



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

**LIPEDEMA: REVISÃO SOBRE FISIOPATOLOGIA, ETIOLOGIA
E DIAGNÓSTICO**

BRUNA LUIZA RESENDE PEREIRA

GOIÂNIA – GO
2024

BRUNA LUIZA RESENDE PEREIRA

LIPEDEMA: REVISÃO SOBRE FISIOPATOLOGIA, ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICOS

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito para a conclusão do curso de Ciências Biológicas – Modalidade Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Silvestre Ataidés

GOIÂNIA – GO

2024

SUMÁRIO

1. Introdução	
2. Objetivos	
3. Metodologia	
4. Fisiopatologia	
4.1. Alterações do tecido adiposo	
4.2. Alterações do sistema circulatório	
4.3. Alterações do tecido conjuntivo e matriz extracelular	
4.4 Alterações do sistema linfático	
4.5 Outras alterações	
5. Etiologia	
5.1 Fator genético	
5.2 Fator hormonal	
6. Diagnóstico	
6.1 Exame clínico	
6.1.1 Classificação quanto ao tipo	
6.1.2 Classificação quanto ao estágio	
6.2 Exame laboratorial e de imagem	
6.3 Diagnóstico diferencial	
6.4 Perspectivas de futuras ferramentas diagnósticas	
7. Conclusão	
Referencias	

1. INTRODUÇÃO

O lipedema é uma condição crônica e progressiva com forte influência hormonal que afeta o tecido adiposo, sendo caracterizado por um acúmulo de gordura desproporcional nas extremidades inferiores e, em alguns casos, nos braços, poupando as mãos e os pés (1). Essa doença afeta predominantemente mulheres e é acompanhada por sintomas como dor, sensibilidade ao toque, hematomas frequentes, edema e restrição de mobilidade, causando um impacto significativo na qualidade de vida das pacientes (2). Documentado pela primeira vez em 1940 pelos médicos Allen e Hines, (3) a doença permaneceu por décadas sem o reconhecimento necessário, frequentemente confundido com obesidade ou outras lipodistrofias e, conseqüentemente, subdiagnosticado e subtratado (4).

Um importante avanço no reconhecimento da doença ocorreu recentemente, em 2022, quando o lipedema foi incluído pela Organização Mundial da Saúde na Classificação Internacional de Doenças (CID-11) na categoria de “Desordem não inflamatória do tecido adiposo subcutâneo” (*Certain noninflammatory disorders of subcutaneous fat*) sob o código EF022 (5). Esse marco simboliza o reconhecimento oficial como uma condição distinta, o que amplia a visibilidade e possibilita a criação de diretrizes diagnósticas e terapêuticas padronizadas em nível global. A inclusão no CID também facilita o desenvolvimento de políticas de saúde pública que possam beneficiar as pacientes. Esse reconhecimento internacional reforça a necessidade de avanços na compreensão e manejo da doença, especialmente em países como o Brasil, onde o acesso a diagnóstico é limitado.

No contexto brasileiro, é uma condição ainda pouco conhecida. Dados epidemiológicos sobre a prevalência da doença são escassos, mas estima-se que afete uma parcela significativa da população feminina, dado que até 12,3% das mulheres podem ter a condição, embora muitos casos permaneçam sem diagnóstico (6). Essa falta de dados reflete a necessidade de maior conscientização entre profissionais de saúde, além de políticas que facilitem o acesso a diagnósticos e tratamentos. Por ser frequentemente confundido com

obesidade, muitas vezes as pacientes são orientadas a seguir métodos convencionais de emagrecimento que não são eficazes para a condição (4).

Atualmente, o diagnóstico é essencialmente clínico, porém a introdução de métodos laboratoriais no diagnóstico e exame físico podem ser uma alternativa promissora para a prática clínica, com o potencial de estabelecer uma identificação precoce e mais precisa da condição. Explorar marcadores específicos e análises histológicas que possam evidenciar características singulares do tecido adiposo alterado podem contribuir para a acurácia do diagnóstico (2). Técnicas avançadas de imagem, como a ressonância magnética e a ultrassonografia, também têm sido aplicadas na tentativa de caracterizar o tecido adiposo afetado, buscando padrões distintos que diferenciem de outras patologias (6).

O presente trabalho busca oferecer uma visão abrangente do lipedema, com foco na fisiopatologia, etiologia e diagnóstico. Abordar o tema é essencial para o desenvolvimento de protocolos e métodos diagnósticos que atendam à realidade nacional, visando não só aprimorar o entendimento da condição, mas também garantir uma assistência mais qualificada e humanizada às pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais:

Analisar a fisiopatologia, etiologia e métodos diagnósticos, destacando os avanços e desafios no manejo dessa condição descritos na literatura científica.

2.2 Objetivos específicos:

Sintetizar os principais aspectos da fisiopatologia do lipedema, abordando os mecanismos celulares, moleculares e metabólicos descritos na literatura científica;

Examinar os critérios diagnósticos utilizados na identificação do lipedema, destacando os métodos clínicos e laboratoriais e suas diferenças em relação a condições similares, como linfedema e obesidade;

3. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, cujo objetivo é reunir, analisar e sintetizar as informações disponíveis na literatura científica sobre a fisiopatologia, etiologia e métodos diagnósticos do lipedema. Foi adotada a metodologia de revisão integrativa da literatura, permitindo uma análise ampla e detalhada de publicações relevantes sobre o tema.

A pesquisa foi realizada em bases de dados reconhecidas, incluindo PubMed, SciELO, LILACS, MDPI e Google Scholar. Além disso, foram consultados livros e documentos oficiais, como diretrizes e consensos relacionados ao lipedema. A busca utilizou palavras-chave específicas, combinadas com operadores booleanos (*AND, OR, NOT*), como: "lipedema", "diagnóstico", "tratamento", "fisiopatologia", "*diagnostic criteria*" e "*treatment options*".

Foram incluídos estudos que atendessem aos seguintes critérios: publicações nos idiomas português, inglês ou espanhol; artigos publicados nos últimos dez anos (2004-2024), exceto em casos de publicações clássicas essenciais para a contextualização; trabalhos que abordassem diretamente a fisiopatologia e diagnóstico do lipedema; e estudos originais, revisões de literatura e diretrizes clínicas. Por outro lado, foram excluídos estudos com foco em condições distintas do lipedema, como linfedema ou obesidade, sem abordagem comparativa, além de publicações fora do escopo do tema ou duplicadas em diferentes bases de dados, considerando-se apenas a versão mais completa ou de maior impacto.

4. FISIOPATOLOGIA DO LIPEDEMA

Entendendo o lipedema como uma doença crônica e progressiva complexa, sua fisiopatologia envolve múltiplos sistemas. O quadro é marcado pela alteração do tecido adiposo devido hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, acompanhadas de inflamação persistente, estresse oxidativo e aumento da fibrose tecidual (7)(8). O sistema linfático, embora inicialmente preservado, sofre sobrecarga progressiva devido à compressão dos vasos linfáticos pelo tecido adiposo doente, o que compromete a drenagem da linfa e resulta em edema intersticial crônico e doloroso, bastante característico da doença. (9)

O tecido conjuntivo também apresenta alterações significativas, com remodelação da matriz extracelular devido ao desequilíbrio das metaloproteinases (MMPs), o que leva à deposição aumentada de colágeno, principalmente tipo VI, fibrose progressiva e ao enrijecimento dos tecidos (7,10). A circulação sanguínea também é afetada, tornando-se evidente pela propensão a hematomas frequentes sem causas aparentes, resultado da fragilidade capilar e disfunção endotelial, que compromete a vasodilatação, reduz o suprimento de oxigênio e favorece o estresse hipóxico no tecido (9). A pele dos pacientes torna-se mais sensível e fria ao toque, desenvolvendo progressivamente nodulações, endurecimento do tecido gorduroso e conjuntivo (7).

A progressão da doença ocorre em estágios sucessivos, iniciando-se com acúmulo de gordura e edema leve, seguido pelo desenvolvimento de nódulos fibróticos e alterações estruturais cada vez mais severas, culminando na formação de grandes massas de tecido endurecido e, eventualmente, na instalação do lipolinfedema, quando o comprometimento linfático se torna irreversível (7,11). Essa sequência de eventos demonstra que o lipedema não é apenas um distúrbio estético, mas sim uma condição inflamatória crônica que afeta profundamente a fisiologia dos tecidos envolvidos, impactando a qualidade de vida dos pacientes

4.1 ALTERAÇÕES NO TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo subcutâneo apresenta alterações significativas da estrutura e metabolismo, principalmente pela hipertrofia (aumento do tamanho)

e hiperplasia (aumento do número) dos adipócitos. Em condições normais, os adipócitos atuam como reservatórios de energia, regulando a homeostase metabólica por meio do armazenamento e liberação de triglicerídeos em resposta às demandas do organismo. No entanto, no lipedema, há um descontrole nesse mecanismo, resultando em um aumento excessivo da deposição de gordura, especialmente nos membros inferiores (10).

Os adipócitos apresentam disfunções metabólicas significativas, incluindo, redução da lipólise - processo de quebra dos triglicerídeos armazenados em ácidos graxos livres e glicerol para serem utilizados como energia; aumento da lipogênese - síntese de novos triglicerídeos para armazenamento (10,12). Observa-se uma redução na expressão de receptores beta-adrenérgicos nos adipócitos, tornando-os menos responsivos às catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina, que normalmente estimulam a lipólise. Esse fenômeno é regulado pelo estrogênio, que aumenta a expressão dos receptores alfa-adrenérgicos, que inibem lipólise nas regiões afetadas, explicando a deposição de gordura em membros inferiores e quadris. Dessa forma, a mobilização de gordura é significativamente comprometida, dificultando a utilização eficiente dos lipídios armazenados (12, 13).

Outra característica marcante do lipedema é a intensa resposta inflamatória crônica no tecido adiposo. Em condições fisiológicas, há um equilíbrio funcional entre os subtipos de macrófagos, os quais contribuem para a homeostase tecidual e desempenham funções anti-inflamatórias. No entanto, no lipedema, observa-se uma infiltração exacerbada de macrófagos do tipo M2, associados a processos de angiogênese e formação de fibrose, além da presença de marcadores inflamatórios relevantes, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) (9,14).

É possível observar fibroses entre os adipócitos em formato similar ao de coroas, efeito *crown-like structures*, sendo marcadores de processo inflamatório, indicadores de necrose (7,10).

Destaca-se também a elevação da interleucina 11 (IL-11), uma citocina envolvida na regulação da adipogênese e na promoção da angiogênese,

podendo contribuir tanto para a hiperplasia dos adipócitos quanto para a disfunção vascular observada nesses pacientes (15).

A intensa proliferação e hipertrofia dos adipócitos também leve a compressão dos vasos sanguíneos e linfáticos resultando em hipóxia tecidual e aumento do fluido intersticial— fatores que intensificam ainda mais o processo inflamatório e edema características do lipedema (9).

4.2. ALTERAÇÕES NO SISTEMA CIRCULATÓRIO

As alterações na microcirculação fazem parte do desenvolvimento e evolução e contribuem para os sintomas característicos da doença. Observa-se nesses pacientes uma fragilidade e hiperpermeabilidade dos capilares sanguíneos, o que facilita o extravasamento de fluido, macrófagos e proteínas para o espaço intersticial, resultando em edema (9,10).

Alguns estudos das sugerem a doença reduz a expressão das proteínas essenciais para a integridade da barreira endotelial que formam a junção de oclusão, como VE-caderina (CDH5) e, em menor grau, Zona occludens-1 (ZO-1) e quinase endotelial da túnica interna 2 (TIE2). Essas alterações podem explicar o aumento da permeabilidade dos capilares relatado (9).

A hiperpermeabilidade pode ajudar a explicar a intensa infiltração de macrófagos tipo M2, uma vez que estes estão associados a depuração de hemoglobina contida nas hemácias extravasadas (9,10)

O aumento no número e no tamanho dos adipócitos eleva a resistência periférica do tecido. Quando esse fator se soma ao aumento da permeabilidade capilar, há um extravasamento maior de fluido para o espaço intersticial, resultando em um acúmulo significativo de líquido. Esse processo ajuda a explicar o edema não depressível característico (9).

Foi relatada também angiogênese promovida por fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) em resposta à hipóxia e a inflamação do tecido..

Podemos associar a tendência a hematomas a esse processo, já que capilares novos são mais frágeis (9).

Acontece também a dilatação desses capilares para incrementar o suprimento de oxigênio do tecido doente, formando aglomerados densos, semelhantes a angioliomas em estágios mais avançados (17).

Foram observados maiores níveis de VEGF-A em pacientes portadoras de lipedema. O estrogênio regula a expressão do desse fator chave na angiogênese e na permeabilidade capilar. Em estudos com células 3T3-L1, o estrogênio (17- β estradiol) e agonistas do receptor de estrogênio 1 (ESR1) aumentaram a expressão de VEGF-A por meio da ativação do fator induzível por hipóxia 1 (HIF1A) (18).

4.3 ALTERAÇÕES NO TECIDO CONJUNTIVO E MATRIZ EXTRACELULAR

O lipedema está relacionado a alterações significativas no tecido conjuntivo e na matriz extracelular (MEC), resultando em fibrose e endurecimento dos tecidos afetados. Essas modificações são mediadas por uma desregulação na atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs), o que leva ao acúmulo excessivo de componentes da MEC, e uma retenção de fluido. Observa-se um aumento na deposição de colágeno tipo VI e laminina, o que contribui para a fibrose e o endurecimento dos tecidos afetados (7, 10, 19)

As MMPs são enzimas responsáveis pela degradação dos componentes da MEC, como colágeno, elastina e proteoglicanos. É relatada a redução na expressão de MMP-2, -9 e -11. A que tem papel mais esclarecido na fisiopatologia é a MMP-11, enzima responsável pela degradação do colágeno tipo VI (COL6A3), a fibrose nos tecidos afetados. (10, 19, 20)

Um dos eixos envolvidos na remodelação da MEC é o MMP-14–Caveolina-1. A MMP-14 é uma enzima que degrada colágeno e regula a renovação da matriz, e sua atividade depende da caveolina-1. O estrogênio, por sua vez, pode reduzir a expressão da caveolina-1, o que compromete a ativação da MMP-14. Como consequência, há acúmulo de colágeno e rigidez tecidual. Essa influência hormonal ajuda a explicar por que o lipedema atinge quase

exclusivamente mulheres e tende a surgir ou piorar em fases de flutuação estrogênica, como puberdade, gestação e menopausa (21).

Foi observado o acúmulo de sódio e água na matriz extracelular estimula a elevação de glicosaminoglicanos (GAGs), que, por sua carga negativa, retêm ainda mais fluido. Esse processo aumenta a retenção de líquido (10).

4.4. ALTERAÇÕES NO SISTEMA LINFÁTICO

Embora o lipedema não seja primariamente uma doença linfática, a progressão da condição pode comprometer significativamente o sistema linfático em resposta a hipertrofia do tecido adiposo, inflamação crônica e a disfunção microvascular. O crescimento excessivo de tecido adiposo não apenas altera a composição e a estrutura do tecido subcutâneo, mas também afeta diretamente os vasos linfáticos, que são responsáveis pelo transporte de linfa e pela manutenção da homeostase de fluidos intersticiais.

Foram observados microaneurismas, vasos em saca-rolhas e dilatações especialmente na coxa e tornozelo. Ainda não se sabe se essas alterações são causa ou consequência do lipedema, mas elas não parecem impedir o fluxo linfático nos estágios iniciais (16)

Conforme o tecido adiposo aumenta de volume e se torna mais fibrótico, ocorre uma compressão mecânica sobre os capilares linfáticos iniciais, reduzindo a eficácia da drenagem linfática fisiológica (22).

Além do efeito mecânico, disfunção vascular também desempenha um papel importante nesse processo. A debilidade das junções de oclusão endotelial leva a um extravasamento de plasma e hemácias para o interstício, contribuindo para migração de macrófagos tipo M2 (10).

Os vasos linfáticos dos portadores, tendem a ter um fluxo mais lento conforme a doença avança, o que, somado ao excesso de fluido e compressão, incrementa o edema do membro (23).

A estagnação linfática torna-se mais evidente nos estágios avançados da doença, quando a adipogênese, deposição excessiva de colágeno e fibrose na matriz extracelular restringem significativamente o fluxo linfático. Como consequência, a remoção de resíduos metabólicos se torna ineficiente e passa a provocar inflamação (22). Nos casos mais graves, pode ocorrer a sobrecarga do sistema linfático, resultando em uma condição secundária chamada lipolinfedema. O lipolinfedema é caracterizado pela presença de edema persistente grandes acúmulos de tecido adiposo que formam dobras volumosas nas pernas ou braços, além de extrusões proeminentes de gordura nos membros inferiores (16).

4.5 OUTRAS ALTERAÇÕES

A hiper mobilidade articular é uma comorbidade comum em mulheres com lipedema. Essa condição pode agravar o desgaste articular e afetar a postura e a marcha. (24). Aliado a isso, o excesso de peso nos quadris e nádegas sobrecarregam, especialmente os joelhos. Isso pode levar a joelhos em valgo, pronação excessiva dos pés e dor ao caminhar (25).

Pacientes com lipedema mantêm o controle glicêmico preservado em comparação com obesos, mas apresentam níveis mais altos de colesterol LDL, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo (8).

Foi observado alta prevalência de hipotireoidismo, mas não há uma relação bem estabelecida entre as doenças (26).

5. ETIOLOGIA

Embora a etiologia exata do lipedema ainda não esteja completamente elucidada, fatores hormonais e genéticos são reconhecidos como contribuintes significativos para o instalação e progressão da doença (7). Esses fatores culminam em todas as alterações específicas no tecido adiposo subcutâneo, inflamação crônica, disfunção linfática e da matriz extracelular previamente citadas.

Há evidências de uma predisposição genética, uma vez que a condição frequentemente ocorre em várias mulheres da mesma família, até de 60% dos portadores tem um parente de primeiro grau também portador (1). Isso sugere que fatores hereditários desempenham um papel significativo no desenvolvimento da doença (27, 28).

A relação entre os hormônios sexuais femininos é evidente, com o estrogênio e a progesterona desempenhando papéis importantes na regulação do metabolismo lipídico, na estrutura do tecido conjuntivo e na função vascular. Embora ainda sejam necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos exatos, a influência hormonal na doença é um fator determinante para sua manifestação e progressão (27, 29).

5.1. FATOR GENÉTICO

A contribuição genética para o desenvolvimento dessa condição tem recebido atenção crescente à medida que evidências clínicas e moleculares se acumulam. Michelini et al., (2020) investigou uma família com casos de lipedema primário não sindrômico e identificou, por meio de sequenciamento do exoma completo, uma mutação no gene *Aldo-Keto Reductase 1C1* (AKR1C1), que codifica uma enzima envolvida na inativação da progesterona (27).

Essa alteração genética, presente apenas nas mulheres afetadas, compromete parcialmente a função da enzima, resultando em uma menor conversão da progesterona em sua forma inativa, 20-hydroxyprogesterone. Como consequência, há um favorecimento do acúmulo de gordura subcutânea — uma das principais características do lipedema. A pesquisa também utilizou modelagem molecular e simulações para confirmar o impacto funcional da mutação, sugerindo que o AKR1C1 pode ser o primeiro gene diretamente ligado ao desenvolvimento do lipedema (27).

Outro estudo relevante nesse contexto é o de Michelini et al. (2022), que aplicou técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) para investigar variantes associadas a distúrbios do tecido adiposo, examinando 305 genes relacionados ao metabolismo lipídico, acúmulo de gordura subcutânea e síndromes com manifestações fenotípicas semelhantes. (28)

Os achados sugerem que o lipedema é uma condição geneticamente determinada, cuja transmissão pode ocorrer por dominante ligada ao X, dominante autossômica com limitação por sexo e/ou oligogênica. Foram identificadas mutações em 21 genes que controlam o metabolismo de gorduras, a diferenciação dos adipócitos e a regulação hormonal. Dentre esses, destacam-se: *Insulin Receptor* (INSR), *Ryanodine Receptor 1* (RYR1) e *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha* (PPARA).(28)

Citada como uma forte candidata para explicar o fenótipo do lipedema, a mutação INSR (p.Arg1027*) é também associada a hipoglicemia hiperinsulinêmica familiar (30). O gene INSR, responsável por codificar o receptor de insulina, é essencial tanto para o metabolismo de carboidratos quanto para a diferenciação dos adipócitos, por meio da indução de expressão de *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* PPARG. A insulina, ao se ligar ao seu receptor, estimula o transporte de glicose e ácidos graxos, a síntese de lipídios e inibe a lipólise. (31, 28)

Em modelo suíno, variantes em RYR1 foram associadas à acumulação e distribuição de gordura subcutânea, tornando-o um candidato interessante para compreender alterações fenotípicas no lipedema (32, 28).

O gene PPARA codifica um fator de transcrição ativado por ligante, que regula o metabolismo lipídico e a beta-oxidação de ácidos graxos nos peroxissomos. A variante p.Lys292Arg em PPARA, um regulador da inflamação no tecido adiposo, também foi identificada, sugerindo um papel potencial da inflamação crônica do tecido adiposo subcutâneo sendo outro marcador genético de destaque que pode estar relacionado a patologia (33, 28)

Para o diagnóstico diferencial do lipedema, é essencial considerar variantes genéticas associadas a outras condições com fenótipo sobreposto. Foram identificadas em pacientes primariamente diagnosticadas com lipedema variantes em *Perilipin 1* (PLIN1) (p.Leu241Pro), associada à lipodistrofia parcial tipo 4, e em *Lipase E* (LIPE) (p.Arg381Cys), ligada à lipomatose simétrica múltipla e resistência à insulina, sugerindo que alguns casos classificados como lipedema podem, na verdade, corresponder a formas atípicas de lipodistrofia, exigindo uma avaliação clínica mais criteriosa. A presença da variante

p.Thr475Met em *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPARG), gene relacionado à lipodistrofia parcial tipo 3, reforça ainda mais essa sobreposição fenotípica. Além disso, variantes como p.Thr759Ile e p.Leu411Phe em *Aldehyde Dehydrogenase 18 Family Member A1* (ALDH18A1), associadas à cutis laxa tipo III, uma doença do tecido conjuntivo marcada por hiper mobilidade articular, destacam a importância de diferenciar o lipedema de condições hereditárias que compartilham características clínicas similares (28).

5.2. FATOR HORMONAL

O estrogênio, um hormônio sexual feminino, desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo lipídico e de glicose, influenciando diretamente a distribuição da gordura corporal nas mulheres. (29)

Alterações na sinalização do estrogênio são apontadas como possíveis fatores contribuintes para o desenvolvimento do lipedema. Um dos mecanismos sugeridos é a modificação na distribuição dos receptores de estrogênio nas células de gordura (adipócitos). Essas mudanças nos receptores, particularmente nos subtipos de receptores estrogênicos (ER α /ER β), podem afetar a sinalização metabólica das células, influenciando o armazenamento de gordura de maneira que favorece o acúmulo excessivo de tecido adiposo (29)

Outro possível mecanismo envolve o aumento da liberação de enzimas esteroidogênicas produzidas pelos adipócitos, o que pode resultar em um aumento da produção local de estrogênio. Esse estrogênio adicional pode intensificar os efeitos hormonais nas células de gordura, promovendo ainda mais o acúmulo de gordura (29).

Esses efeitos hormonais podem levar a uma série de alterações no metabolismo dos adipócitos, incluindo a ativação de receptores como o PPARG, que está envolvido na adipogênese (formação de células de gordura). Isso pode resultar em maior captação de ácidos graxos e glicose pelos adipócitos, estimulando o crescimento do tecido adiposo. Além disso, o estrogênio pode reduzir a lipólise (quebra de gordura) e a função mitocondrial, processos que normalmente ajudariam a controlar a quantidade de gordura armazenada no corpo. Como resultado, o depósito de gordura nas células de gordura é

favorecido, levando ao aumento da massa do tecido adiposo e ao desenvolvimento do lipedema. (REF)

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é essencialmente clínico e ainda representa um desafio devido à grande variabilidade de manifestações entre as pacientes e falta de exames específicos. A avaliação realizada pelo médico deve minuciosa e elencar o máximo de indícios possíveis para fixar um diagnóstico e classificação adequados (1,2,3).

Apesar de não existir testes confirmatórios para o lipedema, exames de imagem e laboratoriais podem ser utilizados para excluir outras causas ligadas aos sintomas. O diagnóstico diferencial deve excluir a obesidade, linfedema e outras lipodistrofias (2,4).

6.1 EXAME CLINICO

O padrão característico de distribuição da gordura no lipedema associado à dor à palpação, constitui um dos principais achados clínicos e auxilia na diferenciação em relação a outras condições, como obesidade ou linfedema. Ao palpar é possível sentir micro nódulos como um “plástico bolha” e até mesmo nódulos maiores, lipomas, angioliomas. A pele aparenta ser mais fria e mais endurecida e densa (1, 2, 3, 4).

Embora a aparência física e a sintomatologia sejam relevantes, não são suficientes isoladamente para o diagnóstico. A avaliação deve considerar o histórico familiar, uma vez que há evidências de hereditariedade significativa na condição (1). É igualmente essencial investigar a idade de início dos sintomas e sua possível associação com alterações hormonais — como puberdade, gravidez ou menopausa — além da progressão clínica ao longo do tempo (2, 3, 4, 7).

Os principais critérios diagnósticos sugeridos em 1951 são uteis até hoje:

1) acomete principalmente mulheres, embora existam poucos homens

portadores da doença já documentados; 2) aumento simétrico e bilateral dos membros com mínimo envolvimento de mãos e pés formando um efeito de “pulseira” no tornozelo ou punhos; 3) teste de cacifo negativo, ou ligeiramente positivo em estágios avançados; 4) dor, sensibilidade; 5) aumento persistente do volume dos membros mesmo após perda de peso ou elevação das extremidades; 6) fragilidade capilar e facilidade para formação espontânea de hematomas (3)

A avaliação clínica completa deve incluir palpação, uso de medidas antropométricas (peso, IMC, razão cintura-quadril e circunferência dos membros), além da aplicação de escalas de dor, como a Escala Visual Analógica (EVA), e testes específicos como o teste do beliscão, que costuma gerar dor acentuada nas regiões acometidas (3).

Junto ao diagnóstico é necessário classificar o estágio da doença para definir a melhor terapêutica para o caso em particular.

6.1.1 CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TIPO

A classificação do lipedema quanto ao tipo baseia-se no padrão de distribuição da gordura corporal, e diferentes sistemas foram propostos para descrever essas variações clínicas.

Um dos modelos proposto descreve cinco tipos anatômicos (figura 2), que ajudam na identificação e reconhecimento da condição: Tipo I) com acometimento da pelve, nádegas e quadris (conhecido como “saddle bag”); Tipo II), que se estende das nádegas até os joelhos, com formação de dobras de gordura na face interna do joelho; Tipo III) que vai das nádegas até os tornozelos; Tipo IV) com envolvimento dos braços; e Tipo V) que afeta especificamente a parte inferior das pernas (4). O mesmo indivíduo pode ser acometido por mais de um tipo concomitantemente. Essa classificação não tem grande relevância para o prognóstico e tratamento (16).

Outra forma de classificação foi sugerida baseada na forma dos depósitos adiposos. Földi e Földi propõem dois padrões principais: o fenótipo colunar, mais comum, caracterizado pelo aumento uniforme das extremidades, conferindo um aspecto cilíndrico ou cônico às pernas; e o fenótipo lobar,

marcado pela presença de grandes saliências de gordura que se projetam sobre as regiões afetadas, como coxas, quadris ou braços. Em alguns casos, observa-se uma combinação de ambos os tipos, resultando em apresentações clínicas mistas (35). Essa classificação é mais eficiente para guiar condutas terapêuticas. (16).

6.1.2 CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO ESTÁGIO

O estadiamento do lipedema reflete a progressão da doença em gravidade e alterações estruturais do tecido (figura 01): estágio 1) a pele ainda mantém uma aparência normal, mas já há aumento do tecido adiposo subcutâneo; estágio 2) surgem irregularidades visíveis na pele e áreas de gordura com depressões e nódulos, podendo haver o desenvolvimento de massas não encapsuladas, como lipomas. O estágio 3) é marcado por grandes protuberâncias de gordura que causam deformações visíveis, principalmente nas coxas e joelhos (16).



Figura 01- - C. E. Fife, E. A. Maus, and M. J. Carter, “Lipedema: a frequently misdiagnosed and misunderstood fatty deposition Syndrome,” *Advances in Skin & Wound Care*, vol. 23, no. 2, pp. 81–92,

6.2 EXAMES AUXILIARES

Como ainda não existem marcadores específicos para o diagnóstico consolidados, os exames auxiliares, tanto os laboratoriais quanto os de imagem, têm a função de excluir outras possíveis condições associadas ao edema e aumento de membros como disfunções renais, hepáticas, hipotireoidismo subclínico, perfis lipídicos alterados e resistência à insulina (2).

Exames de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) podem ser usados para avaliar a estrutura da pele e do tecido subcutâneo, porém não apresentam achados patognomônicos do lipedema (2,36,37,38). A linfocintilografia, principal exame para linfedema, também pode auxiliar na diferenciação, embora a RM ofereça maior sensibilidade e mostre, no lipedema, hipertrofia gordurosa simétrica nas pernas sem alterações cutâneas (10).

Outras técnicas, como a linfangiografia por RM sem uso de traçadores, têm demonstrado alterações indicativas de insuficiência linfática em pacientes com lipedema, sendo uma alternativa promissora diante da limitação de métodos não invasivos (10).

6.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para chegar a um diagnóstico real é preciso excluir outras condições que causam inchaço ou acúmulo de gordura nos membros inferiores, como linfedema, obesidade, doença venosa crônica e doença de Dercum. Por isso, reconhecer suas características clínicas é fundamental para um diagnóstico preciso (4).

No linfedema, o inchaço é normalmente unilateral, afeta inclusive os pés e apresenta teste de cacifo positivo, não obedecendo os critérios diagnósticos supracitados. O edema pode ser depressível no início, mas evolui para fibrose e endurecimento da pele (4). Ademais, o exame de linfocintilografia pode descartar a hipótese de lipedema por demonstrar o prejuízo concreto do sistema linfático (4, 10). A ressonância magnética também contribui para essa diferenciação,

evidenciando espessamento da derme e do tecido subcutâneo no linfedema, enquanto revelam uma hipertrofia gordurosa difusa e simétrica, sem alterações cutâneas no lipedema (37).

A obesidade comum se diferencia pelo acúmulo difuso de gordura, inclusive no tronco, sem dor ou hematomas espontâneos. Um fator relevante para essa diferenciação é se há redução significativa do tamanho do membro quando há perda de peso (4, 10). Existem relatos descritos de paciente que obtiveram sucesso em cirurgia bariátrica mas não obtiveram relevante redução no tamanho e melhora da textura dos membros, evidenciando a presença do lipedema (39).

A doença de Dercum, por sua vez, é marcada por múltiplos lipomas dolorosos, em contraste com a gordura difusa e amolecida do lipedema. Já na doença venosa crônica, observam-se edema com teste de cacifo positivo, melhora com elevação, alterações cutâneas e fibrose em casos avançados. Embora alterações vasculares sejam comuns no lipedema, não servem como critério diagnóstico, pois também estão presentes em outras condições. (4)

6.3 PERSPECTIVA DE FUTURAS FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS

Pesquisas vem avançando para trazer marcadores que possam confirmar a doença de forma mais específica. O fator plaquetário IV (PF4) tem sido apontado com o forte candidato para diagnosticar falhas no sistema linfático, diferenciando lipedema e linfedema da obesidade. Ele provavelmente é secretado pelas plaquetas durante a ativação, em processos de cicatrização e inflamação, e sua presença elevada pode aumentar a permeabilidade dos vasos sanguíneos e prejudicar a linfangiogênese. Além disso, o PF4 induz a produção de citocinas T helper 2 (Th2), que contribuem para a inflamação e fibrose. (10)

Pacientes com lipedema apresentaram concentrações elevadas de PF4, sugerindo que algumas características da doença podem ser atribuídas a anormalidades no sistema linfático enquanto pessoas saudáveis e pacientes obesos não apresentaram diferenças significativas nos níveis de PF4,

reforçando a hipótese de que seja um biomarcador eficaz para distinguir entre indivíduos com e sem anormalidades linfáticas (40).

Faz-se necessário o avanço dos estudos para a elaboração teste genético utilizando a técnica de sequenciamento de nova geração (NGS) com um painel de genes relacionados ao lipedema e a doenças com características fenotípicas semelhantes — como obesidade, linfedema e lipodistrofias — que apresentam padrões semelhantes de acúmulo de gordura corporal. O objetivo é excluir essas condições clínicas que podem se confundir com o lipedema. Caso não sejam identificadas mutações patogênicas conhecidas, tanto em amostras de sangue (para avaliar mutações germinativas) quanto no tecido comprometido (para investigar mutações somáticas), a etapa seguinte seria o sequenciamento completo do exoma ou do genoma, com o intuito de encontrar variantes genéticas ainda não descritas associadas ao lipedema. (28)

5. CONCLUSÃO

O lipedema é uma condição crônica, progressiva e ainda subdiagnosticada, que afeta significativamente a qualidade de vida das mulheres. Esta revisão permitiu compilar e analisar os principais achados científicos sobre sua fisiopatologia, etiologia e diagnóstico, destacando os avanços recentes no entendimento da doença e as lacunas que ainda persistem.

Do ponto de vista fisiopatológico, evidenciou-se que o lipedema é muito mais que um distúrbio estético, sendo marcado por alterações complexas no tecido adiposo, inflamação crônica, remodelação da matriz extracelular e comprometimento progressivo do sistema linfático. Tais alterações justificam a dor, o edema, a dificuldade na perda de peso localizada e as alterações estruturais típicas da doença.

A etiologia multifatorial envolve aspectos genéticos e hormonais, com mutações específicas sendo recentemente identificadas e sugerindo um forte componente hereditário. A predominância em mulheres e a associação com fases de oscilação estrogênica reforçam o papel dos hormônios sexuais femininos no desenvolvimento da doença.

No campo diagnóstico, embora o exame clínico continue sendo a principal ferramenta, métodos de imagem, como a ressonância magnética, ultrassonografia e a linfocintilografia, vêm se mostrando úteis na diferenciação entre lipedema e outras condições semelhantes, como linfedema e obesidade. Ferramentas laboratoriais e genéticas, embora promissoras, ainda demandam validação para uso clínico rotineiro.

Diante disso, conclui-se que o avanço no conhecimento do lipedema é essencial para garantir diagnósticos precoces, tratamentos mais eficazes e, sobretudo, maior acolhimento às pacientes. A implementação de protocolos diagnósticos padronizados e acessíveis deve ser prioridade em políticas de saúde pública. Mais estudos são necessários para consolidar biomarcadores, testes genéticos e modelos experimentais que ajudem a compreender melhor essa condição complexa e muitas vezes invisibilizada.

Referencias bibliográficas

- 1- Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, Kemény 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
- 2- Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M. Lipedema—pathogenesis, diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* (2020) 117(22-23):396–403. doi: 10.3238/arztebl.2020.0396
- 3-Allen EV and Hines EA: Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 15: 184-187, 1940.
- 4-Herbst KL. Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33:155–72.
- 5- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision) <http://id.who.int/icd/> entit y/11729 50828
- 6- Amato ACM, Amato FCM, Amato JLS, Benitti DA. Prevalência e fatores de risco para lipedema no Brasil. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210198. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202101981>
- 7- Kruppa P, Gohlke S, Łapin´ ski K, Garcia-Carrizo F, Soultoukis AG, Infanger M, Schulz TJ and Ghods M (2023) Lipedema stage affects adipocyte hypertrophy, subcutaneous adipose tissue inflammation and interstitial fibrosis. *Front. Immunol.* 14:1223264. doi: 10.3389/fimmu.2023.1223264
- 8 - Nono Nankam PA, Cornely M, Klötting N and Blüher M (2022) Is subcutaneous adipose tissue expansion in people living with lipedema healthier and reflected by circulating parameters? *Front. Endocrinol.* 13:1000094. doi: 10.3389/fendo.2022.1000094
- 9 - Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M, Ussery C, Badowski M, Harris D, Herbst KL. Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue. *J Obes.* 2019 Mar 3;2019:8747461. doi: 10.1155/2019/8747461. PMID: 30949365; PMCID: PMC6425411.

- 10 - Poojari A, Dev K, Rabiee A. Lipedema: Insights into Morphology, Pathophysiology, and Challenges. *Biomedicines*. 2022 Nov 30;10(12):3081. doi: 10.3390/biomedicines10123081.
- 11 - Allen M, Schwartz M, Herbst KL (2020) Interstitial fluid in lipedema and control skin, *Women's Health Reports* 1:1, 480–487, DOI: 10.1089/whr.2020.0086
- 12- Pedersen, S.B.; Kristensen, K.; Hermann, P.A.; Katzenellenbogen, J.A.; Richelsen, B. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 1869–1878
- 13- Katzer, K.; Hill, J.L.; McIver, K.B.; Foster, M.T. Lipedema and the Potential Role of Estrogen in Excessive Adipose Tissue Accumulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11720. <https://doi.org/10.3390/ijms222111720>
- 14 - Vasella, M.; Wolf, S.; Francis, E.C.; Grieb, G.; Pfister, P.; Reid, G.; Bernhagen, J.; Lindenblatt, N.; Gousopoulos, E.; Kim, B.-S. Involvement of the Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in Lipedema. *Metabolites* 2023, 13, 1105. <https://doi.org/10.3390/metabo13101105>
- 15- Jiang, N., Li, Y., Shu, T. et al. Cytokines and inflammation in adipogenesis: an updated review. *Front. Med.* 13, 314–329 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0625-0>
- 16- C. E. Fife, E. A. Maus, and M. J. Carter, “Lipedema: a frequently misdiagnosed and misunderstood fatty deposition Syndrome,” *Advances in Skin & Wound Care*, vol. 23, no. 2, pp. 81–92,
- 17- I. Panagopoulos, L. Gorunova, K. Andersen, I. Lobmaier, B. Bjerkehagen, and S. Heim, “Consistent involvement of chromosome 13 in angioliipoma,” *Cancer Genomics and Proteomics*, vol. 15, no. 1, pp. 61–65, 2018.
- 18- Fatima, L.A.; Campello, R.S.; Santos, R.D.S.; Freitas, H.S.; Frank, A.P.; Machado, U.F.; Clegg, D.J. Estrogen Receptor 1 (ESR1) Regulates VEGFA in Adipose Tissue. *Sci. Rep.* 2017, 7, 16716.
- 19- Duhon, B.H.; Phan, T.T.; Taylor, S.L.; Crescenzi, R.L.; Rutkowski, J.M. Current Mechanistic Understandings of Lymphedema and Lipedema: Tales of Fluid, Fat, and Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 6621. <https://doi.org/10.3390/ijms23126621>
- 20-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.
- 21- Kruglikov, I.L.; Joffin, N.; Scherer, P.E. The MMP14–Caveolin Axis and Its Potential Relevance for Lipoedema. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020, 16, 669–674

- 22- Rasmussen JC, Aldrich MB, Fife CE, Herbst KL, Sevick-Muraca EM. Lymphatic function and anatomy in early stages of lipedema. *Obesity* (Silver Spring). 2022 Jul;30(7):1391-1400. doi: 10.1002/oby.23458. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35707862; PMCID: PMC9542082.
- 23- Bilancini S, Lucchi M, Tucci S, Eleuteri P. Functional lymphatic alterations in patients suffering from lipedema. *Angiology* 1995;46:333-9.
- 24- Patton, L.; Ricolfi, L.; Bortolon, M.; Gabriele, G.; Zolesio, P.; Cione, E.; Cannataro, R. Observational Study on a Large Italian Population with Lipedema: Biochemical and Hormonal Profile, Anatomical and Clinical Evaluation, Self-Reported History. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 1599. <https://doi.org/10.3390/ijms25031599>
- 25 - Stutz JJ. Liposuction in lipedema to prevent later joint complications. *Vasomed.* 2011;23:6
- 26 - Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011;99:39-51.
- 27- - Michelini, S.; Chiurazzi, P.; Marino, V.; Dell'Orco, D.; Manara, E.; Baglivo, M.; Fiorentino, A.; Maltese, P.E.; Pinelli, M.; Herbst, K.L.; 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, 6264.
- 28- Michelini, S., Herbst, K.L., Precone, V., et al. (2022). A Multi-Gene Panel to Identify Lipedema-Predisposing Genetic Variants by a Next-Generation Sequencing Strategy. *Journal of Personalized Medicine*, 12(2), 268. <https://doi.org/10.3390/jpm12020268>
- 29- - Katzer, K.; Hill, J.L.; McIver, K.B.; Foster, M.T. Lipedema and the Potential Role of Estrogen in Excessive Adipose Tissue Accumulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11720. <https://doi.org/10.3390/ijms222111720>
- 30- Højlund, K.; Hansen, T.; Lajer, M.; Henriksen, J.E.; Levin, K.; Lindholm, J.; Pedersen, O.; Beck-Nielsen, H. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes* 2004,53, 1592–1598.
- 31- - Pouwels S, Huisman S, Smelt HJM, Said M, Smulders JF: Lipoedema in patients after bariatric surgery: report of two cases and review of literature. *Clin Obes* 2018; 8: 147–50
- 32- Sadkowski, S.; Molińska-Glura, M.; Moliński, K.; Szczepankiewicz, D.; Switonski, M.; Szydłowski, M. A well-known mutation in RYR1 alters distribution of adipose tissue in gilts. *Anim. Sci. Pap. Rep.* 2015, 33, 147–154

33 – Pawlak, M.; Lefebvre, P.; Staels, B. Molecular mechanism of PPAR action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2015, 62, 720–733.

34-

17 35 - - Foldi E, Foldi M. Lipedema. In: Foldi M, Foldi E, eds. *Foldi's Textbook of Lymphology*. 2nd ed. Munich, Germany: Elsevier; 2006:417-27

36- Amato ACM, Saucedo DZ, Santos KS, Benitti DA. Ultrasound criteria for lipedema diagnosis. *Phlebology J Venous Dis.* 2021;36(8):026835552110023. PMID:33853452.

37- Cellina M, Gibelli D, Soresina M, et al. Non-contrast MR Lymphography of lipedema of the lower extremities. *Magn Reson Imaging.* 2020;71:115-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2020.06.010>. PMID:32561380.

38- Monnin-Delhom ED, Gallix BP, Achard C, Bruel JM, Janbon C. High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. *Lymphology.* 2002;35(3):121-8. PMID:12363222.

39 - Pouwels, S.; Huisman, S.; Smelt, H.J.M.; Said, M.; Smulders, J.F. Lipoedema in patients after bariatric surgery: Report of two cases and review of literature. *Clin. Obes.* **2018**, 8, 147–150.

40- Ma,W.; Gil, H.J.; Escobedo, N.; Benito-Martín, A.; Ximénez-Embún, P.; Muñoz, J.; Peinado, H.; Rockson, S.G.; Oliver, G. Platelet factor 4 is a biomarker for lymphatic-promoted disorders. *JCI Insight* 2020, 5, e135109.