



REVISIÓN

Linfedema: diagnóstico diferencial y pruebas complementarias

I. Forner-Cordero^{a,*}, E. Cuello-Villaverde^b y A. Forner-Cordero^c

^aUnidad de Linfedema, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bServicio de Rehabilitación, Hospital Provincial de Castellón, Castellón, España

^cServicio de Rehabilitación, Hospital de Sagunto, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 30 de mayo de 2010; aceptado el 31 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 8 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Linfedema;
Diagnóstico
diferencial;
Lipedema;
Flebedema

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión y actualización del diagnóstico diferencial del linfedema y de las pruebas complementarias necesarias y presentar un algoritmo simplificado del diagnóstico.

Estrategia de búsqueda: Se buscaron los artículos originales en las principales bases de datos: National Guideline Clearinghouse, Guidelines Finder de la National Electronic Library for Health del NHS británico, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Knowledge y Medline (1996–2009), y las monografías más relevantes sobre linfedema.

Selección de estudios: Se valoró la relevancia de los artículos mediante la lectura del título y resumen, y se analizó el texto completo de aquellos considerados relevantes.

Datos: El edema de miembro inferior puede aparecer por múltiples causas y puede ser difícil de diagnosticar adecuadamente. Se deben descartar las causas sistémicas, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipoalbuminemia, la insuficiencia renal, el síndrome nefrótico y la hepatopatía avanzada. Las causas locales, como el linfedema, el flebedema y el lipedema son más difíciles de diagnosticar.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

Lymphedema: Differential diagnosis and complementary tests

Abstract

Objective: To review and update the existing knowledge regarding the differential diagnosis of lymphedema and the necessary complementary tests and to present a simplified algorithm for the diagnosis.

Search strategy: A search was made of the original articles in the major databases: Clearinghouse National Guidelines, Guidelines Finder of the National electronic Library for Health of Britannic NHS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Knowledge and MEDLINE (1996–2009), and for the most relevant monographs on lymphedema.

Articles selection: The relevance of the articles was evaluated by initial reading of the title and abstract and the full text of those considered relevant was analyzed.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iforner@saludalia.com (I. Forner-Cordero).

Data: Lower limb edema may appear due to multiple causes and may be difficult to diagnose adequately. Systemic causes such as hypoalbuminemia, congestive heart failure, kidney failure, nephrotic syndrome and advanced liver disease need to be ruled out. Local causes such as lymphedema, phleboedema and lipedema are more difficult to diagnose.
© 2010 Elsevier España, S.L. and SERMEF. All rights reserved.

Introducción

La causa más frecuente de linfedema en nuestro medio es el linfedema relacionado con cáncer de mama. Por ser una entidad reconocida por oncólogos y profesionales sanitarios, su diagnóstico y remisión a una unidad especializada se realiza en estadios precoces de la enfermedad, siendo su manejo más fácil y con mejores resultados. En el caso de afectación del miembro inferior (MI), debido a la inadecuada formación de los profesionales de la sanidad y a la falta de interés que durante años se le ha prestado a esta enfermedad¹, el diagnóstico se realiza en estadios avanzados, cuando ya están presentes muchas complicaciones. La remisión de los pacientes a una unidad de linfedema se hizo con una media de 13,5 años tras el inicio de los síntomas en los pacientes con linfedema de MI, comparado con los 2,5 años en el linfedema del miembro superior (MS)². Esto sugiere que el linfedema de MI es frecuentemente ignorado e infradiagnosticado, y se impone la necesidad de mejorar los conocimientos en este campo.

El edema de MI puede aparecer por múltiples causas y puede ser difícil de diagnosticar adecuadamente. Las causas sistémicas, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipoalbuminemia, la insuficiencia renal, el síndrome nefrótico y la hepatopatía avanzada, son reconocidas habitualmente. Las causas locales, como el linfedema, la enfermedad venosa crónica, el lipedema y la trombosis venosa profunda (TVP) pueden ser más difíciles de diagnosticar. Los pacientes mal diagnosticados van a someterse a estudios y tratamientos inadecuados, exponiéndose a riesgos innecesarios y procedimientos incorrectos, lo que los conduce a prolongar sus síntomas y a la aparición de complicaciones³. En este artículo se revisan los cuadros de edema más frecuentes, las pruebas complementarias y se presenta un algoritmo simplificado del diagnóstico.

La capacidad de diagnosticar el linfedema y el lipedema adecuadamente es crucial para prevenir la morbilidad y la pérdida de calidad de vida de los pacientes. Es necesario que sean remitidos a profesionales experimentados para garantizar un tratamiento óptimo^{4,5}.

Diagnóstico diferencial

Aunque algunas guías orientan el diagnóstico de linfedema^{6,7}, no se dispone de guías bien definidas y consensuadas para el diagnóstico diferencial del edema de MI⁸. La frecuencia de cada una de las entidades que lo ocasionan puede ser de ayuda para el diagnóstico diferencial. En un estudio descriptivo, el 70,6% de los casos de linfedema en MI eran primarios, frente al 4,2% en MS². En unos datos preliminares de 843 pacientes de nuestra unidad, 325 casos eran de MI: el 68% eran linfedemas, el 18,8% eran lipedemas o lipolinfedemas y el 11,3% eran flebolinfedemas. Los genitales estaban afectados en un 8% de los casos, y en un 36% estaban asociados a otros síndromes. Si el edema es unilateral ha de descartarse TVP, síndrome posttrombótico, artritis, quiste de Baker o recidiva tumoral. También se han descrito casos de lipofibromatosis que se confundían con malformaciones linfáticas en niños⁹. En el caso de edema bilateral ha de considerarse el estudio de enfermedades sistémicas, como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o hepática, hipoproteinemia, hipotiroidismo o edemas provocados por medicamentos¹⁰. Otras causas de edema bilateral son la insuficiencia venosa o flebedema y el lipedema. Para llegar a un diagnóstico clínico es importante diferenciar el linfedema y el lipedema (fig. 1a y b) de otras entidades que asocian edema y depósito graso (tabla 1)^{11,12}.

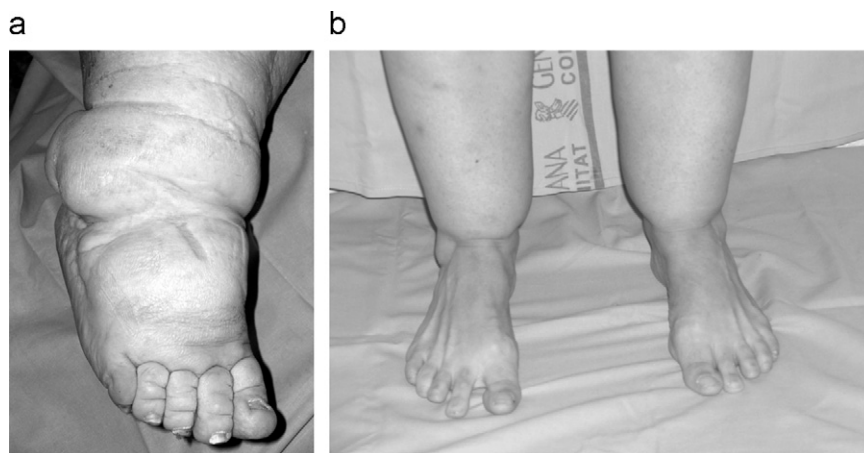


Figura 1 a y b) El linfedema afecta al dorso del pie, con pliegue tarsodigital marcado y signo de Stemmer positivo (a la izquierda), mientras que el lipedema respeta los pies (derecha).

Tabla 1 Tabla de diagnóstico diferencial del edema¹³

	Afecta a	En	Simetría	Aumento grasa	Dolor a la presión	Afecta a los pies	Otros
Lipedema	Mujeres, pubertad	Piernas y brazos	Sí	Sí	Sí	No	Propensión a hematomas
Lipohipertrofia	Mujeres, pubertad	Piernas y brazos	Sí	Sí	No	No	Se extiende a otras zonas
Linfedema primario	Mujeres y hombres, frecuencia pubertad	Piernas	No	No	No	Sí	Signo de Stemmer positivo, linfografía isotópica patológica
Flebedema Enfermedad de Madelung	Mujeres y hombres Mujeres y hombres	Piernas Cuello, hombros y pelvis	No Sí	No Sí	No Sí	No	Test función venosa alterados Etilismo crónico, hepatopatía
Obesidad	Mujeres y hombres	Todo el cuerpo	Sí	Sí	No	No	IMC > 25 kg/m ²

IMC: índice de masa corporal.

Lipedema

El lipedema, también conocido como adiposalgia o lipomatosis dolorosa¹³, descrito por Allen y Hines en 1940, es un síndrome caracterizado por edema, dolor, depósito de tejido graso y hematomas frecuentes, que aparece de forma simétrica en MI.

Se cree que afecta entre el 11–15% de la población femenina^{14,16}. Afecta principalmente a mujeres y suele iniciarse en la pubertad¹⁵, siendo frecuente en varias mujeres de una misma familia¹⁶. Entre el 16–64% de las pacientes reconocen una historia familiar de lipedema¹⁷.

Se acompaña de un aumento simétrico y anormal de tejido adiposo desde las caderas, regiones del muslo y las piernas. A diferencia del linfedema, no se afectan los pies ni la parte baja del tobillo (fig. 1b). La variante descrita por Moncorps como tipo «rusticanus» se observa en mujeres jóvenes como depósito local de grasa alrededor de los tobillos, las muñecas y las caderas, asociado a livedo reticularis y perniois folicular¹⁸.

Las pacientes aquejan edema en los MI por la tarde o por la noche, relacionado con el ortostatismo y el calor, con una aumentada sensibilidad al dolor y con tendencia a aparecer hematomas subcutáneos ante el mínimo traumatismo. Otros síntomas son la alteración del arco plantar, la frialdad cutánea y el dolor espontáneo. Cuando el lipedema progresa y se acompaña de importante volumen, la dificultad para caminar incapacita la vida del paciente y con frecuencia se asocia a artrosis en las caderas y las rodillas.

Actualmente, se desconoce la etiopatogenia del lipedema y de otros tipos de aumento de tejido adiposo como la lipohipertrofia o la obesidad, aunque se cree que tiene un origen genético. En ocasiones, aparece relacionado con alteraciones endocrinas hipofisarias, tiroideas u ováricas y alteraciones hepáticas, como el hígado graso. Según las publicaciones, la regulación del metabolismo de las grasas parece un proceso complejo en el que están involucrados el sistema nervioso, distintas hormonas y la microcirculación¹⁶. Existe una reducción de la elasticidad y un aumento de la capacidad de expansión de la piel. No se conoce exactamente si el incremento en el tejido adiposo está causado por una hipertrofia o una hiperplasia de los adipocitos.

Existe una microangiopatía en vecindad al tejido adiposo con una aumentada fragilidad capilar y esto produce un edema rico en proteínas en el tejido adiposo que exacerba el sangrado. Los múltiples microaneurismas en los capilares linfáticos son un hallazgo constante en la piel afectada de los pacientes con lipedema¹⁹. La carga linfática (proteínas y fluidos) está aumentada en el lipedema; la formación de linfa y la actividad linfangiomotora están alteradas, llevando a una insuficiencia linfática combinada. En estadios posteriores, la inflamación conduce a fibrosis perivascular, provoca áreas de necrosis en el tejido adiposo, quistes de grasa y un aumento del número de macrófagos²⁰, típicos del linfedema crónico. También se han descrito un aumento de la adipogénesis con hipoxia tisular y necrosis de los adipocitos²¹.

Además, puede combinarse con un linfedema unilateral o bilateral que habrá que sospechar ante la aparición de edema en el dorso del pie, un signo de Stemmer positivo, que es un signo altamente específico del linfedema, aunque no muy sensible²², o un pliegue cutáneo tarsodigital profundo. Se le denomina lipolinfedema (fig. 1).

Schingale distingue 5 tipos de presentación del lipedema²³:

- Tipo I: aumento del depósito de tejido adiposo en los glúteos y los muslos.
- Tipo II: el lipedema se extiende a las rodillas con formación de almohadillas grasas en la cara interna de las rodillas.
- Tipo III: el lipedema se extiende de las caderas a los tobillos.
- Tipo IV: se afectan los brazos y las piernas.
- Tipo V: lipolinfedema.

Basándose en la inspección y palpación del lipedema, este puede clasificarse en tres estadios clínicos de gravedad¹³:

Estadio I: la superficie cutánea es normal y el tejido graso subcutáneo tiene una consistencia blanda aunque se pueden palpar múltiples nódulos. Este estadio puede durar muchos años.

Estadio II: la superficie cutánea se vuelve irregular y dura debido a su estructura nodular, con nódulos de mayor tamaño en el tejido graso subcutáneo (lipoesclerosis).
Estadio III: se caracteriza por deformación lobular de la superficie cutánea debido al aumento de tejido adiposo. Los nódulos varían de tamaño, desde una nuez a un puño, y se diferencian a la palpación del tejido circundante. Puede aparecer el fenómeno de «piel de naranja» al presionar la piel.

Flebedema o edema venoso

La insuficiencia venosa se acompaña de hipertensión venosa y capilar mantenidas, lo que aumenta la filtración capilar, que se compensa con un mayor flujo linfático, evitando la aparición de edema. Cuando esta capacidad se pierde, se produce la afectación de los microlinfáticos y aparece el edema²⁴.

El flebedema se presenta como una sensación de «piernas cansadas» y edema con más fóvea que el linfedema, con una coloración oscura por el depósito de hemosiderina²⁵. Al menos la mitad de los pacientes con flebedema tienen venas varicosas evidentes y pueden tener antecedentes de TVP o embolia pulmonar. Con frecuencia, aparecen lipodermatoesclerosis y úlceras. Aunque estos signos son comunes y fácilmente reconocibles, a menudo es necesario confirmar su origen venoso con Eco-Doppler, función de la bomba muscular y linfografía isotópica.

Su diagnóstico y tratamiento puede reducir el edema pero por las alteraciones de los microlinfáticos rara vez se conseguirá su curación. Los linfáticos dérmicos muestran cambios morfológicos en las zonas de lipodermatoesclerosis. En los estudios con contraste, los precolectores se ven fragmentados, rellenos de reflujo dérmico y hay extravasación difusa del contraste en los tejidos. Los precolectores prefasciales están aumentados y muestran una contractilidad aumentada²². El tratamiento quirúrgico o con esclerosis de varices puede dañar un sistema linfático funcional. Su protección es crucial, ya que probablemente parte de los linfedemas de MI son debidos a estos tratamientos⁸. Durante la cirugía de varices es importante prestar atención a las estructuras linfáticas y ganglios linfáticos cercanos a las venas cuando existe evidencia clínica o linfográfica de disfunción linfática para evitar la posible aparición de linfedema posquirúrgico²⁶.

Síndrome de dependencia «armchair legs»

Un factor importante para el retorno venoso es la bomba muscular de la pantorrilla y el pie. Cuando los músculos se contraen comprimen las venas dirigiendo la sangre hacia el corazón, las válvulas aseguran el flujo unidireccional y previenen el reflujo. El fracaso de la bomba muscular provoca un aumento de la filtración capilar y una disminución en el drenaje linfático conduciendo al edema.

Puede aparecer en ancianos o enfermos crónicos y en los confinados a sillas de ruedas por mielomeningocele, lesión medular o ictus, por lo que se ha denominado «armchair legs». La historia clínica da el diagnóstico, aunque a veces puede requerir pruebas complementarias para investigar

otras alteraciones linfáticas o venosas que exacerben el edema²⁴.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico del linfedema establecido es fundamentalmente clínico, si bien puede apoyarse en pruebas complementarias que corroboren el carácter linfático del edema y aporten datos sobre la causa.

Pruebas de laboratorio: se recomienda un análisis de sangre general para descartar causas sistémicas, la determinación de proteínas séricas para detectar linforragias intestinales en el caso de linfodisplasias y la determinación de hormonas tiroideas por el número importante de pacientes que asocian hipotiroidismo subclínico.

Eco-Doppler: su inocuidad y la cantidad de datos que aporta justifican si no un uso sistemático, sí muchas indicaciones a lo largo de la vida de un paciente con linfedema.

¿Cuándo solicitar una Eco-Doppler?³²:

- En la primera visita, cuando se produzca una instauración rápida del linfedema sin factor desencadenante reconocido, un edema fluctuante y/o asociado a una circulación venosa colateral manifiesta o un fracaso terapéutico a pesar de una buena calidad en la ejecución.
- En la evolución del linfedema, cuando tras la mejoría y la estabilización se presenta una recrudescencia inexplicable y existan signos funcionales.
- En el preoperatorio de anastomosis venolinfática o injerto libre.

Con un ecógrafo de 13 MHz se consigue una demarcación más precisa de la piel y el tejido celular subcutáneo. El linfedema doloroso muestra una capa subcutánea engrosada con aumento de la ecogenicidad que solo se comprime un 10–20%. Este método es rápido, no invasivo y no irradia, por lo que debería ser el segundo paso tras la exploración clínica en el diagnóstico diferencial de todas las formas de edema no sistémico de MI²⁷.

Las anomalías que se pueden diagnosticar por Eco-Doppler son las de causa *linfática* (estasis intersticial, lagunas en hipodermis, fibrosis hipertrófica, lipodermatoesclerosis y linfangiectasias y várices linfáticas), y descartar sobre todo patología *venosa* (trombosis venosas superficial y profunda, estenosis, compresión extrínseca o posicional) y *arterial* (postirradiación)^{28,32}. La Eco-Doppler puede ser útil en medir la elasticidad de los tejidos y evaluar la severidad del linfedema²⁹.

Linfografía directa: actualmente en desuso y contraindicada por ser un método invasivo que puede presentar complicaciones (coloración azulada, reacciones alérgicas al contraste, neumonía lipiodolada, insuficiencia respiratoria o las derivadas de la disección quirúrgica)^{30,31}. Además, los errores o dificultades de interpretación son frecuentes³².

La *linfografía isotópica* o linfogammagrafía ha sustituido al método anterior por ser un estudio más completo con una técnica menos cruenta, con escasa exposición a la radiación y, sobre todo, su principal ventaja es que permite la exploración funcional del sistema linfático sin dañar al endotelio vascular linfático^{32–34}. Se realiza mediante la

inyección subcutánea de tecnecio 99m. La linfografía isotópica no es una técnica indispensable pero es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial del edema en los miembros (tablas 2 y 3), ya que permite distinguir la patología linfática de las causas no linfáticas de edema³⁵⁻³⁷. Los criterios de disfunción linfática incluyen retraso o visualización asimétrica o ausente de los ganglios linfáticos regionales; presencia de actividad dérmica difusa;

visualización asimétrica de vasos linfáticos o de linfáticos colaterales e interrupción de estructuras vasculares y ganglios en el sistema linfático profundo³⁸ (fig. 2). Permite distinguir entre linfedema primario y linfedema secundario (tabla 2)³⁹. En el lipedema existe una insuficiencia linfática demostrada por un aumento de la vida media del radiocoloide, pero sin diferencias en la velocidad linfática de este, ni cambios morfológicos con respecto a la normal⁴⁰. Es muy útil el diagnóstico de linfedema entre aplásico, hipoplásico o hiperplásico. Es una técnica fiable y segura, sin efectos secundarios^{41,42}, que además sirve para predecir el éxito de las terapias comunes³⁸.

La *tomografía axial computarizada* en el diagnóstico diferencial del edema en el MI tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para el lipedema. El acúmulo de edema subcutáneo no aparece en el lipedema y sí en la TVP y en el linfedema. El engrosamiento de la piel puede aparecer alguna vez en el lipedema. El patrón en panal de abeja sólo aparece en el linfedema⁴³.

En el *estudio con resonancia magnética* el lipedema muestra un aumento homogéneo de las capas de tejido subcutáneo y del grosor de la piel⁴⁴, sin aumento de la intensidad de señal en T2 o tras la administración de gadolinio⁴⁵. Además, en muchos pacientes con linfedema, la valoración del compartimiento subfascial con ausencia de edema en el músculo confirma que el origen del linfedema es una alteración de la piel y del tejido subcutáneo. También permite visualizar vasos linfáticos retroperitoneales en el reflujo quiloso, lo cual sirve de guía para su esclerosis.

Las *pruebas radiológicas de la cavidad abdominopélvica* (tomografía axial computarizada y resonancia nuclear magnética) son útiles para el estudio de las cadenas ganglionares y de las vísceras en la detección de patología tumoral o presencia de adenopatías.

La *linfangiografía por resonancia magnética*, con la inyección intradérmica de un contraste paramagnético, extracelular, es un nuevo método diagnóstico, seguro y técnicamente factible para visualizar las vías linfáticas con alta resolución en los pacientes con linfedema⁴⁶.

Entre otras técnicas diagnósticas complementarias se han utilizado la venografía para descartar obstrucciones venosas

Tabla 2 Linfografía isotópica³⁹

Linfedema primario	Linfedema secundario
<ul style="list-style-type: none"> • Transporte ausente o retardado • Ausencia o disminución de colectores linfáticos • Existencia de reflujo dérmico • Ganglios linfáticos ausentes o pobres 	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden aparecer colectores linfáticos prominentes • Se acompaña típicamente por difusión dérmica • Transporte retardado del marcador

Tabla 3 Aplicaciones clínicas de la linfografía isotópica³⁸

Aplicaciones generales	Específicas
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico diferencial • Evaluación • Identificación • Cuantificación 	<ul style="list-style-type: none"> • Distinguir edema linfático del venoso, mixedema, lipedema, etc. • Evaluar vías de drenaje linfático • Identificar ganglio centinela en melanoma, cáncer de mama o cáncer genitourinario • Identificar pacientes con riesgo de linfedema tras la disección axilar • Cuantificar flujo linfático



Figura 2 Linfografía isotópica en mujer de 20 años que presenta aplasia linfática en el miembro inferior izquierdo e infiltración dérmica difusa, a pesar de un edema moderado.

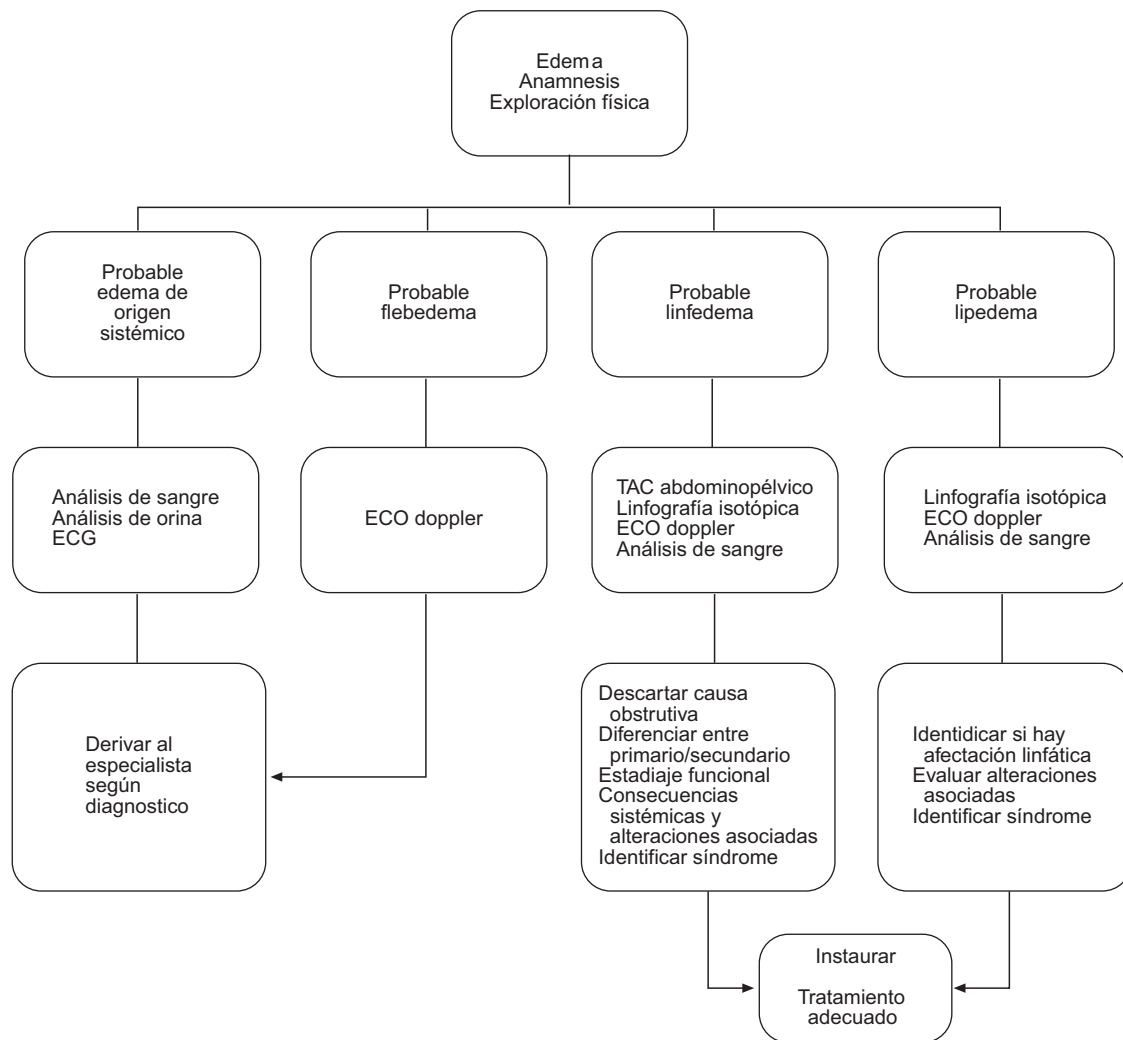


Figura 3 Algoritmo simplificado del diagnóstico del edema del miembro inferior.

concomitantes⁴⁷, la biopsia, que no aporta nada al diagnóstico, el estudio radiológico para ver deformidades esqueléticas en las extremidades y el estudio ginecológico³¹.

La anamnesis y la exploración física permiten el diagnóstico de sospecha en el edema de MI, pero se recomiendan pruebas complementarias que confirmen el diagnóstico de linfedema, flebedema, lipedema u otros edemas. En la figura 3 se propone un algoritmo simplificado de diagnóstico.

Bibliografía

- Forner-Cordero I. The situation of lymphedema management in Spain. *J Lymphoedema*. 2010;5:10–4.
- Forner-Cordero I, Navarro-Monsoliu R, Muñoz-Langa J, Rel-Monzó P. Early or late diagnosis of lymphedema in our lymphedema unit. *Eur J Lymphol Relat Probl*. 2006;16:19–23.
- Warren AG, Janz BA, Borud LJ, Slavin SA. Evaluation and management of the fat leg syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:9e–15e.
- Kröger K. Lymphoedema and lipoedema of the extremities. *Vasa*. 2008;37:39–51.
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2009;42:51–60.
- Eliska O, Benda K, Houdova H, Navratilova Z, Pavlasova V, Wald M, et al. The founding and development of the Czech Lymphology Society. Brief guidelines of the Czech Lymphology Society. *Eur J Lymphol Relat Probl*. 2006;16:1–6.
- Lymphoedema Framework. Best practice for the management of lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd; 2006.
- Piller N. Phlebolymphoedema/chronic venous lymphatic insufficiency: An introduction to strategies for detection, differentiation and treatment. *Phlebology*. 2009;24:51–5.
- Greene AK, Karnes J, Padua HM, Schmidt BA, Kasser JR, Labow BI. Diffuse lipofibromatosis of the lower extremity masquerading as a vascular anomaly. *Ann Plast Surg*. 2009;62:703–6.
- Insua E. Métodos de diagnóstico no invasivo en el estudio del linfedema de las extremidades. En: Latorre-Vilallonga J, editor. *Progresos en linfología IV. S'Agaró: IV Reunión Internacional de Linfología*; 1995.
- Fries R. Ursachensuche bei generalisierten und lokalisierten odemen [Differential diagnosis of leg edema]. *MMW Fortschr Med*. 2004;146:39–41.
- Herpertz U. Der missbrauch des lipödems [The misuse of lipedema]. *Lymphol Forsch Prax*. 2003;7:90–3.
- Schmeller W, Meier-Vollrath I. Lipödem: Ein update [Lipedema: An update]. *Lymphol Forsch Prax*. 2005;9:10–20.

14. Herpertz U. Krankheitsspektrum des lipedems an einer lymphologischen fachklinik-erscheinungsformen, mischbilder und behandlungsmöglichkeiten [Range of lipedema at a special clinic for lymphological diseases: Manifestations, combinations and treatment possibilities]. *Vasomed*. 1997;9:301–7.
15. Wienert V, Foldi E, Junger M, Partsch H, Rabe E, Rapprich S, et al. Lipoedema guidelines of the German Society for Phlebology. *Phlebologie*. 2009;38:164–7.
16. Földi E, Földi M. Lipedema. En: Földi M, Földi E, Kubik S, editores. *Textbook of lymphology for physicians and lymphedema therapists*. Munchen: Urban & Fisher; 2003. p. 395–403.
17. Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TE, Neumann HA. Lipoedema: From clinical presentation to therapy. A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2009;161:980–6.
18. Van Geest AJ, Esten SC, Cambier JP, Gielen EG, Kessels A, Neumann HA, et al. Lymphatic disturbances in lipoedema. *Phlebologie*. 2003;32:138–42.
19. Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology*. 2001;34:170–5.
20. Kaiserling E. Morphological changes. En: Földi M, Földi E, Kubik S, editores. *Textbook of lymphology for physicians and lymphedema therapists*. Munchen: Urban & Fisher; 2003:321–70.
21. Suga H, Araki J, Aoi N, Kato H, Higashino T, Yoshimura K. Adipose tissue remodeling in lipedema: Adipocyte death and concurrent regeneration. *J Cutan Pathol*. 2009;36:1293–8.
22. Burnand K, Mortimer P, Partsch H. Diagnosis and investigation of lymphedema. En: Browse N, Burnand K, Mortimer P, editores. *Diseases of the lymphatics*. London: Arnold; 2003:110–50.
23. Schingale FJ. Lipoedema. En: *Lymphoedema*. Lipoedema. Hannover: Schlütersche; 2003:64–71.
24. Mortimer P. Differential diagnosis of chronic swelling of the limbs. En: Browse N, Burnand K, Mortimer P, editores. *Diseases of the lymphatics*. London: Arnold; 2003:157–66.
25. Földi M. Chronic venous insufficiency CVI and venous-lymphostatic insufficiency. En: Földi M, Földi E, Kubik S, editores. *Textbook of lymphology for physicians and lymphedema therapists*. Munchen: Urban & Fisher; 2003:409–22.
26. Boccardo F, Eretta C, Pertile D, DaRin E, Campisi C, Bellini C, et al. Lymphologic diagnostic and therapeutic implications in chronic venous insufficiency. *Eur J Lymphol Relat Probl*. 2007;17:12–4.
27. Breu FX, Marshall M. Neue ergebnisse der duplexsonographischen diagnostik des lip- und lymphodems: kompressionssonographie mit einer neuen 13-mhz-linearsonde [New results of the duplex-sonographic diagnosis of the lip- and lymphedema: Compression sonography with a new 13 MHz linear array]. *Phlebologie*. 2000;29:124–8.
28. Franco G. Apport de l'écho-doppler au diagnostic des lymphoedèmes. *Act Med Int Angiologie*. 1997;13:10–1.
29. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q*. 2007;23:255–68.
30. Cot FX. Linfografía directa. En: Latorre-Vilallonga J, editor. *Progresos en linfología IV*. S'Agaró: IV Reunión Internacional de Linfología; 1995:73–96.
31. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: A follow-up study and review. *Pediatrics*. 1985;76:206–18.
32. Mégret G. *L'insuffisance lymphatique des membres supérieurs en questions*. Puteaux: Médica-Press International; 1996.
33. Azcona Elizalde JM. La linfografía isotópica. En: *Progresos en linfología IV*. IV Reunión Internacional de Linfología. S'Agaró; 1995:97–142.
34. Gómez MV, Llana P. Linfografía isotópica en linfedema de extremidades inferiores. *Rev Esp Med Nucl*. 1991;10:41–5.
35. Pecking AP, Desprez-Curely JP, Cluzan RV. Explorations et imagerie du système lymphatique. [Lymphatic imaging]. *Rev Med Interne*. 2002;23:S391–7.
36. Brautigam P, Foldi E, Schaiper I, Krause T, Vanscheidt W, Moser E. Analysis of lymphatic drainage in various forms of leg edema using two compartment lymphoscintigraphy. *Lymphology*. 1998;31:43–55.
37. Tiwari A, Cheng KS, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg*. 2003;138:152–61.
38. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: Radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003;44:43–57.
39. Witte CL, Witte MH, Unger EC, Williams WH, Bernas MJ, McNeill GC, et al. Advances in imaging of lymph flow disorders. *Radiographics*. 2000;20:1697–719.
40. Boursier V, Pecking A, Vignes S. Analyse comparative de la lymphoscintigraphie au cours des lip? démes et des lymph? démes primitifs des membres inférieurs [Comparative analysis of lymphoscintigraphy between lipedema and lower limb lymphedema]. *J Mal Vasc*. 2004;29:257–61.
41. Golueke PJ, Montgomery RA, Petronis JD, Minken SL, Perler BA, Williams GM. Lymphoscintigraphy to confirm the clinical diagnosis of lymphedema. *J Vasc Surg*. 1989;10:306–12.
42. Gloviczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolo PC, Cherry KJ, Hallett JW, et al. Non-invasive evaluation of the swollen extremity: Experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. *J Vasc Surg*. 1989;9:683–9.
43. Monnin-Delhom ED, Gallix BP, Achard C, Bruel JM, Janbon C. High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. *Lymphology*. 2002;35:121–8.
44. Dimakakos PB, Stefanopoulos T, Antoniadis P, Antoniou A, Gouliamos A, Rizos D. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. *Int Surg*. 1997;82:411–6.
45. Dueswell S, Hagspiel KD, Zuber J, Von Schulthess GK, Bollinger A, Fuchs WA. Swollen lower extremity: Role of MR imaging. *Radiology*. 1992;184:227–31.
46. Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. MR imaging of the lymphatic system in patients with lipedema and lipo-lymphedema. *Microvasc Res*. 2009;77:335–9.
47. Szuba A, Razavi M, Rockson SG. Diagnosis and treatment of concomitant venous obstruction in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:799–803.