections. Lymphorrhea may appear in some cases, manifesting as lymph fluid leaking through skin surface, either through a lymphocutaneous fistula or as transsudate [24].



Figura 2 – Membru inferior cu elefantiazis, prezentând deformarea piciorului în „cocoasă de bivol” și „degete cârnaț”, cu ștergerea conturului maleolar. Pielea prezintă eritem și fibroză, cu grade variabile de papilomatoză (distal se observă papule ferme, proximal se pot observa noduli) și hiperkeratoză. La nivelul regiunii maleolare interne - ulcer net delimitat acoperit de secreții galben-purulente în cantitate mare.

Figure 2 – Lower limb affected by elephantiasis, showing a characteristic “buffalo hump” deformity of the foot and “sausage toes”, with loss of malleolar definition. The skin presents erythema and fibrosis, accompanied by varying degrees of papillomatosis (firm papules distally, nodules proximally) and hyperkeratosis. A well-defined ulcer with abundant yellow exudate is present in the medial malleolar region.

suprafața pielii, fie printr-o fistulă limfocutanată, fie ca transsudat [24].

Inițial, modificările de textură cutanată constau în papilomatoză fină și hiperkeratoză, conferind o senzație de rugozitate asemănătoare hârtiei abrazive la palpare; ulterior, acestea evoluează spre papule și noduli fermi [21,23]. Ulcerațiile cutanate sunt neobișnuite dacă circulația arterială și venoasă este intactă; totuși, ele pot apărea în forme severe de limfedem, pornind de la leziuni minore ale pielii [20]. Deficitul drenajului limfatic poate, de asemenea, să împiedice vindecarea rănilor [4].

Semnul Stemmer

Semnul Stemmer este un instrument util, reflectând fibroza cutanată. În stadiile incipiente ale bolii, pielea de pe fața dorsală a celui de-al doilea deget de la picior poate fi prinsă și ridicată (semn Stemmer negativ), în timp ce în limfedemul avansat, îngroșarea pielii împiedică această manevră (semn Stemmer pozitiv) [21].

Semnul Stemmer are o sensibilitate de 92%, dar o specificitate de doar 57%. Un semn Stemmer pozitiv sugerează limfedem, deși pot apărea rezultate fals-pozitive la pacienții obezi. Un semn Stemmer negativ nu exclude diagnosticul, deoarece pacienții pot fi în stadii precoce ale bolii; în astfel de situații se recomandă metode suplimentare de diagnostic, precum limfoscintigrafia [20,25].

Elefantiazis nostras verrucosa

Un tip particular de elefantiazis este reprezentat de elefantiazis nostras verrucosa (ENV), descris de obicei la nivelul membrelor inferioare. În 1969, Castellani a descris patru subtipuri de elefantiazis: elefantiazis tropica (secundar filariozei), ENV (cauzat de infecții bacteriene recurente care afectează drenajul limfatic), elefantiazis simptomatică (rezultat din infecții non-bacteriene, cancer sau traumatisme) și elefantiazis congenită (forme ereditare) [26].

Inițial, ENV a fost definit ca o afecțiune rezultată din obstrucția limfatică provocată de infecții bacteriene recurente, termenul „nostras” fiind folosit pentru a diferenția modificările limfadenomatoase întâlnite în regiunile temperate de limfedemul filarial din zonele tropicale. Deși terminologia a fost utilizată inconsistent de-a lungul timpului, literatura recentă definește

Inițial, skin texture changes consist of fine papillomatosis and hyperkeratosis, giving the surface a rough, sandpaper-like feel on palpation, progressing to firm papules and nodules [21,23]. Skin ulceration is unusual if the arterial and venous circulation is intact, however they can occur in severe cases of lymphedema, starting from minor skin breaking [20]. Lymphatic drainage impairment may also prevent wounds from healing [4].

Stemmer sign

The Stemmer sign is a useful tool, reflecting skin fibrosis. In early disease, the skin on the dorsal surface of the second toe can be pinched and lifted (negative Stemmer sign), while in advanced lymphedema, skin thickening prevents this maneuver (positive Stemmer sign) [21]. The Stemmer sign has a sensitivity of 92% but a specificity of only 57%. A positive Stemmer sign strongly suggests lymphedema, although false positives may occur in obese patients. A negative Stemmer sign does not exclude the diagnosis, as patients may be in the early stages of the disease; in such cases, further diagnostic methods, such as lymphoscintigraphy, should be considered [20,25].

Elephantiasis nostras verrucosa

A particular type of elephantiasis is represented by elephantiasis nostras verrucosa (ENV) and is usually described in lower limbs. In 1969, Castellani described four subtypes of elephantiasis: elephantiasis tropica (secondary to filariasis), ENV (caused by recurrent bacterial infections that impair lymphatic drainage), elephantiasis symptomatica (resulting from non-bacterial infections, cancer, or trauma), and elephantiasis congenita (inherited forms) [26]. ENV was originally defined as a condition arising from lymphatic obstruction caused by recurrent bacterial infections, with the term „nostras” used to distinguish lymphadenomatous changes observed in temperate regions from filarial lymphedema seen in tropical regions. Although the terminology has historically been inconsistent, recent literature defines ENV more broadly as a manifestation of lymphatic obstruction caused by either infectious or noninfectious factors [26,27].

ENV mai larg, ca o manifestare a obstrucției limfatice provocată atât de factori infecțioși, cât și non-infecțioși [26,27]. Clinic, ENV se caracterizează prin mărirea dramatică a membrului, cu fibroză „lemnăasă” și modificări cutanate. Papilomatoza cu aspect de „pavaj” poate progresa spre leziuni nodulare, determinând un aspect verucos al pielii (Figura 3) [9,27].

Histologic, ENV prezintă hiperplazie pseudoepiteliomatoasă, dilatarea vaselor limfatice, pierderea papilelor dermice și a glandelor sudoripare, precum și fibroză dermică și subcutanată [27]. Evoluția bolii duce la complicații severe, inclusiv infecții recurente și invaliditate, cu necesitatea amputației în cazurile avansate [27].

Papillomatosis cutis lymphostatica

Papillomatosis cutis lymphostatica este o manifestare rară a limfedemului primar. Se prezintă sub formă de leziuni cutanate hiperkeratozice, cu aspect de verucă. Histologic, este caracterizată prin hiperkeratoză, acantoză verucoidă a epidermului, dilatarea vaselor limfatice și fibroză dermică [21,28,29].

Clinically, ENV is characterized by a dramatic enlargement of the limb, with “woody” fibrosis and cutaneous changes. Papillomatosis with a cobblestone-like pattern may progress to nodular lesions, resulting in a verrucous, mossy appearance of the skin (Figure 3) [9,27]. Histologically, ENV shows pseudoepitheliomatous hyperplasia, dilated lymphatic vessels, loss of dermal papillae and sweat glands, and fibrosis of the dermis and subcutis [27]. Disease progression leads to severe complications, including recurrent infections and disability, with amputation sometimes required in advanced cases [27].

Papillomatosis cutis lymphostatica

Papillomatosis cutis lymphostatica is a rare manifestation of primary lymphedema. It presents as focal hyperkeratotic, verrucous lesions of the skin, with a wart-like appearance. Histologically, it is characterized by hyperkeratosis, verrucoid acanthosis of the epidermis, dilated lymphatic vessels, and dermal fibrosis [21,28,29].



Figura 3 – Pacient cu ENV, prezentând papilomatoza caracteristică, cu aspect verucos, de piatră de pavaj.

Figure 3 – Patient with ENV exhibiting characteristic verrucous, cobblestone-like papillomatosis.

Lymfedema rubra

Lymfedema rubra se referă la eritemul care dispare la vitropresiune și care poate apărea într-un membru limfedematos și este adesea confundat cu celulita. Spre deosebire de infecția propriu-zisă, acesta evoluează tipic într-o manieră staționară, fără febră, iar eritemul persistă în ciuda tratamentului antibiotic. Aceste caracteristici ar trebui să ridice suspiciunea pentru acest diagnostic. Se consideră că afecțiunea rezultă din inflamația locală care duce la hiperemie și creșterea temperaturii zonei afectate, fiind privită ca un semn precoce al lipodermatosclerozei [23,24,30].

Limfedem inflamator bilateral al membrelor inferioare (eng. BLEIL)

BLEIL este o afecțiune descrisă recent, caracterizată prin edem simetric al membrelor inferioare, însoțit de eritem și durere, clinic asemănătoare celulitei. Se consideră că BLEIL apare ca urmare a ortostatismului prelungit, care determină stază venoasă, ulterior limfedem și vasculită asociată. Această formă de limfedem a fost raportată la tineri care încep antrenamente militare și se rezolvă de obicei spontan [31,32].

Flebolimfedemul și lipodermatoscleroza

Flebolimfedemul este o formă de limfedem care se dezvoltă secundar insuficienței venoase cronice (IVC). Pe măsură ce IVC progresează, hipertensiunea venoasă duce la acumularea crescută de lichid interstițial, depășind capacitatea de drenaj a sistemului limfatic și rezultând limfedem secundar [23,24].

Flebolimfedemul poate fi împărțit în două tipuri: flebolimfedem prin insuficiență dinamică și flebolimfedem prin insuficiență limfatică. Primul este caracterizat prin supraîncărcare cu lichid interstițial, cu drenaj limfatic normal, în timp ce al doilea rezultă din afectarea permanentă a sistemului limfatic [23,24]. În timp, inflamația se extinde în țesutul subcutanat, determinând paniculită, care în stadiile cronice evoluează către lipodermatoscleroză. Clinic, gamba capătă forma caracteristică de „sticlă de șampanie inversată”, datorită fibrozei și sclerozei extinse, în timp ce pielea poate prezenta indurație, hiperpigmentare sau atropie alba [30].

Lymphedema rubra

Lymphedema rubra refers to the blanchable erythema that may appear in a lymphedematous limb and is often mistaken for cellulitis. Unlike true infection, it typically evolves in a stationary manner, without fever, and the erythema persists despite antibiotic treatment. These features should raise suspicion for this diagnosis. The condition is thought to result from local inflammation leading to hyperemia and warmth of the affected area, and it is considered an early sign of lipodermatosclerosis [23,24,30].

Bilateral lower extremity inflammatory lymphedema (BLEIL)

BLEIL is a recently described condition characterized by symmetric edema of the lower limbs, accompanied by erythema and pain, clinically resembling cellulitis. BLEIL is considered the result of prolonged orthostatism which leads to venous stasis, subsequent lymphedema, and associated vasculitis. This form of lymphedema has been reported in young adults initiating military training and typically resolves spontaneously [31,32].

***Phlebolymphe-
dema and Lymphodermatosclerosis***

Phlebolymphe-
dema is a form of lymphedema that develops secondary to chronic venous insufficiency (CVI). As CVI progresses, venous hypertension leads to increased interstitial fluid accumulation, exceeding the drainage capacity of the lymphatic system and resulting in secondary lymphedema [23,24].

Phlebolymphe-
dema can be categorized into two types: dynamic insufficiency phlebolymphe-
dema and lymphatic insufficiency phlebolymphe-
dema. The first is characterized by interstitial fluid overload with normal lymphatic drainage, whereas the second results from permanent lymphatic damage [23,24]. Over time, the inflammation extends into the subcutaneous tissue, causing panniculitis, which in chronic stages evolves to lipodermatosclerosis. Clinically, the leg develops the characteristic “inverted bottle” shape due to extensive fibrosis and sclerosis, while the skin may show induration, hyperpigmentation, or atrophie blanche [30].

Modificări unghiale

Koilonychia, descrisă ca unghii hipoplastice, concave („în lingură”), poate apărea și în limfedemul primar. Aceste așa-numite „ski-jump nails” (unghii în pârtie de ski) pot reprezenta un semn precoce al bolii (Figura 4) [22,28].

Sindromul unghiilor galbene (Yellow Nail Syndrome) trebuie luat în considerare la pacienții cu limfedem și simptome respiratorii recurente. Unghiile galbene, îngroșate, cu creștere lentă, asociate cu hiperkeratoză subunghială, onicoliză, striații transversale și cuticule anormale ar trebui să ridice suspiciunea acestui sindrom. Absența infecției fungice și răspunsul slab la terapia antifungică susțin acest diagnostic [33].

Diagnosticul limfedemului

Diagnosticul limfedemului este în general unul clinic, bazat pe aspectul și simptomatologia membrului afectat, corelate cu istoricul pacientului și comorbiditățile asociate. În ceea ce privește limfedemul primar, majoritatea pacienților pot fi diagnosticați pe baza istoricului

Nail changes

Koilonychia, described as hypoplastic, concave (“spoon-shaped”) toenails, may also occur in primary lymphedema. These so-called “ski-jump nails” can represent an early sign of the disease (Figure 4) [22,28].

Yellow nail syndrome should be considered in patients with lymphedema and recurrent respiratory symptoms. Slowly growing, thickened yellow nails with subungual hyperkeratosis, onycholysis, cross-ridging, and abnormal cuticles should raise suspicion for Yellow Nail Syndrome in these patients. The absence of fungal infection and poor response to antifungal therapy further support the diagnosis [33].

Diagnosing lymphedema

The diagnosis of lymphedema is generally clinical, based on the appearance and symptomatology of the affected limb, correlated with the patient's history and associated comorbidities.

Regarding primary lymphedema, most patients can be diagnosed based on medical



Figura 4 – Membru inferior afectat de limfedem, papilomatoză, hiperkeratoză, cu deformarea unghiilor (koilonychie).

Figure 4 –Lower limb affected by lymphedema exhibiting papillomatosis, hyperkeratosis, characteristic deformities and koilonychia.

medical și a examenului fizic – etape obligatorii în evaluarea sugărilor, copiilor sau adolescenților cu extremități umflate. Vârsta de debut, tiparul și progresia edemului, factorii agravanți sau amelioranți, istoricul infecțiilor și simptomele asociate trebuie analizate. În cazurile pediatrice, istoricul perinatal detaliat este esențial [6].

Examinarea clinică trebuie să înceapă cu localizarea exactă a edemului și evaluarea extinderii acestuia, urmată de aprecierea godeului, a prezenței țesutului fibrotic și a semnelor de infecție. Examinarea trebuie să includă și identificarea semnelor sugestive pentru limfedemul secundar (ex. compresie externă printr-o masă sau boală sistemică), precum și stigmatelne sindroamelor asociate cu limfedemul primar (spre exemplu distichiazis, dismorfism facial sau retard intelectual). Un set minim de analize de laborator – hemoleucogramă completă, teste pentru funcția renală și hepatică, teste pentru funcția tiroidiană și albumina serică – trebuie efectuat în toate cazurile pediatrice de limfedem pentru excluderea cauzelor sistemice de edem. Când istoricul și examenul clinic sunt neconcludente, limfoscintigrafia este recomandată ca metodă de diagnostic standard („gold standard”), permițând evaluarea funcțională a drenajului limfatic [6].

Investigații paraclinice

Mai multe tehnici non-invazive sunt disponibile pentru evaluarea limfedemului, incluzând măsurarea circumferinței membrelor, metoda volumetrică a deplasării apei, spectroscopia de bioimpedanță (BIS), perometria și tonometria. Deși volumetria și măsurătorile cu banda centimetrică sunt frecvent utilizate și ieftine, acestea au sensibilitate și aplicabilitate limitate. BIS permite detectarea precoce a limfedemului prin măsurarea lichidului extracelular prin impedanță electrică, perometria utilizează scanarea cu infraroșu pentru evaluarea rapidă și reproductibilă a volumului membrului, iar tonometria estimează compresibilitatea țesuturilor pentru a evalua fibroza și edemul, fiecare metodă având avantaje și limitări tehnice specifice [34,35].

Tehnicile imagistice oferă informații funcționale și anatomice despre sistemul limfatic și țesuturile înconjurătoare.

history and physical examination – mandatory steps when evaluating infants, children, or adolescents presenting with swollen extremities. Age of onset, pattern and progression of edema, aggravating or alleviating factors, history of infections, and associated symptoms should be assessed. In pediatric cases, a detailed perinatal history is essential [6].

Clinical examination should begin with precise localization of the swelling and assessment of its extent, followed by evaluation of pitting, presence of fibrotic tissue, and signs of infection. Examination should also include screening for features suggestive of secondary lymphedema (e.g., signs of external compression by a mass or systemic disease) as well as stigmata of syndromes associated with primary lymphedema (such as distichiasis, facial dysmorphism, or intellectual disability). A baseline laboratory panel – including complete blood count, renal and hepatic function tests, thyroid function, and serum albumin – should be performed in all children with lymphedema to exclude systemic causes of edema. When history and physical examination are inconclusive, lymphoscintigraphy is recommended as the gold standard diagnostic tool, allowing functional assessment of lymphatic drainage [6].

Paraclinical investigations

Several non-invasive techniques are available for assessing lymphedema, including circumferential limb measurements, water displacement volumetry, bioimpedance spectroscopy (BIS), perometry, and tonometry. Despite their high availability and low cost, volumetry and tape measurements have sensitivity and practical limitations. BIS allows early detection of lymphedema by measuring extracellular fluid via electrical impedance, perometry uses infrared scanning to provide rapid and repeatable limb volume assessment, and tonometry estimates tissue compressibility to evaluate fibrosis and swelling, each with specific advantages and technical constraints [34,35].

Imaging techniques provide functional and anatomical information about the lymphatic system and surrounding tissues.

Contrast lymphography was the first used lymphatic imaging technique. It provides

Limfografia cu contrast a fost prima tehnică imagistică folosită pentru vizualizarea sistemului limfatic. Aceasta permite vizualizarea anatomică detaliată a vaselor limfatice prin canulare directă și injectare de contrast iodată, însă este invazivă, dificilă tehnic și a fost în mare parte abandonată în practica de rutină din cauza complicațiilor [36].

Limfoscintigrafia și limfoscintigrafia SPECT-CT (Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography) sunt considerate standardul de aur. Limfoscintigrafia presupune injectarea subcutanată a unui radio-trasor (de obicei Tc-99m) pentru a evalua drenajul limfatic în timp, iar varianta SPECT-CT oferă rezoluție spațială crescută și o corelație anatomică precisă, fiind deosebit de utilă în planificarea preoperatorie [37].

Limfangiografia RM (cu sau fără gadoliniu) utilizează secvențe RMN (rezonanță magnetică nucleară) pentru vizualizarea vaselor limfatice și a țesuturilor înconjurătoare, oferind un contrast excelent al țesuturilor moi, vizualizare completă a membrului, fără expunere la radiații [38].

Limfangiografia NIRF sau ICG-FL (Near-infrared fluorescence lymphangiography or indocyanine green fluorescence lymphangiography) utilizează verde indocianină și imagini cu infraroșu pentru a vizualiza vasele limfatice superficiale în timp real, oferind imagini în dinamică, cu rezoluție ridicată, fiind minim invaziv, dar cu penetrare limitată de 1–2 cm; poate fi considerată mai precisă decât limfo-scintigrafia [39].

Ecografia este disponibilă la scară largă, ieftină, lipsită de iradiere și poate identifica patologii venoase sau de țesuturi moi asociate, însă oferă o vizualizare limitată a vaselor limfatice și este dependentă de operator [40].

CT-limfangiografia presupune injectarea de contrast în vasele sau ganglionii limfatici, urmată de imagistică CT, oferind detalii anatomice de înaltă rezoluție pentru cartografierea chirurgicală. Este invazivă, implică utilizarea radiațiilor și riscuri legate de administrarea substanței de contrast [40].

Imagistica fotoacustică este o metodă experimentală ce combină lumina laser și detecția cu ultrasunete pentru a produce imagini funcționale și structurale de înaltă rezoluție ale sistemului limfatic și vascular [40].

detailed anatomical visualization of lymphatic channels through direct cannulation and iodinated contrast injection but is invasive, technically demanding, and largely abandoned in routine practice due to complications [36].

Lymphoscintigraphy and SPECT-CT lymphoscintigraphy (Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography) is considered the gold standard. Lymphoscintigraphy uses subcutaneous injection of a radio-tracer, typically Tc-99m to assess lymphatic drainage function over time, while the SPECT-CT variant increases spatial resolution, provides precise anatomical correlation, being particularly useful for preoperative planning [37].

MR (magnetic resonance) lymphangiography performed with or without gadolinium contrast uses MRI (magnetic resonance imaging) sequences to visualise lymphatic vessels and surrounding tissues, offering excellent soft tissue contrast, whole-limb visualisation, and no radiation exposure [38].

Near-infrared fluorescence (NIRF) lymphangiography or indocyanine green fluorescence lymphangiography (ICG-FL) uses indocyanine green dye and near-infrared imaging to visualise superficial lymphatic vessels in real time, providing dynamic, high-resolution images with minimal invasiveness but limited tissue penetration of only 1-2 cm and may be considered more accurate than lymphoscintigraphy [39].

Ultrasound is a widely available, inexpensive, and radiation-free tool that can detect associated venous or soft tissue pathology, although it offers limited direct visualisation of lymphatic vessels and is operator-dependent [40].

CT lymphangiography involves contrast injection into lymphatic vessels or nodes, followed by CT imaging, to obtain high-resolution anatomical detail for surgical mapping. It is invasive and involves both radiation and contrast-related risks [40].

Photoacoustic imaging is an experimental method combining laser light excitation with ultrasound detection to produce high-resolution functional and structural images of lymphatic and vascular systems [40].

Provocările diagnosticului diferențial

Diagnosticul diferențial al limfedemului include un spectru larg de afecțiuni care se pot manifesta prin edem la nivelul membrelor. Acestea variază de la cauze sistemice de edem – cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența renală, sindromul nefrotic și ciroza – până la cauze localizate, inclusiv tromboza venoasă profundă (TVP), insuficiența venoasă cronică (IVC), lipedemul, mixedemul pretibial, celulita, chistul Baker, edemul idiopatic, edemul indus de medicamente (antipsihotice, antidepressive, agenți antiparkinsonieni, bifosfonați) și complicațiile postoperatorii. La copii, trebuie luată în considerare și asocierea edemului membrelor inferioare cu artrita [41].

Edemul sistemic

Edemul sistemic (insuficiența cardiacă, insuficiența renală, sindromul nefrotic, ciroza) se caracterizează prin acumularea fluidului interstițial, comparativ cu limfedemul, care apare prin acumularea de limfă [4]. Edemul sistemic este de obicei bilateral. Investigațiile de laborator și metodele imagistice, precum ecocardiografia, ecografia hepatică cu teste funcționale, ecografia renală și nivelurile serice de albumină sunt necesare pentru a stabili cauza [41].

TVP și IVC

TVP se manifestă prin debut brusc cu edem, căldură locală și durere la nivelul gambei; diagnosticul se confirmă prin ecografie Doppler. Una dintre sechelele cronice este sindromul postflebitic, în care refluxul sau insuficiența venoasă determină edem cronic, lipodermatoscleroză, vene varicoase sau ulcere venoase. În IVC, edemul se ameliorează de obicei prin ridicarea membrului, un aspect care nu se observă în limfedemul avansat. Este important de menționat că pacienții cu afecțiuni venoase pot dezvolta și afectare a drenajului limfatic. În cazurile neclare, limfosintigrafia este utilă pentru a diferenția limfedemul primar de edemul de origine venoasă [41].

Lipedemul

Lipedemul este o afecțiune cronică, care afectează de obicei femeile, caracterizată prin depunere simetrică și disproporționată de țesut

The challenge of differential diagnosis

The differential diagnosis of lymphedema includes a broad spectrum of conditions that may present with limb swelling. These range from systemic causes of edema – such as congestive heart failure, renal failure, nephrotic syndrome, and cirrhosis – to localized causes, including deep vein thrombosis (DVT), CVI, lipedema, pretibial myxedema, cellulitis, Baker cyst, idiopathic edema, drug-induced edema (antipsychotics, antidepressants, anti-Parkinsonian agents, bisphosphonates), and postoperative complications. In children, associated lower-limb swelling in the setting of arthritis should also be considered [41].

Systemic edema

Systemic edema (heart failure, renal failure, nephrotic syndrome, cirrhosis) is characterized by increased interstitial fluid compared to lymphedema which is caused by an accumulation of lymph fluid [4]. Systemic edema is typically bilateral. Laboratory investigations and imaging modalities, such as echocardiography, liver ultrasound with function tests, renal ultrasound, and serum albumin levels are necessary in order to diagnose the cause [41].

DVT and CVI

DVT presents with acute onset of swelling, warmth, and calf tenderness; the diagnosis is confirmed with Doppler ultrasonography. One of its chronic sequelae is postphlebotic syndrome, in which venous reflux or insufficiency leads to chronic swelling, lipodermatosclerosis, varicose veins, or venous ulcers. In CVI, edema typically improves with limb elevation, a feature not observed in advanced lymphedema. Importantly, patients with venous disease have also been shown to develop impaired lymphatic drainage. In uncertain cases, lymphoscintigraphy is useful to differentiate between primary lymphedema and venous-origin edema [41].

Lipedema

Lipedema is a chronic disorder, usually affecting women, characterized by symmetrical, disproportionate adipose tissue deposition in the lower extremities. The lower limbs are affected

adipos la nivelul membrelor inferioare. Picioarele sunt afectate simetric, de la șolduri până la glezne, cu excepția picioarelor – un semn clinic cunoscut sub denumirea de „cut-off sign”. În plus față de semnul Stemmer negativ, diferențierea dintre limfedem și lipedem se poate realiza prin examinarea clinică și istoricul familial [22].

Complicațiile limfedemului

Complicații infecțioase

La pacienții cu limfedem, complicațiile infecțioase precum celulita, erizipelul și limfangita sunt frecvente din cauza afectării drenajului limfatic și a acumulării de lichid bogat în proteine, ceea ce reduce imunitatea locală și facilitează infecția. Celulita și erizipelul se manifestă de obicei cu prodrom febril asemănător gripei, edem, roșeață și durere la nivelul membrului afectat, deși unele semne pot fi mascate de limfedemul preexistent. Riscul este deosebit de ridicat la pacienții cu limfedem cronic sau slab controlat, în special la cei cu fibroză tisulară sau semn Stemmer pozitiv. În plus, aceste infecții pot agrava limfedemul, creând astfel un cerc vicios [42,43].

Limfangita, o inflamație a canalelor limfatice, este cel mai frecvent cauzată de infecții bacteriene, dar poate apărea și în urma infecțiilor parazitare, cum ar fi filariaza, sau infecțiilor cu micobacterii. Se manifestă prin benzi eritematoase liniare, care se răspândesc rapid, însoțite de simptome sistemice precum febră, frisoane și stare generală alterată [44].

Infecțiile fungice, în special tinea pedis, sunt raportate la aproximativ 40% dintre pacienții cu limfedem. Macerarea și distrugerea barierei cutanate asociate acestor infecții cresc riscul de colonizare bacteriană, favorizând astfel celulita [6].

Episoadele recurente de infecție sunt frecvente în limfedem, afectând semnificativ calitatea vieții pacienților și agravând rezultatele clinice, subliniind importanța prevenției și a managementului eficient. Măsurile standard includ terapia compresivă, drenajul limfatic manual, îngrijirea corectă a pielii și unghiilor și evitarea traumatismelor sau a căldurii excesive, în timp ce intervențiile emergente, cum ar fi liposucția, anastomoza limfo-venoasă și transferul de ganglioni limfatici vascularizați,

symmetrically, from hips to the ankles, sparing the feet—a clinical feature referred to as the “cut-off sign”. In addition to a negative Stemmer sign, the distinction between lymphedema and lipedema can be made through clinical examination and family history [22].

Complications of lymphedema

Infectious complications

In lymphedema, infectious complications such as cellulitis, erysipelas, and lymphangitis are common due to impaired lymphatic drainage and protein-rich fluid accumulation, which reduce local immune defences and facilitate infection.

Cellulitis and erysipelas usually present with a flu-like febrile prodrome, swelling, edema, redness, and pain in the affected limb, although some signs may be masked by the pre-existing lymphedema. The risk is particularly high in patients with chronic or poorly controlled lymphedema, especially those with tissue fibrosis or a positive Stemmer’s sign. Furthermore, these infections can exacerbate lymphedema, thus creating a vicious cycle [42,43].

Lymphangitis, an inflammation of the lymphatic channels, is most often caused by bacterial infections but may also arise from parasitic infections such as filariasis or mycobacterial infections. It typically presents with rapidly spreading linear erythematous streaks accompanied by systemic symptoms like fever, chills, and malaise [44].

Fungal infections, particularly tinea pedis, are reported in approximately 40% of patients with lymphedema. The maceration and disruption of the skin barrier associated with these infections increase the risk of bacterial colonization, thereby predisposing patients to cellulitis [6].

Recurrent episodes of infection are common in lymphedema, significantly impairing quality of life and worsening clinical outcomes, highlighting the importance of prevention and effective management. Standard measures include compression therapy, manual lymphatic drainage, proper skin and nail care, and avoidance of trauma or excessive heat, while emerging interventions such as liposuction, lymphovenous anastomosis, and vascularized

sunt din ce în ce mai utilizate pentru a gestiona limfedemul și a reduce riscul de infecție [45].

Angiosarcomul și sindromul Stewart-Treves

Angiosarcomul este o complicație rară, dar extrem de agresivă a limfedemului cronic, cu un risc raportat de aproximativ 10% în cazurile de limfedem persistent mai mult de un deceniu [46]. Este asociat în special cu sindromul Stewart-Treves, o afecțiune care apare predominant la pacienții cu limfedem post-radioterapie, afectând membrul superior în peste 90% din cazuri [47]. Grupul cu cel mai mare risc îl constituie femeile de vârstă mijlocie cu istoric de mastectomie în urma cancerului mamar. Staza limfatică cronică și hipoxia tisulară sunt considerați factori care favorizează transformarea malignă a celulelor endoteliale, cu modificări neoplazice ce pot apărea în vasele limfatice nou formate din țesutul afectat [47,48].

Din punct de vedere clinic, angiosarcomul se prezintă adesea ca o pigmentare asemănătoare cu o vânătăie, care se mărește treptat, infiltrază pielea adiacentă și poate progresa către edem, ulcerare și necroză, asociate cu durere. Afecțiunea este asociată cu comorbidități precum hipertensiunea arterială și alte boli cardiovasculare. Metastazele apar precoce, cel mai frecvent la nivelul plămânilor, cavității toracice, ficatului sau oaselor. Managementul implică o combinație între rezecția chirurgicală și terapia oncologică, însă prognosticul rămâne rezervat din cauza comportamentului agresiv al tumorii [48,49].

Alte malignități

Alte malignități raportate în contextul limfedemului cronic includ sarcomul Kaposi, carcinomul bazocelular, carcinomul scuamocelular, melanomul și limfomul cutanat. Apariția lor se consideră a fi facilitată de inflamația cronică, staza limfatică persistentă și imunosupresia locală, care împreună creează un mediu propice transformării maligne. Riscul de dezvoltare a sarcomului Kaposi sau a melanomului malign este deosebit de semnificativ în limfedemul secundar filariazei cauzate de *Wuchereria bancrofti*, unde vasele limfatice dilatate și anormale predispun la modificări neoplazice [46,50,51].

lymph node transfer are increasingly adopted to manage lymphedema and reduce the risk of infection [45].

Angiosarcoma and Stewart-Treves Syndrome

Angiosarcoma is a rare but highly aggressive complication of chronic lymphedema, with a reported risk of approximately 10% in lymphedema persisting for more than a decade [46]. It is most notably associated with Stewart-Treves syndrome, a condition that predominantly occurs in patients with post-radiotherapy lymphedema, affecting the upper limb in over 90% of cases [47]. The highest-risk group comprises middle-aged women with a history of mastectomy for breast cancer. Chronic lymphatic stasis and tissue hypoxia are thought to drive the malignant transformation of endothelial cells, with neoplastic changes potentially arising from newly formed lymphatic vessels in the affected tissue [47,48].

Clinically, angiosarcoma often presents as a bruise-like discoloration that gradually enlarges, infiltrates the overlying skin, and may progress to edema, ulceration and necrosis with associated pain. The condition is associated with comorbidities such as arterial hypertension and other cardiovascular diseases. It metastasizes early, most commonly to the lungs, thoracic cavity, liver, or bones. Management involves a combination of surgical resection and oncologic therapy, yet the prognosis remains poor due to the tumor's aggressive behavior [48,49].

Other malignancies

Other malignancies have also been reported in the setting of chronic lymphedema, including Kaposi's sarcoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma and cutaneous lymphoma. Their occurrence is thought to be facilitated by chronic inflammation, persistent lymph stasis, and local immunosuppression, which together create a permissive environment for malignant transformation. This risk of developing Kaposi sarcoma or melanoma is particularly notable in lymphedema secondary to filariasis caused by *Wuchereria bancrofti*, where aberrant and dilated lymphatic vessels develop, predisposing to neoplastic changes [46,50,51].

Tromboza limfatică

O complicație rară, dar posibilă, a limfedemului este formarea de trombi în vasele limfatice. Acest fenomen, deși neobișnuit, a fost documentat la pacienții cu limfedem secundar intervențiilor chirurgicale oncologice cu disecție ganglionară. Analiza histopatologică decelează de obicei un tromb organizat și proliferare fibroblastică în lumenul limfatic. Cunoașterea acestei complicații este importantă, deoarece poate influența planificarea chirurgicală și rezultatele postoperatorii [52].

Management și tratament

Managementul eficient al limfedemului începe cu strategiile conservatoare, non-invazive, care reduc edemul, previn complicațiile și îmbunătățesc funcția membrului. Elementul central al acestei abordări este terapia decongestivă completă (CDT), un program structurat care integrează mai multe tehnici complementare. Îmbrăcăminte compresivă, cum ar fi mânecile sau bandajele în mai multe straturi, utilizează presiune graduală pentru a stimula fluxul limfatic și a preveni acumularea de lichid. Drenajul limfatic manual (MLD) este o tehnică de masaj care îmbunătățește drenajul prin încurajarea fluxului limfatic către căile funcționale. Activitățile fizice ușoare, precum mersul pe jos sau înotul, stimulează pompa musculară, iar scăderea ponderală reduce stresul mecanic și inflamația în țesuturile afectate. Pacienții sunt sfătuiți să evite căldura excesivă, cum ar fi saunele sau băile fierbinți, care pot agrava edemul. Îngrijirea adecvată a pielii și unghiilor, inclusiv hidratarea, curățarea și tratarea leziunilor minore, ajută la prevenirea infecțiilor, în special a celulitei, care poate agrava disfuncția limfatică [53].

Alte măsuri suportive includ dispozitivele de compresie pneumatică secvențială pentru a oferi presiune intermitentă graduală ca adjuvant al terapiei, kinesiotaping pentru a ridica ușor pielea și a îmbunătăți fluxul limfatic și ridicarea membrului pentru a favoriza întoarcerea fluidelor. De asemenea, este important să se evite injecțiile, recoltările de sânge sau măsurarea tensiunii arteriale la nivelul membrului afectat pentru a minimiza traumatismele și riscul de infecție [54].

Lymphatic thrombosis

A rare but possible complication of lymphedema is the formation of lymphatic vessel thrombi. This phenomenon, although uncommon, has been documented in patients with secondary lymphedema following oncologic surgery with lymph node dissection. Histopathological analysis typically demonstrated organized thrombus and fibroblast proliferation within the lymphatic lumen. Awareness of this complication is important, as it may influence surgical planning and postoperative outcomes [52].

Management and treatment

Effective management of lymphedema begins with conservative, non-invasive strategies that reduce swelling, avoid complications and improve limb function. Central to this approach is complete decongestive therapy (CDT), a structured program that integrates several complementary techniques. Compression garments, such as sleeves or multilayer bandages use graduated pressure to promote lymphatic flow and prevent fluid accumulation. Manual lymphatic drainage (MLD) is a massage technique that improves drainage by encouraging the flow of lymph towards functional lymphatic pathways. Low-impact physical activities such as walking or swimming, stimulates the muscle pump, while weight loss reduces mechanical stress and inflammation in the affected tissues. Patients are also advised to avoid excessive heat, such as saunas or hot baths, which can exacerbate swelling. Proper skin and nail care, including moisturizing, cleaning, and treating minor injuries helps prevent infections, particularly cellulitis, which can worsen lymphatic dysfunction [53]. Additional supportive measures include sequential pneumatic compression devices to provide intermittent gradient pressure as an adjunct to therapy, kinesiotaping to gently lift the skin and improve lymph flow, and elevating the limb to promote fluid return. Also, it is important to avoid injections, blood draws, or blood pressure measurements in the affected limb to minimize trauma and infection risk [54].

Emollients and keratolytics, such as salicylic acid and urea, may be applied to improve the

Emolientele și keratoliticele, cum ar fi acidul salicilic și ureea, pot fi aplicate pentru a îmbunătăți aspectul pielii [24]. Retinoizii orali pot fi prescriși în ENV pentru a reduce papilomatoza și a normaliza keratinizarea. Retinoizii topici pot reprezenta o alternativă pentru a minimiza efectele sistemice, însă eficacitatea lor pe termen lung rămâne de studiat [27].

Atunci când măsurile conservatoare sunt insuficiente pentru controlul limfedemului, se pot lua în considerare intervențiile chirurgicale. Anastomoza limfatico-venoasă (LVA) este o tehnică microchirurgicală care conectează vasele limfatice funcționale direct de venele apropiate, permițând limfei să ocolească căile obstruate și reducând acumularea de lichid. Transferul de ganglioni limfatici vascularizați (VLNT) implică transplantarea ganglionilor limfatici, împreună cu vascularizația lor, dintr-un sit donator în zona afectată pentru a restabili drenajul limfatic. Liposucția poate fi indicată la pacienții cu limfedem cronic care au dezvoltat depuneri fibroase sau adipoase pentru a elimina excesul de țesut subcutanat și a îmbunătăți forma membrului. În special, lipectomia proteică asistată prin liposucție (SAPL) poate viza țesutul limfatic edematos bogat în proteine, reducând atât volumul, cât și staza limfatică. În cazuri selecționate, se poate efectua rezecția chirurgicală a țesutului fibrotic sever pentru a reduce volumul membrului și a îmbunătăți funcția acestuia. Procedurile microchirurgicale și excizionale sunt de obicei asociate cu măsurile conservatoare pentru a obține rezultate optime pe termen lung [54,19].

Pe lângă abordările chirurgicale, terapiile moleculare inovative oferă rezultate promițătoare în managementul limfedemului. Aplicarea topică de Tacrolimus a fost studiată pentru potențialul său de a modula activitatea imună locală, de a reduce inflamația și de a susține funcția limfatică în țesuturile afectate [55]. În modele experimentale, doxiciclina a redus simptomele limfedemului datorită efectului său anti-Th2, diminuând inflamația [56]. Factorii de creștere precum VEGF-C sunt explorați pentru capacitatea lor de a promova limfangiogeneza, în timp ce terapiile bazate pe celule stem vizează repararea și regenerarea structurilor limfatice afectate [57,58]. Opțiunile de tratament homeo-

skin's appearance [24]. Oral retinoids can be prescribed for ENV to reduce papillomatosis and normalize keratinisation. Topical retinoids may serve as an alternative to minimize systemic side effects; however, their long-term efficacy remains to be confirmed [27].

When conservative measures are insufficient to control lymphedema, surgical interventions may be considered. Lymphaticovenous anastomosis (LVA) is a microsurgical technique that connects functioning lymphatic vessels directly to nearby veins, allowing lymph to bypass obstructed pathways and reduce fluid accumulation. Vascularized lymph node transfer (VLNT) involves transplanting lymph nodes, along with their blood supply, from a donor site to the affected area to restore lymphatic drainage. Liposuction may be indicated in patients with chronic lymphedema who have developed fibrotic or fatty deposits to remove the excessive subcutaneous tissue and improve limb shape. In particular, liposuction-assisted protein lipectomy (SAPL) can target protein-rich lymphedematous tissue, reducing both volume and lymph stasis. In selected cases, surgical resection of severely fibrotic tissue can be performed to reduce limb volume and improve function. Both microsurgical and excisional procedures are often integrated with ongoing conservative measures to maximize outcomes [54,19].

In addition to surgical approaches, emerging molecular therapies are showing promise in lymphedema management. Topical tacrolimus has been studied for its potential to modulate local immune activity, reduce inflammation, and support lymphatic function in the affected tissues [55]. In experimental models, doxycycline managed to reduce symptoms of lymphedema due to its anti-Th2 effect, reducing inflammation [56]. Growth factors such as VEGF-C are being explored for their ability to promote lymphangiogenesis, while stem cell-based therapies aim to repair and regenerate damaged lymphatic structures [57,58]. Homeopathic treatment options have been reported in the literature, including plant extracts that showed promising results when used in combination with diuretics, although evidence supporting their efficacy remains limited [59,60].

patic raportate în literatură includ extractele vegetale, care au arătat rezultate promițătoare atunci când sunt utilizate împreună cu diureticele, deși dovezile care le susțin eficacitatea rămân încă limitate [59,60].

Concluzii

Limfedemul este o entitate complexă care necesită o intervenție timpurie și o echipă multidisciplinară pentru managementul adecvat al pacienților. Medicii dermatologi au un rol central în identificarea corectă a limfedemului și în prevenirea complicațiilor acestei afecțiuni.

Conclusions

Lymphedema is a complex entity that requires early intervention and a multidisciplinary team for proper management of patients. Dermatologists have a central role in correctly identifying the lymphedema and preventing the complications of the disease.

Bibliografie/Bibliography

1. Fu MR, Ridner SH, Hu SH, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psychooncology*. 2013;22(7):1466-1484.
2. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM*. 2003;96(10):731-738.
3. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1131:147-154.
4. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):324-331.
5. Sudduth CL, Greene AK. Primary Lymphedema: Update on Genetic Basis and Management. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(7):374-381.
6. Senger JB, Kadle RL, Skoracki RJ. Current Concepts in the Management of Primary Lymphedema. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(5):894.
7. Brouillard P, Witte MH, Erickson RP, et al. Primary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):77.
8. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1009-1020.
9. Hafner A, Sprecher E. Ulcerus. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia, PA. 2018;1828-1846.
10. Chaput G, Ibrahim M, Towers A. Cancer-related lymphedema: clinical pearls for providers. *Curr Oncol*. 2020;27(6):336-340.
11. Hettrick H, Aviles F. All Edema Is Lymphedema: Progressing Lymphedema and Wound Management to an Integrated Model of Care. *Wound Manag Prev*. 2022;68(1):8-15.
12. Minasian RA, Samaha Y, Brazio PS. Post-traumatic lymphedema: review of the literature and surgical treatment options. *Plast Aesthet Res*. 2022;9:18.
13. Kang SM, Lee SM, Kim SY. Acute Traumatic Lymphedema without Tissue Injury Detected by Lymphoscintigraphy. *J Korean Soc Radiol*. 2018;78(1):73-76.
14. Kataru RP, Baik JE, Park HJ, et al. Regulation of Immune Function by the Lymphatic System in Lymphedema. *Front Immunol*. 2019;10:470.
15. Brown S, Dayan JH, Kataru RP, Mehrara BJ. The Vicious Circle of Stasis, Inflammation, and Fibrosis in Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2023;151(2):330e-341e.
16. Lee SO, Kim IK. Molecular pathophysiology of secondary lymphedema. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1363811.
17. Ghanta S, Cuzzzone DA, Torrisi JS, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(9):H1065-H1077.
18. Cuzzzone DA, Weitman ES, Albano NJ, et al. IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(10):H1426-H1434.
19. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2023 Consensus Document of The International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2023;56(4):133-151.

20. Greene AK, Goss JA. Diagnosis and Staging of Lymphedema. *Semin Plast Surg.* 2018;32(1):12-16.
21. Miller A. Lymphödem – Klinik und Behandlung. *Hautarzt.* 2020;71(1):32-38.
22. Bittar S, Simman R, Lurie F. Lymphedema: A Practical Approach and Clinical Update. *Wounds.* 2020;32(3):86-92.
23. Farrow W. Phlebolymphe­dema—a common underdiagnosed and undertreated problem in the wound care clinic. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2010;2(1):14-23.
24. Fife CE, Farrow W, Hebert AA, et al. Skin and Wound Care in Lymphedema Patients: A Taxonomy, Primer, and Literature Review. *Adv Skin Wound Care.* 2017;30(7):305-318.
25. Goss JA, Greene AK. Sensitivity and Specificity of the Stemmer Sign for Lymphedema: A Clinical Lymphoscintigraphic Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;7(6):e2295.
26. Yang YS, Ahn JJ, Haw S, Shin MK, Haw CR. A Case of Elephantiasis Nostras Verrucosa. *Ann Dermatol.* 2009;21(3):326-329.
27. Sisto K, Khachemoune A. Elephantiasis nostras verrucosa: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(3):141-146.
28. Mintoff D, Betts A, Aquilina S. Papillomatosis cutis lymphostatica and ‘Ski-Jump’ nails. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):332-333.
29. Bazouti S, Dikhaye S, Zizi N. Papillomatosis cutis lymphostatica. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85:305-306.
30. Kirsner RS, Pardes JB, Eaglstein WH, Falanga V. The clinical spectrum of lipodermatosclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(4):623-627.
31. Fajardo KA, Keller P, Kobayashi T, et al. Bilateral lower extremity inflammatory lymphedema in Air Force basic trainees: clinical and epidemiologic study of a new disease entity. *JAMA Dermatol.* 2015;151(4):395-400.
32. McCann SE, Dalton SR, Kobayashi TT. Histopathology of bilateral lower extremity inflammatory lymphedema in military basic trainees: A leukocytoclastic vasculitis of the deep vascular plexus. *J Cutan Pathol.* 2017;44:500-503.
33. Preston A, Altman K, Walker G. Yellow nail syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31(4):526-527.
34. Kayýran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg.* 2017;33(2):51-57.
35. National Lymphedema Network. Position Statement of the National Lymphedema Network Internet Published February 2011. Accessed August 5, 2025.
36. Munn LL, Padera TP. Imaging the lymphatic system. *Microvasc Res.* 2014;96:55-63.
37. Kitayama S. Diagnosis and Treatments of Limb Lymphedema: Review. *Ann Vasc Dis.* 2024;17(2):114-119.
38. Guerrini S, Gentili F, Mazzei FG, Gennaro P, Volterrani L, Mazzei MA. Magnetic resonance lymphangiography: with or without contrast?. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(6):587-595.
39. Mihara M, Hara H, Narushima M, et al. Indocyanine green lymphography is superior to lymphoscintigraphy in imaging diagnosis of secondary lymphedema of the lower limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(2):194-201.
40. Nagy BI, Mohos B, Tzou CJ. Imaging Modalities for Evaluating Lymphedema. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(11): 2016.
41. Tiwari A, Cheng KS, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg.* 2003;138(2):152-161.
42. Burian EA, Franks PJ, Borman P, Quéré I, Karlsmark T, Keeley V, et al. Factors associated with cellulitis in lymphoedema of the arm—an international cross-sectional study (LIMPRINT). *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):102.
43. Park SI, Yang EJ, Kim DK, Jeong HJ, Kim GC, Sim YJ. Prevalence and Epidemiological Factors Involved in Cellulitis in Korean Patients With Lymphedema. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(2):326-333.
44. Kano Y, Momose T. Acute lymphangitis. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(3):129-130.
45. Kost Y, Muskat A, McLellan BN. Postoperative dermatologic sequelae of breast cancer in women: a narrative review of the literature. *Ann Breast Surg.* 2024;8:4.
46. Kaviarasan PK, Prasad PVS, Kannambal K. A review on lymphoedema – causes, confusions and complications. *IP Indian J Clin Exp Dermatol.* 2020;6(4):300-306.
47. Gottlieb R, Serang R, Chi D, Menco H. Stewart-Treves syndrome. *Radiol Case Rep.* 2015;7(4):693.
48. Murgia RD, Gross GP. Stewart-Treves Syndrome. In: StatPearls Internet.. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; August 14, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507833/>. Accessed August 5, 2025.
49. Agbenorku P. Lymphedema: complications and management. *Surg Sci.* 2014;5(7):290-298.
50. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol.* 2014;32(5):616-620.
51. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: An immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2002;47(1):124-127.

52. Sasaki S, Yokoyama H, Narushima M, Mihara M. Lymphatic vessel thrombosis in a patient with secondary lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. 2019;7(6):e2268.
53. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest*. 2014;124(3):915-921.
54. Lurie F, Malgor RD, Carman T, et al. The American Venous Forum, American Vein and Lymphatic Society and the Society for Vascular Medicine expert opinion consensus on lymphedema diagnosis and treatment. *Phlebology*. 2022;37(4):252-266.
55. Gardenier JC, Kataru RP, Hespe GE, et al. Topical tacrolimus for the treatment of secondary lymphedema. *Nat Commun*. 2017;8:14345.
56. Furlong-Silva J, Cross SD, Marriott AE, et al. Tetracyclines improve experimental lymphatic filariasis pathology by disrupting interleukin-4 receptor-mediated lymphangiogenesis. *J Clin Invest*. 2021;131(5):e140853.
57. Hossain L, Gomes KP, Safarpour S, Gibson SB. The microenvironment of secondary lymphedema. The key to finding effective treatments? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2025;1871(3):167677.
58. Rockson SG. Advances in lymphedema. *Circulation Research*. 2021;128(12):2003-2016.
59. Nwabudike LC, Buzia O, Elisei AM, Tatu AL. An integrative therapeutic approach to elephantiasis nostras verrucosa: A case report. *Exp Ther Med*. 2022;23(4):289.
60. Subramanyam VR, Mishra N, Rai Y, Rakshit G, Pattnaik NM. Homœopathic treatment of filariasis. *Br Homeopath J*. 1990;79(3): 157-160.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Oana Mirela Tiucă
Disciplina Dermatologie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George-Emil
Palade” Târgu-Mureș, România
oana-mirela.marginean@umfst.ro

Correspondance address: Oana Mirela Tiucă
Department of Dermatology, George-Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Sciences
and Technology, Târgu-Mureș, Romania
oana-mirela.marginean@umfst.ro