

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04220244

Lipødem

Mathilde Tuborg Andersen¹, Ewa Anna Burian¹, Christoffer Valdemar Nissen¹, Jørgen Rungby² & Tonny Karlsmark¹

1) Dermato-Venerologisk Afdeling og Videncenter for Sårheling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital 2) Steno Diabetes Center Copenhagen

Ugeskr Læger 2022;184:V04220244

HOVEDBUDSKABER

- Lipødem er en ofte overset, kronisk tilstand, der næsten udelukkende ses hos kvinder.
- Tilstanden karakteriseres ved ophobning af subkutan fedtvæv på primært underekstremiteterne og ømhed eller smerter i fedtvævet.
- Behandlingsmålet er at lindre symptomer ved konservative og evt. kirurgiske tiltag.

Lipødem er en kronisk tilstand, som er karakteriseret ved bilateral og symmetrisk ophobning af subkutan fedtvæv primært på underekstremiteterne. Patienter med lipødem har smerter i fedtvævet og/eller ømhed ved palpation [1, 2]. Prævalensen er meget usikker, men er estimeret til at være 11% blandt kvinder, som er tilknyttet specialafdelinger, hvor lymfødeme håndteres [3]. Selvom lipødem første gang er beskrevet i 1940 [4], findes der kun begrænset forskning på området. Lipødem er en overset tilstand og fejldiagnosticeres ofte som fedme eller lymfødeme [5].

ÆTIOLOGI OG PATOFYSIOLOGI

Den udløsende årsag til lipødem er ukendt. Histologisk ses hypertrofi og hyperplasi af adipocytter samt isolerede foci med fedtnekrose og øget antal makrofager i det interstitielle væv [1, 6]. Lipødem forekommer næsten udelukkende hos kvinder og debuterer typisk i perioder med hormonelle forandringer, hvorfor lipødem menes at være østrogenmedieret. Østrogenreceptorer udtrykkes i fedtvæv, og østrogen har en direkte effekt på fordelingen af fedtvævet [1, 3, 7, 8]. Der ses familiær ophobning af lipødem, formentlig er der tale om autosomal dominant arvegang med ufuldstændig penetrans samt kønsbegrænsning [5, 7]. I et studie fra 2020 indikeres det, at genet *AKR1 C1*, som er involveret i omsætningen af steroidhormoner, kan være årsag til lipødem [9].

Den subkutane ophobning af fedtvæv kan føre til vævshypoksi grundet adipocytternes manglende evne til at vokse uden tilsvarende karnyvækst. Vævshypoksi fører til øget ekspresion af proinflammatoriske stoffer og inducerer inflammation i fedtvævet [10]. Der spekuleres i, om det inflammatoriske cytokin interleukin-6 (IL-6) er involveret i patofysiologien for lipødem. Dette underbygges i et nyligt studie, hvor man har fundet en højere forekomst af IL-6-genpolymorfier hos patienter med lipødem end hos kontrolpersoner [11]. Smerte eller ømhed ved lipødem tilskrives vævshypoksi og kronisk inflammation [12]. Stressinduceret hyperalgesi kan endvidere have betydning ved lipødem, særligt hos patienter, der oplever intens smerte [1, 13].

KLINISK PRÆSENTATION

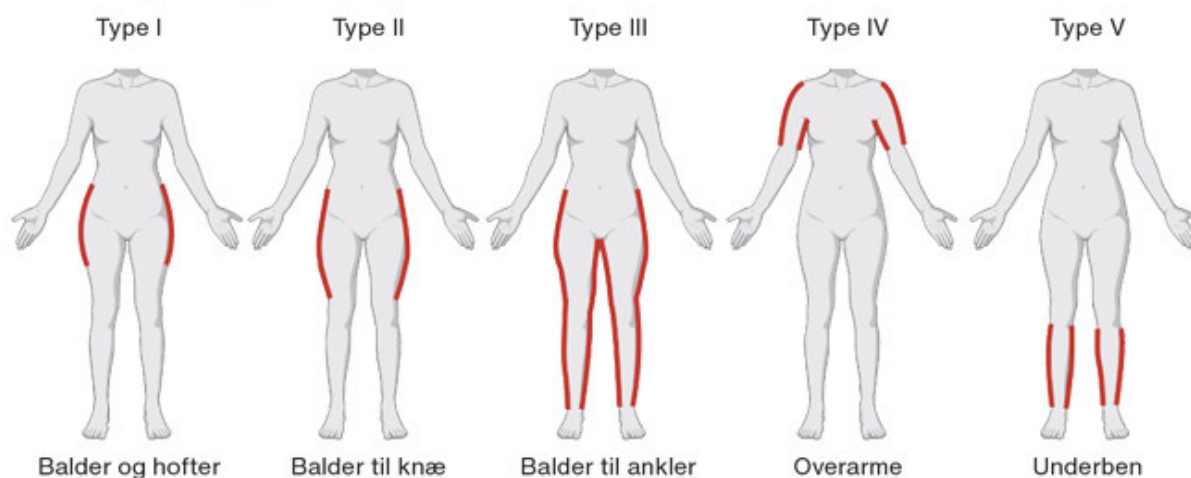
Patienter med lipødem har en meget karakteristisk distribution af fedtdepoter på underekstremiteterne og klager over smerter eller ømhed i fedtvævet i hvile og/eller ved palpation. Patienterne har typisk en smal talje, men accentuerede fedtdepoter på balder, lår og underben. Ophobningen af fedtvæv involverer ikke fødderne, og derfor ses ofte »elastikker« ved anklerne (manchetfænomen) [2, 14]. Lipødempatienters subkutane fedtvæv føles ofte knudret ved palpation, og de har en øget tendens til udvikling af hæmatomer [1, 2]. Lipødem debuterer oftest i faser med vægtøgning og hormonelle ændringer såsom pubertet, graviditet og overgangsalder.

Overvægt er meget ofte koeksisterende og er en forværende faktor for lipødem [1, 15]. Derudover er de mest almindelige komorbiditeter hypothyroidisme og depression [16]. På trods af et højt BMI er der hos patienter med lipødem i tidlige stadier beskrevet en lav forekomst af diabetes mellitus, foreneligt med fedtvævs subkutane lokalisation. Desuden har langt størstedelen af patienterne en normal lipidprofil [16, 17]. Mange patienter med lipødem har nedsat selvværd, hvilket formentlig skyldes et udseende, der ikke lever op til nutidens skønhedsideal [2, 5, 14, 17]. I et større, tysk studie ses det, at op til 80% har depression, spiseforstyrrelse eller PTSD forud for udviklingen af symptomer relateret til lipødem [13]. Lipødem påvirker patienternes livskvalitet væsentligt, og der er en klar sammenhæng mellem symptomernes sværhedsgrad og et lavere niveau af livskvalitet [14, 18].

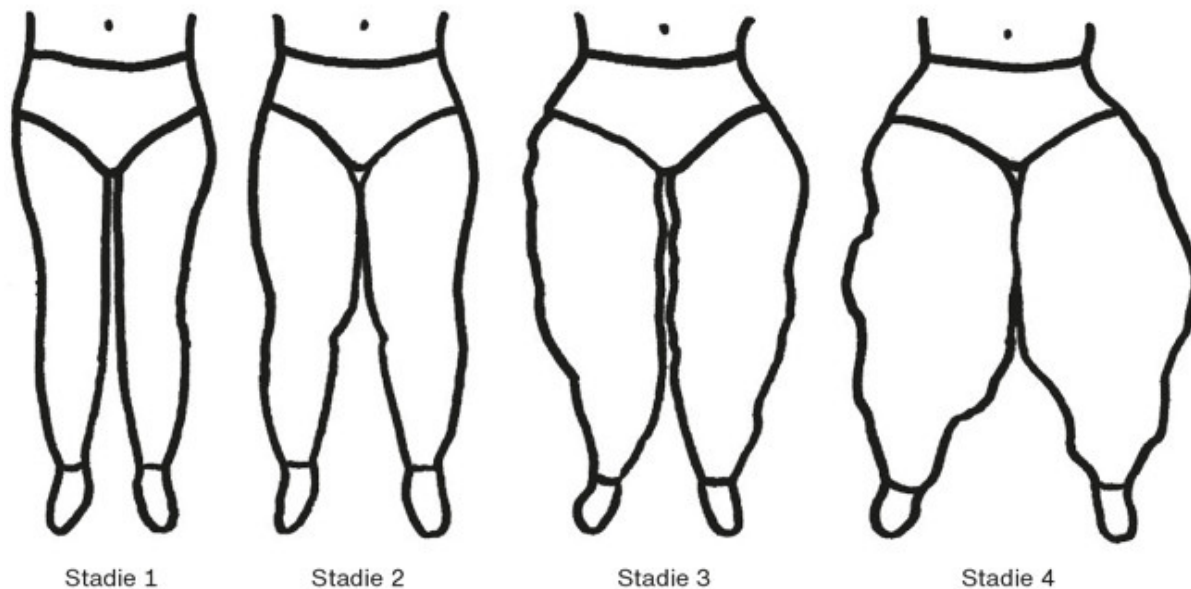
KLASSIFIKATION

Lipødem klassificeres i fem typer baseret på fordelingen af fedtvæv (Figur 1). Patienter med lipødem kan have en blanding af de forskellige typer, idet både underekstremiteter og overarme kan være involveret [19]. Herudover inddeles lipødem i fire stadier efter sværhedsgrad (Figur 2). Fra stadie 1 til stadie 3 ændrer hudoverfladen sig fra at være normal til at være deform pga. stor fremvækst af knudret fedtvæv. I stadie 4 ses lipødem med lymfødeme (lipolymfødeme) [7]. Det progressive forløb af lipødem er forbundet med vægtøgning, hvor en stigning i vægt typisk ledsages af en uforholdsmæssig stor stigning af fedtvæv i underekstremiteterne og sjældnere i overarmene. Der er ingen data, der understøtter, at lipødem i sig selv er en tilstand, som progredierer [1, 19].

FIGUR 1 Typer af lipødem. Figuren er skabt med BioRender.com



FIGUR 2 Stadietinddeling af lipødem.



DIAGNOSTIK

Lipødem er inkluderet i den 11. reviderede version af WHO's internationale sygdomsklassifikation (ICD-11) med diagnosekoden EF02.2 [20]. Lipødem diagnosticeres på baggrund af anamnese, klinisk undersøgelse og udelukkelse af andre årsager. Der findes på nuværende tidspunkt ingen biokemiske markører til diagnostik af tilstanden [5]. På trods af navnet er ødem kun til stede hos en lille undergruppe af patienterne, hvorfor der i øjeblikket arbejdes på en navneændring fra lipødem til lipalgiasyndrom (fra det oldgræske lipos = fedt og algos = smerte) [1]. De første diagnostiske kriterier er beskrevet i 1951 og har stort set ikke ændret sig siden [21]. Der findes dog forskellige modificerede versioner og divergerende opfattelser af de diagnostiske kriterier. I 2020 er European Lipoedema Forum nået frem til en konsensus om lipødem for at strømline kriterierne (Tabel 1) [1]. Lipødem er fortsat en omdiskuteret tilstand, og der mangler håndfaste kriterier for diagnosen. Det kan således være vanskeligt for klinikere at skelne mellem fedme og kroniske smertetilstande med eller uden psykisk komorbiditet.

TABEL 1 Diagnostiske kriterier for lipødem jf. European Lipoedema Forum [1]

Ødem

Ødem er kun til stede hos en mindre gruppe af patienterne og er ikke nødvendigt for at stille diagnosen

Fedtvæv

Bilateral og symmetrisk ophobning af subkutant fedtvæv på ekstremiteter med minimal involvering af hænder og fødder

Smerter

Smerter/klager fra fedtvævet er et hovedsymptom på lipødem men andre sygdomme skal udelukkes som årsag til smerterne før lipødem kan diagnosticeres

Vægt

Størstedelen af patienter med lipødem er overvægtige hvilket er en forværende faktor for lipødem

Differentialdiagnoser

De væsentligste differentialdiagnoser præsenteres i **Tabel 2**. Lipødem forveksles ofte med især fedme eller lymfødem. Patienter, der lider af fedme, vil, modsat patienter med lipødem, have en global, visceral og subkutan ophobning af smertefrit fedtvæv. Grundet kraftige fibrøse strøg kan der også ved fedme ses knudret og mere ømt fedtvæv i underekstremiteterne end andre steder i kroppen [1, 5]. Ved lipødem er mængden af fedtvæv i underekstremiteterne signifikant højere end hos kontrolpersoner, når der er justeret for BMI [2]. Hos patienter med lymfødem vil der være kompromitteret lymfedrænage samt pitting ødem, hvilket ikke ses ved lipødem [1, 5].

TABEL 2 Differentialdiagnoser til lipødem [22, 23].

	Lipødem	Fedme	Dercums sygdom	Lymfødem	Kronisk venøs insufficiens
Køn	Kvinder	Kvinder og mænd	Kvinder	Kvinder og mænd	Kvinder og mænd
Debutalder	Fra puberteten	Alle aldre	35-50 år	Alle aldre	Voksen
Familiehistorie	Ja	Ja	Ja	Kun ved primært lymfødem	Ja, særligt ved primær venøs insufficiens
Fedtophobning	Ja, bilateralt og symmetrisk på primært underekstremiteter	Ja, alle dele af kroppen og symmetrisk	Ja, symmetrisk	Ja, kan være asymmetrisk	Nej
Ødem	Kun i fremskredne stadier	Evt. ved BMI > 50 kg/m ²	Nej	Ja, men pitting ødem kan aftage over tid pga. fibrose	Ja, ofte
Involvering af fødder	Nej	Nej	Ja	Ja	Ja
Kliniske tegn	Manchetfænomen	Central fedme	Smertefulde lipomer og/eller omfattende ømhed	Positivt Stemmers tegn ^a	Hæmosiderin-aflejring, varicer, pitting ødem
Smerter	Ja	Nej	Ja	Nej	Nej
Øget tendens til hæmatomer	Ja	Nej	Ja	Nej	Nej
Erysipelas	Sjældent	Ja	Nej	Ja	Ja

a) Huden på dorsum af 2. tå kan ikke foldes [5].

Det kan være relevant at foretage følgende undersøgelser: 1) CT, UL- og MR-skanninger samt lymfescintigrafi for at udelukke andre diagnoser end lipødem [5, 24, 25]. 2) UL-skanning (duplex) er indiceret, hvis der er mistanke om kronisk venøs insufficiens [22, 25]. 3) DEXA-skanning kan bruges til angivelse af vævssammensætningen og fordelingen af fedt i regioner og dermed differentiering af lipødem fra generaliseret fedme [2, 5].

BEHANDLING

Der mangler randomiserede kliniske studier vedrørende behandlingen af lipødem. Behandlingen tager udgangspunkt i at lindre symptomer og forbedre mobilitet [5, 22, 23, 26]. Det er derfor vigtigt at forventningsafstemme med patienterne inden behandlingsstart [1, 2, 25]. De fleste patienter med lipødem har på forhånd søgt information om tilstanden på internettet og sociale medier [24]. I disse fora hersker der dog mange tvivlsomme forklaringer og råd. Ofte vil patienter med lipødem være lettede over at få en diagnose, som forklarer deres tilstand, men manglen på en nem løsning kan føre til skuffelse, hvorfor psykologisk støtte anbefales i disse tilfælde [25]. Der bruges på nuværende tidspunkt ingen specifikke lægemidler til behandling af lipødem [15, 19].

Kost og livsstil

80-88% af patienterne med lipødem er overvægtige [1, 26]. Kost og livsstil spiller en stor rolle i behandlingen af lipødem, og patienterne har som regel prøvet en del forskellige diæter med varierende effekt [18, 24]. Overvægtige patienter med lipødem bør tilrådes vægttab for at reducere mængden af fedtvæv og forebygge udvikling af komorbiditeter. Normalvægtige patienter med lipødem bør anbefales vægtstabilisering for at mindske risikoen for progression af tilstanden [24]. Det kan desuden være gavnligt for patienter med lipødem at svømme eller træne i vand, fordi det mindsker belastningen af leddene, og vandet udøver en let kompression af fedtvævet [2, 24]. Det subkutane fedtvæv ved lipødem anses for at respondere minimalt på vægttab, men vægtnormalisering kan ikke desto mindre lindre symptomerne og forbedre prognosen. Et vægttab vil således være uforholdsmæssigt lavere i de ekstremiteter, der er påvirket af lipødem, end i resten af kroppen [2, 5, 18, 24, 25].

Kompression

Kompressionsbehandling er et vigtigt element i behandlingen af lipødem grundet den formodede

antiinflammatoriske virkning på det subkutane væv [1]. Kompression resulterer ikke i en reduktion af fedtvæv, men kan lindre smerter, øge mobiliteten og mindske ødemdannelse [1, 24-26]. Kompressionsbehandling og aktiv bevægelse har en synergistisk effekt, hvorfor det er mindre meningsfuldt at benytte kompression på armene i behandlingen af lipødem [1]. Patienter med lipødem og et højt BMI kan udvikle regelret ødem grundet dårlig lymfetransport og inaktivitet. Hos disse patienter kan intermitterende pneumatisk kompression med flerkammerenheder være et supplement til behandlingen [1, 2, 5, 22, 24, 26].

Fedmekirurgi

Fedmekirurgi er den mest effektive behandling til overvægt og kan overvejes til patienter med lipødem og et BMI ≥ 35 kg/m² [1, 24]. Fedmekirurgi er ikke indiceret ved patienter med lipødem, der hverken er overvægtige eller har en øget metabolisk risiko [1, 19]. Et nyere studie viser dog en signifikant reduktion af lårvolumen hos patienter med lipødem og BMI ≥ 35 kg/m² efter enten gastrisk sleeve-operation eller gastrisk bypass. Derudover viser studiet, at vægttabet efter fedmekirurgi hos patienter med lipødem ikke er mindre end hos kontrolpersoner [27].

Fedtsugning

Fedtsugning kan ikke helbrede lipødem, men kan reducere mængden af fedtvæv og eventuelt forbedre mobilitet, smerter, ødem og livskvalitet [5, 23-26]. Et nyligt studie viser, at fedtsugning i høj grad forbedrer livskvaliteten hos patienter med lipødem. Ydermere stiger den positive effekt på den generelle sundhedstilstand hos disse patienter med antallet af behandlinger [28]. European Lipoedema Forum angiver fem kriterier, der bør være opfyldt, før fedtsugning tilbydes [1]: 1) Symptomerne skal have været ved på trods af mindst 12 måneders konservativ behandling. 2) Patienten skal have betydelige funktionsnedsættelser. 3) Patientens vægt skal have været stabil i mindst 12 måneder. 4) Der skal foretages præoperativ psykologisk vurdering for at udelukke relevant psykisk sygdom. 5) Patienten skal have et BMI ≤ 35 kg/m².



Kvinde med lipødem type III + type IV i fremskredent stadie. Der ses manchettænomen ved ankerne samt en deform hudoverflade grundet stor fremvækst af knudret fedtvæv. Gengivet med patientens tilladelse.

Fedtsugning bør udføres ved såkaldt våd teknik (tumescensfedtsugning) for at skåne lymfekarrene [2, 5, 22, 25, 29]. Der er begrænset tilgængelige data vedrørende langtidseffekterne af fedtsugning. Det vides således ikke, om effekten af behandlingen er permanent. Der er dog i et studie med otteårs followup efter fedtsugning beskrevet fortsat mærkbar forbedring og ingen forværring af symptomerne [30]. På baggrund af nuværende viden ser fedtsugning ud til at have den bedste effekt i tidlige stadier af lipødem [26, 28, 29]. I komplicerede og fremskredne tilfælde af lipødem kan excision af store lokaliserede aflejringer af fedtvæv (lumpektomi) overvejes [2, 25].

KONKLUSION

Lipødem er en ofte overset og fejl diagnosticeret tilstand. En øget bevidsthed om lipødem og dets kliniske præsentation kan gøre det muligt at diagnosticere og behandle de berørte patienter mere effektivt. Der findes ikke et standardiseret udredningsforløb, hvorfor der ofte kræves et multidisciplinært team. I Sundhedsstyrelsens specialeplan er det ikke specificeret, hvilke specialer der behandler disse patienter. Patienter med lipødem behandles p.t. i både endokrinologisk og plastikkirurgisk regi samt på smerteklinikker og dermatologiske afdelinger med erfaring inden for lymfødeme og kompressionsbehandling. Behandlingen sigter mod symptomlindring og forbedring af mobilitet, da der på nuværende tidspunkt ikke findes en kurativ behandlingsmodalitet. Fedmekirurgi og fedtsugning anbefales ikke som førstevalg og kun i visse tilfælde som supplement til konservativ behandling. Der er et stort behov for fremtidige studier af diagnostik og behandling af lipødem.

Korrespondance *Tonny Karlsmark*. E-mail: tonny.karlsmark@regionh.dk

Antaget 8. november 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. december 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V04220244

SUMMARY

Lipoedema

Mathilde Tuborg Andersen, Ewa Anna Burian, Christoffer Valdemar Nissen, Jørgen Rungby & Tonny Karlsmark

Ugeskr Læger 2022;184:V04220244

Lipoedema is an overlooked and often misdiagnosed condition, which mainly affects women. This review summarises the present knowledge of the condition. It is characterised by bilateral and symmetrical accumulation of subcutaneous adipose tissue mainly in the legs. Patients with lipoedema often display tenderness to palpation or spontaneous pain in the adipose tissue. Lipoedema is diagnosed based on the medical history and clinical findings. Treatment includes conservative and surgical options with the aim of relieving symptoms and increasing mobility, but there is a paucity of randomised controlled trials.

REFERENCER

1. Bertsch T, Erbacher G, Elwell R. Lipoedema: a paradigm shift and consensus. *J Wound Care*. 2020;29:1-51.
2. Buso G, Depairon M, Tomson D et al. Lipedema: a call to action! *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27:1567-76.
3. Szél E, Kemény L, Groma G et al. Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses*. 2014;83:599-606.
4. Allen E, Hines E, Hines E, red. Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1940.
5. Kruppa P, Georgiou I, Biermann N et al. Lipedema-pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:396-403.
6. Al-Ghadban S, Diaz ZT, Singer HJ et al. Increase in leptin and PPAR- γ gene expression in lipedema adipocytes differentiated in vitro from adipose-derived stem cells. *Cells*. 2020;9(2):430.
7. Paolacci S, Precone V, Acquaviva F et al. Genetics of lipedema: new perspectives on genetic research and molecular diagnoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:5581-94.
8. Katzer K, Hill JL, McIver KB et al. Lipedema and the potential role of estrogen in excessive adipose tissue accumulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11720.
9. Michelini S, Chiurazzi P, Marino V et al. Aldo-keto reductase 1C1 (AKR1C1) as the first mutated gene in a family with nonsyndromic primary lipedema. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6264.
10. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J*. 2009;276:5738-46.
11. Di Renzo L, Gualtieri P, Alwardat N et al. The role of IL-6 gene polymorphisms in the risk of lipedema. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:3236-44.
12. Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M et al. Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. *J Obes*. 2019;2019:8747461.
13. Erbacher G, Bertsch T. Lipoedema and pain: what is the role of the psyche? – results of a pilot study with 150 patients with lipoedema. *Phlebologie*. 2020;49:305-16.
14. Romeijn JRM, de Rooij MJM, Janssen L et al. Exploration of patient characteristics and quality of life in patients with lipoedema using a survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:303-11.

15. Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ et al. S1 guidelines: Lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:758-67.
16. Ghods M, Georgiou I, Schmidt J et al. Disease progression and comorbidities in lipedema patients: a 10-year retrospective analysis. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14534.
17. Torre YS, Wadea R, Rosas V et al. Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;33(1). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0076.
18. Czerwińska M, Ostrowska P, Hansdorfer-Korzon R. Lipoedema as a social problem. a scoping review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):10223.
19. Herbst KL. Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33:155-72.
20. WHO. International Classification of Diseases 11th Revision 2021. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/http://id.who.int/icd/entity/1172950828> (21. nov 2022).
21. Wold LE, Hines EA Jr, Allen EV. Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema. *Ann Intern Med.* 1951;34:1243-50.
22. Aksoy H, Karadag AS, Wollina U. Cause and management of lipedema-associated pain. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14364.
23. Shavit E, Wollina U, Alavi A. Lipoedema is not lymphoedema: a review of current literature. *Int Wound J.* 2018;15:921-8.
24. Best practice guidelines: the management of lipoedema. *Wounds UK*, 2017.
25. Warren Peled A, Kappos EA. Lipedema: diagnostic and management challenges. *Int J Womens Health.* 2016;8:389-95.
26. Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stücker M. Thick legs – not always lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11:225-33.
27. Fink JM, Schreiner L, Marjanovic G et al. Leg volume in patients with lipoedema following bariatric surgery. *Visc Med.* 2021;37:206-11.
28. Schlosshauer T, Heiss C, von Hollen AK et al. Liposuction treatment improves disease-specific quality of life in lipoedema patients. *Int Wound J.* 2021;18:923-31.
29. Dadras M, Mallinger PJ, Corterier CC et al. Liposuction in the treatment of lipedema: a longitudinal study. *Arch Plast Surg.* 2017;44:324-31.
30. Baumgartner A, Hueppe M, Schmeller W. Long-term benefit of liposuction in patients with lipoedema: a follow-up study after an average of 4 and 8 years. *Br J Dermatol.* 2016;174:1061-7.