REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 9(2):34-38, 2024

www.kslymph.or.kr

지방부종의 특징과 일차성 림프부종과의 감별진단

차의과학대학교 분당차병원 재활의학교실

서미리

Lipedema, and Its Differential Diagnosis with Primary Lymphedema

Mi Ri Suh, MD

Department of Rehabilitation Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Gyeonggi-do, Republic of Korea

Lipedema is a disorder characterized by pathologic accumulation of adipose tissue. Despite the high prevalence of lipedema, it is often misdiagnosed with other disorders that share similar symptoms - edema, fibrosis, fat deposition, and pain. Primary lymphedema is one of the most commonly misdiagnosed conditions, since both lipedema and primary lymphedema show similar epidemical features and clinical manifestations. Both affect females at a young age, with symptoms primarily shown on lower extremities. However, lipedema and primary lymphedema can be differentiated by the affected regions (whether they spare hands or feet), special signs in accordance to the specific regions each affects, and different clinical courses. Since both disorders are mainly diagnosed based on clinical manifestations, it is important to discriminate the differences between two very similar disorders.

Key Words: Lipedema · Primary Lymphedema · Differential Diagnosis · Clinical Manifestation

서 론

지방부종(lipedema)은, 아직 잘 알려지지 않은 기전에 의해 피하 지방 조직의 비정상적인 축적이 일어나 결합 조직(connective tissue)의 리모델링 과정을 유도하면서 체액의 저류가 일어나는 질환이다[1]. 임상 증상으로 진단하는 질환인 만큼 비슷한 임상양상을 보이는 질환들과 혼동하기 쉽고, 림프계 손상으로 인해 체액이 간질에 과다하게 축적되는 림프부종, 그 중에서도 특히 일차성 림프부종(primary lymphedema)과 비슷한 임상 양상을 보여 감별이 필요하다[2]. 본 종설에서는 지방부종에 대해 기술하고, 일차성 림프부종과의 감별점들에 대해 자세하게 살펴보고자 한다.

▸ Received: October 19, 2024, ▸ Accepted: October 23, 2024

Address for correspondence: **Mi Ri Suh,** MD
Department of Rehabilitation Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-Ro, Bundang-Gu, Gyeonggi-Do 13496, Republic of Korea
Tel: +82-31-780-2942, Fax: +82-31-780-3449
E-mail: suhmiri@gmail.com

본 론

1. 지방 부종의 역학

지방 부종은 1940년에 하지의 지방 조직에 체액 저류 증가 현상으로 처음 묘사되었다[3]. 이후 만성적으로 진행하는 지방 조직의 비정상적인 축적 현상으로 정의된 지방 부종은 대체로 1:72,000의 빈도로 발생하며, 남성보다 여성에서 훨씬 많은 빈도로 나타난다[4]. 주로 호르몬 변동이 심한 사춘기 때나 임신 시, 또는 폐경기 즈음에 증상이 발현되며, 남성에서 지방

Table 1. Lymphedema and lipedema staging by clinical presentation

	Lymphedema	Lipedema
Stage 0	No observable limb swelling or pitting; limb is at risk for lymphedema following lymph node removal	N/A
Stage 1	Presence of edema reduced by treatment or arm elevation (pitting edema)	Limbs exhibit smooth skin with enlarged subcutaneous adipose tissue
Stage 2	Edema partially reduced by treatment (pitting and non-pitting)	Uneven skin with indentations in the adipose tissue and larger mounds of tissue able to be seen or felt
Stage 3	Tissue is hard and pitting can be absent; skin changes such as thickening and hyperpigmentation	Large extrusion of adipose tissue causing deformations especially around the thighs and knees

(Table reproduced from Duhon B., Phan T., Taylor S., Crescenzi R., Rutkowski J. (2022) Current Mechanistic Understandings of Lymphedema and Lipedema: Tales of Fluid, Fat, and Fibrosis. Int J Mol Sci 23, 6621. Doi.org/10.3390/ijms23126621 [2])

부종을 보이는 사람들의 경우에도 일반적인 남성들에 비해 에스트로겐 수치가 높았고[5], 테스토스테론 수치가 낮은 경향을 보였다. 여성 인구에서의 유병률이 6-11%로 높게 보고되고 있으며, 독일 연구들에 의하면 림프 부종 클리닉을 찾는 환자들의 8-18% 정도가 지방 부종으로 진단받는다고도 하였다[6-8].

2. 지방 부종의 임상 양상과 분류

지방 부종의 임상 증상은 보통 양측에 대칭적으로 나타난다. 상지보다는 하지에 더욱 호발하며, 허리에 비해 둔부와 하체가 비대해져 허리-엉덩이 비율이 1보다 작은 것이 일반적인 비만과의 차이점이다[9]. 손이나 발과 같은 말단 원위부에는 증상이 나타나지 않아 Cuff sign(발목이나 손목 위로 지방이 쌓인 살이 원위부로 접히면서 생기는 모양)이 나타나고[9], Stemmer's sign(손가락이나 발가락의 피부를 잡아당겨 보았을 때 피부가 들어올려지지 않을 경우 양성[10])이 음성 소견을 보인다. 아주 미약한 충격에서, 또는 외상이 없이도 멍이 쉽게 들고 자주 통증을 호소하며, 낮 동안 일상 생활 중에 증상이 악화되는 경우가 많다[5].

지방 부종의 Type과 Stage를 나눌 수 있는데, 그 중 Type은 증상이 나타나는 부위에 의해 분류된다. Type I은 골반과 엉덩이 부위, Type II는 엉덩이부터 무릎까지, Type III는 엉덩이부터 발목까지, Type IV는 팔, Type V는 무릎 아래 부위로 증상이 발현된다(Fig. 1)[11]. 이 중 Type IV와 V가 단독으로 있는 경우는 거의 드물고, Type II와 Type IV 또는 Type III와 Type IV가 함께 있는 경우가 80% 이상이다. Stage는 임상 양상에 따라 분류가 되는데, Stage 1은 피부 표면이 정상

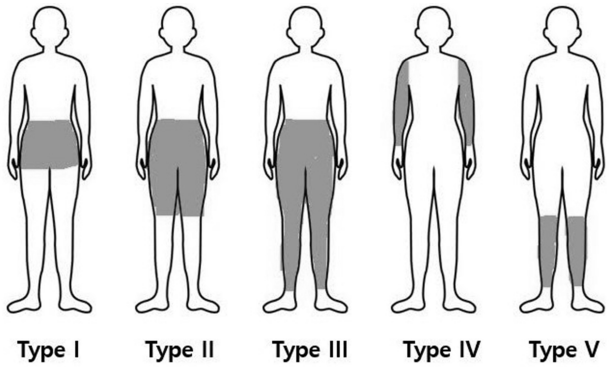


Fig. 1. Types of lipedema according to anatomical locations. Five types are distinguished according to the pattern of fat distribution. Type I pelvis and buttock; Type II buttocks to knees; Type III buttocks to ankles; Type IV arms; and Type V lower leg.

적으로 보이지만 진피 조직에서 자갈 같은 느낌이 들며, Stage 2는 피부 표면이 우둘투둘해지면서 오렌지 껍질과 같은 느낌이 날 수 있다(peau d'orange). Stage 3은 더 큰 지방 결절들이 생기고 피하층이 두꺼워지면서 허벅지와 무릎 부위의 접힘(folds)과 패임(divots)들이 생길 수 있다(Table 1). 마지막으로 림프부종이 지방부종과 함께 나타나는 경우 Stage IV로 분류한다[11].

3. 지방 부종의 발병 원인과 병태생리

지방 부종이 발생하는 기전은 아직 정확하게 규명되지 않았고, 여러 가지 가설이 제기되고 있다[4]. 발생에 가장 큰 영향을 미치는 요인으로는 에스트로겐에 의한 호르몬 작용을 꼽을 수 있다[12]. 지방 부종 증상이 남성보다 여성에서 호발하는 점, 에스트로겐 분비가 왕성하게 변화하는 시기에 주로 발

Table 2. Diagnostic criteria of Lipedema

Medical history (A)	
A	1 Disproportionate body fat distribution 2 No or limited influence of weight on fat distribution 3 Limb pain and bruising 4 Increased sensitivity to touch or limb fatigue 5 Nonpitting edema 6 No reduction of pain or discomfort with limb lift
Physical examination (B, C, D, E)	
B Proximal part of the lower limb	1 Disproportionate fat distribution 2 Circumferentially thickened cutaneous fat
C Distal part of the lower limb	1 Proximal thickening of subcutaneous fat 2 Distal thickening of subcutaneous fat, accompanied by slender instep (cuff sign)
D Proximal part of the arm	1 significantly thickened subcutaneous fat in comparison with vicinity 2 sudden stop at elbow
E Distal part of the arm	Thickened subcutaneous fat, accompanied by slender back of hand (cuff sign)
Extra criteria	
F	1 Pain when applying bimanual palpation 2 Distal fat tissue tendrils of the popliteus

Diagnosis is highly probable when present: A (1 to 6) + (B [1+2] or C [1+2] or D [1+2] or E).
In the absence of at most of at most two of these criteria (A to E), the presence of the extra criteria F(1) or F(2) also support the diagnosis.

Table reproduced from Buso et al. (2019) Lipedema: A Call to Action! Obesity 2019, 27, 1567-1576. [4]

현되는 점 등으로 미루어 보았을 때 특히 에스트로겐 분비와 아주 밀접한 관계를 가짐을 가늠해볼 수 있다. 에스트로겐은 지방세포 내에서 에스트로겐 수용체(estrogen receptor-α & -β; ER- α & ER- β)를 통해 지방 대사에 직접적으로 관여하는 것으로 알려져 있다. 신체 내에서는 부위별로 ER- α와 ER- β의 분포가 다른데, 지방 부종에서는 유전학적인 원인 등에 의해 에스트로겐 수용체 발현이나 분포, 신호 전달 체계가 비정상적으로 변형됨으로써 지방 조직이 부위 별로 불균등하게 축적된다고 설명한다[12-13]. 또한 에스트로겐은 우리 체내에서 음식물 섭취와 에너지 대사에도 깊숙이 관여하고 있어, 식이 요법이나 운동을 통한 체중 감량 시도가 지방 부종에서는 큰 효과를 보이지 않는 것도 그 영향이라고 여겨진다[1,14]. 호르몬의 작용 외에도 지방 부종은 유전학적인 원인에 의한 비정상적인 지방 세포 분화[15], 미세 순환 부전, 림프계의 순환 부전[16] 등에 의해서도 발생될 수 있고, 병리 과정에도 영향을 받을 수 있다고 추측된다. 지방 부종 환자들의 지방세포 유래 줄기 세포(adipose-derived stem cells; ASCs)를 대조군과 비교해보면 유전자 발현 정도가 뚜렷하게 증가한 것을 확인할 수 있었는데, 이로 인해 비정상적인 지방 형성(adipogenesis)이 더욱 촉진된다고 보고 있다[17]. 일련의 과정에 의해 지방세포가 과도하게 증식되면 이로 인해 혈관 내피 기능 손상을 일으켜 저산소성 손상을 야기하고, 이로 인해 혈관 형성(angiogenesis)이 촉진되는 과정이 일어날 수 있다고도 설명하고 있다[18].

4. 지방 부종의 진단

지방 부종의 진단은 임상적으로 시행하는데, 림프 부종이나 비만 등과의 감별이 어려워 의료진들조차 간과하기 쉽다[19-20]. Wold 등의 진단 기준에 의하면 지방 부종은 6가지 증상 - (1) 지방 축적의 분포가 불균등할 것; (2) 체중 감량에도 지방 축적 정도에 영향이 미미할 것; (3) 이환 부위의 통증과 잦은 멍; (4) 이환 부위의 감각 민감도 증가 및 피로도 증가; (5) 함요 부종이 동반되지 않는 부종 소견; (6) 이환 부위 거상 후에도 호전되지 않는 통증과 불편감 - 과 특징적인 이환 부위로 진단할 수 있다[21] (Table 2). 지방의 분포 정도를 확인하기 위해 이중 에너지 X선 흡수법을 이용하기도 하고[22], 부수적으로 림프부종 등과의 감별진단을 위해 림프신티그라피나 자기공명영상검사, 초음파 등을 시행하기도 한다[23-25].

5. 일차성 림프부종과의 감별 진단

지방 부종과 가장 비슷한 임상양상과 질병 경과를 보이는

질환 중 하나가 일차성 림프부종이다. 두 질환 다 특히 하지에서 부종 증상이 빈발하며, 체액 저류, 섬유화 등이 나타날 수 있다. 특히 일차성 림프 부종 또한 영아기가 아니면 청소년기에 호발하며, 여성에서 발생 빈도가 높다[26-27].

그러나 지방 부종은 손과 발 같은 신체의 말단부에는 증상이 나타나지 않기 때문에 림프부종에서 Stemmer's sign이 양성 소견을 보이는 것과는 다르게 음성 소견을 보이며, 림프부종과는 다르게 Cuff sign이 나타날 수 있다[28-29]. 또한 지방 부종은 증상이 대칭적으로 나타나면서도 부위별 지방 축적 분포는 상이할 수 있으나(disproportionate), 림프 부종에서는 비대칭적으로 증상이 나타나는 경우가 많다. 또 지방 부종에서는 이환 부위의 통증이 동반될 가능성이 높고, 멍이 쉽게 잘 드는 특징을 가진다[30].

질병 경과를 살펴보면 림프 부종이 간질의 체액 저류에 의해 염증 반응이 촉진되어 세포 외 기질의 리모델링을 통해 섬유화가 일어나고 지방 조직이 축적되는데 비해, 지방 부종에서는 반대로 지방 조직이 먼저 축적되어 세포 외 기질이 리모델링 과정(섬유화)을 거치게 되고, 이로 인해 염증 반응이 유발되어 체액 저류가 발생하는 과정을 거친다. 그래서 림프 부종에서는 진행 후반부에 섬유화가 나타난다면, 지방 부종에서는 병의 초기부터 섬유화가 동반될 수 있다. 또한 체액의 저류 현상이 림프 부종을 정의하는 증상으로 발생 초기부터 나타나는데 비해, 지방 부종에서는 진행될수록 더욱 저명하게 나타난다는 차이를 보인다[31-32] (Table 1).

결 론

지방 부종은 비교적 유병률이 높으나 임상적으로 진단하는 질환이기 때문에, 비슷한 임상 증상을 가지는 질환들과 혼동되어 오진을 받기 쉽다. 그러나 지방 부종에 대해 보다 잘 이해하고, 감별 진단 요소들에 대해 숙지하고 있다면, 일차성 림프부종과 같이 비슷한 질환들과의 감별도 어렵지 않을 것이다.

REFERENCES

1. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, Ehrlich C, Wright T, McHutchison L, et al. Standard of care for lipedema in the United States. Phlebol 2021;36:779-796.
2. Duhon BH, Phan TT, Taylor SL, Crescenzi RL, Rutkowski JM. Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: tales of fluid, fat, and fibrosis. Int J Mol Sci 2022;23:6621.
3. Allen EV, Hines EA. Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. Proc Staff Mayo Clinic 1940;184-187.
4. Buso G, Depairon M, Tomson D, Raffoul W, Vettor R, Mazzolai L. Lipedema: A Call to Action! Obesity 2019;27: 1567-1576.
5. Peled AW, Kappos EA. Lipedema: diagnostic and management challenges. Int J Womens Health. 2016;8:389-395.
6. Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, Kemeny L. Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome—systematic review. Clin Obes. 2012;2:86-95.
7. Földi M. Convincing evidence for the pumping activity of lymphatics. Acta Physiol 2006;186:319.
8. Wiedner M, Aghajanzadeh D, Richter DF. Differential diagnoses and treatment of lipedema. Plast Aesthet Res 2020; 7:N-A.
9. Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TE, Neumann HAM. Lipoedema: from clinical presentation to therapy. A review of the literature. Br J Dermatol 2009;161:980-986.
10. Stemmer R. Stemmer's sign—Possibilities and limits of clinical diagnosis of lymphedema. Wien Med Wochenschr 1999; 149:85-86.
11. Torre YS, Wadeea R, Rosas V2, Herbst KL. Lipedema: friend and foe. Horm Mol Biol Clin Investig 2018;33. doi:10.1515/hmbci-2017-0076
12. Szel E, Kemeny L, Groma G, Szolnoky G. Pathophysiological dilemmas of lipedema. Med Hypotheses 2014;83:599-606.
13. Wiedner M, Aghajanzadeh D, Richter DF. Lipedema—basics and current hypothesis of pathomechanism. Handchir Mikrochir Plast Chir 2018;50:380-385.
14. Xu Y, Lopez M. Central regulation of energy metabolism by estrogens. Mol Metab 2018;15:104-115.
15. Felmerer G, Stylianaki A, Hägerling R, Wang A, Ströbel P, Hollmén M et al. Adipose Tissue Hypertrophy, An Aberrant Biochemical Profile and Distinct Gene Expression in Lipedema. J Surg Res 2020;253:294-303.
16. Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. Lymphol 2001;34: 170-175.
17. Al-Ghadban S, Pursell I, Diaz Z, Herbst K, Bunnell B. 3D Spheroids Derived from Human Lipedema ASCs Demonstrated Similar Adipogenic Differentiation Potential and ECM Remodeling to Non-Lipedema ASCs In Vitro. Int J Mol Sci 2020;21:8350.
18. Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M, Ussery C, Badowski M, Harris D et al. Dilated blood and lymphatic microvessels,

angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. J Obes 2019;10 doi: 10.1155/2019/8747461.
19. Fonder MA, Loveless JW, Lazarus GS. Lipedema, a frequently unrecognized problem. J Am Acad Dermatol 2007; 57:S1-S3.
20. Fife CE, Maus EA, Carter MJ. Lipedema: A frequently misdiagnosed and misunderstood fatty deposition syndrome. Adv Ski Wound Care 2010;23:81-92.
21. Wold LE, Hines EA Jr, Allen EV. Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema. Ann Intern Med 1951;34:1243-1250.
22. Dietzel R, Reisshauer A, Jahr S, Calafiore D, Armbrecht G. Body composition in lipoedema of the legs using dual-energy X-ray absorptiometry: a case-control study. Br J Dermatol 2015;173:594-596.
23. Harwood CA, Bull RH, Evans J, Mortimer PS. Lymphatic and venous function in lipoedema. Br J Dermatol 1996; 134:1-6
24. Iker E, Mayfield CK, Gould DJ, Patel KM. Characterizing lower extremity lymph edema and lipedema with cutaneous ultrasonography and an objective computer- assisted measurement of dermal echogenicity. Lymphat Res Biol 2019; 17:525-530.
25. Naouri M, Samimi M, Atlan M, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. Br J Dermatol 2010;163:296-301.
26. Senger JLB, Kadle RL, Skoracki RJ. Current concepts in the management of primary lymphedema. Medicina 2023; 59:894.
27. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. J Am Acad Dermatol 2017;77:1009-1020.
28. Lee JH, Chang DW. Surgical Treatment of Primary Lymphedema. Lymphat Res Biol 2017;15:220-226.
29. Colmant C, Turpin S, Lambert R, Wong N, Ondrejchak S, Lapointe C et al. Pediatric Lymphedema: Study of 180 Patients Referred to a Tertiary Lymphedema Clinic. J Cutan Med Surg 2022;26:502-511.
30. Shin BW, Sim YJ, Jeong HJ, Kim GC. Lipedema, a rare disease. Ann Rehabil Med 2011;35:922-927.
31. Herbst KL, Mirkovskya L, Bharhagava A, Chava Y, Hanne CT. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. Arch Med 2015;7:10.
32. Rasmussen JC, Aldrich MB, Fife CE, Herbst KL, Sevick-Muraca EM. Lymphatic function and anatomy in early stages of lipedema. Obesity 2022;30:1391-1400.