Idiopatisk ødem

Christina Courtnadge[1], Flemming Madsen[2] & Anette Bygum[1]

KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
2) Allergi og Lungeklinikken Helsingør

Ugeskr Læger 2017;179:V06170450

Idiopatisk ødem er en overset sygdom med abnorm væskeophobning i kroppen hos kvinder i den fertile alder. Tilstanden blev beskrevet første gang i 1951 som væskeretentionssyndrom [1] og forekommer i litteraturen også under navne som ortostatisk eller posturalt ødem, sympatisk hyperalgesiødemsyndrom og cyklisk eller periodisk ødem [2-4]. I svære tilfælde oplever kvinderne betydelige gener med spændingsfornemmelse og ubehag i vævet, også selvom de objektive fund kan være beskedne [4-7]. Mange har ledsagefænomener som hovedpine, irritabilitet, svimmelhed, træthed og oppustet abdomen [8, 9]. Diagnosen kan stilles, når andre årsager til ødem er udelukket. Ikke alle læger kender til idiopatisk ødem, og det er således ikke usædvanligt, at patienterne må konsultere mange speciallæger for at få udelukket differentialdiagnoser, hvilket i flere tilfælde blot medvirker til at forstærke de psykologiske aspekter med frustration, angst og evt. depression [6, 8-10]. Som navnet antyder, er den præcise årsag ukendt, og behandlingen er overvejende empirisk. Der foreligger heller ikke gode estimater af sygdommens hyppighed, men nogle forfattere mener, at idiopatisk ødem forekommer hyppigt og rammer 1-10% af alle voksne kvinder. Svære tilfælde er formentlig sjældne [6, 11].

KLINISK PRÆSENTATION

Idiopatisk ødem ses oftest hos fertile kvinder, som oplever en kronisk tendens til generel væskeophobning i kroppen ledsaget af spændings- og tyngdefornemmelse, som på mange virker funktionsindskrænkende. Symptomerne kan vare ved i årevis, men svinder senest efter menopausen. Patienternes gener kan virke ude af proportion med de objektive fund. Om morgenen ses typisk hævelse af øjenlåg, ansigt og evt. fingre, mens ødemet i løbet af dagen fordeler sig omkring brystregionen. Sidst på dagen er det ofte ben og mave, som er hævede (**Figur 1**) [4, 9-11]. Sidstnævnte kan blive så udtalt, at det ligner en graviditet, og nogle patienter har ændring af livvidden på op til 16 cm i løbet af en dag [12]. For nogle kan det blive nødvendigt at tage ringe og fodtøj af eller gå med tøj i forskellige størrelser. Patienter med idiopatisk ødem har ofte en vægtstigning på > 1,4 kg fra morgen til aften, når de går og står, hvilket har været anvendt som diagnostisk kriterium for sygdommen [13, 14]. Der er beskrevet vægtstigning på op til 7,5 kg inden for samme døgn [4, 5]. Ødemerne forværres typisk i varme og fugtige omgivelser og på flyrejser. Der kan være ledsagende muskuloskeletalt ubehag, og der er beskrevet association til fibromyalgi [15]. Der ses desuden overlappende symptomer til præmenstruelt syndrom, kronisk trætheds-syndrom, forsinket ortostatisk hypotension og posturalt takykardisyndrom [10]. Der er en mulig association til overvægt og hyppigere forekomst af diabetes og spiseforstyrrelser hos patienterne [9, 12, 16]. Mange patienter har autonome manifestationer med hjertebanken, postural synkope, hyppig vandladningstrang og colon irritabile, ligesom der er beskrevet association til idiopatisk intrakranial hypertension [9, 11, 17]. Idiopatisk ødem synes særligt at forekomme hos følsomme og emotionelt ustabile kvinder, men disse ledsagefænomener kan også afspejle den frustration, som følger med en sygdom, der kan være vanskelig at objektivisere, diagnosticere og behandle [2, 4, 5, 8]. Det er paradoksalt for denne ødemvariant, at den ofte bedres, når patienten er i hvile, og forværres ved fysisk aktivitet.

ÆTIOLOGI OG PATOGENESE

Idiopatisk ødem er et noninflammatorisk interstitielt ødem, som muligvis er en overdreven virkning af kroppens normalfysiologiske reaktion på elevation. Det er normalt, at man producerer mindre urin og udskiller mindre natrium, når man er oprejst, end når man sidder eller ligger, men patienter med idiopatisk ødem har en større ortostatisk reaktion [2]. Patienterne kan have en øget kapillær permeabilitet eller ændring i reguleringen af salt- og vandbalancen, hvilket bl.a. er undersøgt med isotopmærket albumin og impedanspletysmografi [2, 6, 17-19]. Ortostatisk fald i dopaminkoncentrationen er én blandt flere teorier [2, 7]. Endelig er idiopatisk ødem blevet opfattet som en funktionel eller psykosomatisk tilstand [8].

HOVEDBUDSKABER

- Idiopatisk ødem ses overvejende hos kvinder, som er i fertil alder og har væskeretention med subjektive gener.
- Væskeophobningen bedres i hvile, ikke mindst i liggende stilling.
- Mange har ledsagefænomener som hovedpine, svimmelhed, træthed og opdrevet abdomen. Der kan være psykologiske aspekter med irritabilitet, angst og depression.

DIAGNOSTIK

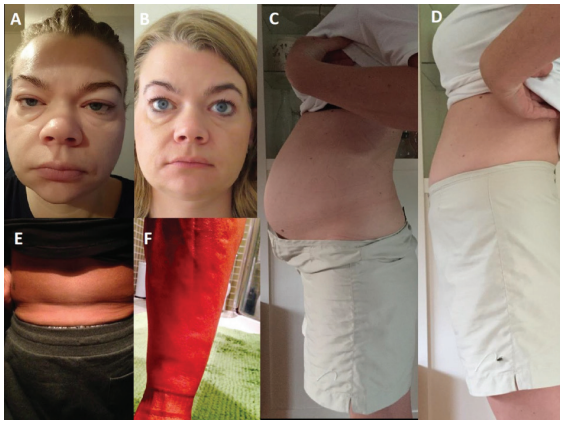
Det er mest hensigtsmæssigt at undersøge patienterne tidligt om morgenen eller sidst på dagen, hvor ødemet er mest markant. Brug af lægemidler, f.eks. calciumantagonister og nonsteroide antiinflammatoriske stoffer, eller misbrug af diuretika og laksantia som årsag til ødem, bør udelukkes. Diagnosen kan stilles, når relevante differentialdiagnoser (**Tabel 1**) og andre årsager til ødem er udelukket ved anamnese og objektiv undersøgelse. I oplagte tilfælde, hvor patienten beskriver klassiske symptomer og vægtstigning over dagen, er det ofte ikke nødvendigt at foretage parakliniske undersøgelser. Hvis diagnosen derimod er uklar, kan der tages blodprøver til undersøgelse af hæmatologi, væsketal, levertal med albumin, blodsukker, glykeret hæmoglobin, thyroideastimulerende hormon og C-reaktivt protein, urinstiks til undersøgelse af blod- og proteinindhold i urinen samt måling af blodtryk. I særlige tilfælde kan undersøgelsesprogrammet udvides med røntgenoptagelse af thorax, ekkokardiografi m.v., hvis der er klinisk indikation for disse undersøgelser. En rationel tilgang vil være at bede patienten om at registrere symptomer og vægt efter vandladning morgen og aften i fire uger samt markere menstruationstidspunkt. Diagnosen kan evt. yderligere bekræftes ved en vandbelastningstest [14, 20, 21]. Testen påbegyndes kl. 8, hvor patienten fastende skal indtage 20 ml vand/kg (idealvægt) eller maks. 1.500 ml vand over 15-30 minutter, hvorefter blæren tømmes. Der opsamles urin i de næste fire timer, hvor patienten skal være liggende. Testen gentages den følgende dag med patienten stående. Nikotin, alkohol og opiater er kontraindicerede under testningen, og diuretika skal være seponeret mindst to uger tidligere. Ved idiopatisk ødem udskilles < 65% af væsken, når patienten er stående [22, 23].

BEHANDLING

Behandlingen af idiopatisk ødem kan være vanskelig, og det er væsentligt med en empatisk tilgang til patientgruppen samt et tillidsfuldt forhold mellem læge og patient. I lettere tilfælde kan en forklaring på sygdommen være tilstrækkelig for patienten, som herefter bedre kan leve med symptomerne. Nonfarmakologisk behandling (**Tabel 2**) består i reduceret saltindtagelse og undgåelse af overdreven væske- og lakridsindtagelse. Overvægtige personer bør begrænse kalorieindtaget. Brug af individuelt tilpassede kompressionsstrømpebukser klasse II tilrådes, men tåles sjældent. Stående arbejde begrænses, og patienterne bør prøve at få benene op eller ligge ned i løbet af dagen. Man bør undgå for varme omgivelser. Svømning, særligt i koldt vand, og koffeinholdige drikke kan hjælpe nogle patienter [24]. Nogle har paradoksalt lindring af at gå i sauna, mens andre har glæde af kolde omslag på ødematøse hudområder. Behandling med manuel lym-

FIGUR 1

Kliniske præsentationsformer af idiopatisk ødem hos tre forskellige patienter. En 35-årig kvinde med markant væskeretention om morgenen (A) til sammenligning med næsten normalt udseende om aftenen (B). En 45-årig kvinde med abdominal distension sidst på dagen (C) sammenlignet med om morgenen (D). Abdominalt (E) og kruralt (F) ødem hos en 36-årig, slank kvinde.



TABEL 1

Differentialdiagnoser til idiopatisk ødem.

Hjerteinsufficiens
Nyreinsufficiens
Leversygdomme
Metaboliske sygdomme:
Forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen
Overvægt
Underernæring
Hypoalbuminæmi
Endokrinologiske sygdomme:
Hypotyroidisme
Hypertyroidisme
Diabetes
Cushings syndrom
Addisons sygdom
Akromegali
Hyperaldosteronisme
Hypofyseinsufficiens
Graviditet
Præmenstruelt ødem
Medikamentelt udløst ødem
Angioødem
Lymfødem
Venøs insufficiens
Autoinflammatoriske syndromer
Allergiske sygdomme
Inaktivitetsødem
Bindevævssygdomme
Hæmatologiske sygdomme
Parasitære og infektionssygdomme

TABEL 2

Behandling af idiopatisk ødem.

Nonfarmakologisk
Undgå varme omgivelser og høj luftfugtighed
Begræns salt i maden og undgå overdreven væskeindtagelse
Koffeinholdige drikke
Anvend løstsiddende beklædning
Overvægt søges reduceret
Undgå at stå og gå i længere perioder
Hyppig hvile med eleverede ben
Svømning, gerne i koldt vand eller kolde omslag til hævede hudområder
Kompressionsstrømper
Farmakologisk
Spironolacton: 25-200 mg dgl. om morgenen
Evt. suppleret med:
Hydrochlorthiazid: 25 mg pro necessitate om aftenen ved behov når benene eleveres
Off-label:
Ephedrin: 25 mg × 2-3 dgl.
Dexamfetamin: 10-30 mg dgl.
Metformin: 200 mg × 2 dgl.
Bromocriptin: 2,5 mg × 3 dgl.
Captopril: 50 mg × 2 dgl.

fedrænage kombineret med kompressionsstrømpebukser eller intervaltræning kombineret med bandagering er i ældre tyske studier beskrevet som effektivt [24, 25].

Hvis disse nonfarmakologiske behandlingstiltag ikke er tilstrækkelige, må man overveje supplerende medicinsk behandling (Tabel 2). Både læge og patient bør være klar over, at medicin, som kan gavne tilstanden, også kan gøre den værre, hvorfor lavest effektive dosis skal anvendes. Brug af diuretika er særligt kontroversiel og opfattes af nogle som meningsløs kosmetik, da diuretika kan starte en circulus vitiosus [25]. Hvis man vælger diuretika, er det rationelt at anvende spironolacton om morgenen med en startdosis på 25-100 mg dagl. [6, 26]. Ved utilstrækkelig effekt kan man evt. supplere med hydrochlorthiazid 25 mg sidst på dagen. I litteraturen anbefales sympatomimetiske aminer, f.eks. ephedrin 25 mg × 2-3 dagl. eller phenylephrin. Dexamfetamin er anvendt med succes, ofte i vedligeholdelsesdosis på 10-30 mg dagl. [3, 10]. Methylphenidat synes at være mindre aktivt [4]. Perorale sympatomimetika er dog vanskeligt tilgængelige i Danmark, da præparatgruppen overvejende anvendes lokalt i øjne og næse eller administreres parenteralt ved bl.a. cirkulatorisk shock. Dexamfetamin er i Danmark registreret til behandling af ADHD, mens methylphenidat er registreret til behandling af ADHD og narkolepsi. Dopaminantagonisten bromocriptin har været anvendt med blandede resultater [7, 13]. Angiotensinkonverterende enzym-hæmmere har også været anvendt med vekslende resultater, og man skal ved anvendelsen være opmærksom på risikoen for ortostatisk hypotension [27, 28]. Et nyere retrospektivt studie af metformin viste komplet respons hos ti af 13 patienter og partiel respons hos yderligere to patienter [11]. Blandt mere alternative behandlinger har der været effekt af højdosis pyridoxin 500 mg dagl. anvendt i et dobbeltblindet studie mod præmenstruelle symptomer [29]. Effekten af *Ginkgo biloba*-ekstrakt er dokumenteret med isotopmærket albumin [19], mens et kapillærstabiliserende lægemiddel, der indeholder diosmin og hesperidin var effektivt i et dobbeltblindet placebokontrolleret studie [30].

KONKLUSION

Vi ønsker med denne artikel at henlede opmærksomheden på idiopatisk ødem, som i svære tilfælde er en invaliderende tilstand med væskeophobning og mulige psykopatologiske ledsagefænomener hos kvinder. Behandlingen er ofte vanskelig og består af nonfarmakologiske tiltag, evt. suppleret med diuretika, hormonregulerende og kardiovaskulære farmaka. Diagnostik og behandling anbefales udført i almen praksis, ved svære tilfælde dog i samarbejde med en relevant sygehusafdeling afhængig af symptomatologien.

SUMMARY

Christina Courtnadge, Flemming Madsen & Anette Bygum:
Idiopathic oedema
Ugeskr Læger 2017;179:V06170450

Idiopathic oedema is a non-inflammatory interstitial oedema seen in fertile women. A hallmark is a daily increase in weight > 1.4 kg from morning until evening due to fluid retention, which shows as facial puffiness in the morning and more often abdominal increase and swollen lower extremities during the day. Patients may be disabled due to accompanying symptoms like headache, dizziness, fatigue, anxiety, and depression. The diagnosis is based on clinical features and exclusion of other causes of oedema. Non-pharmacological interventions and pharmacological therapies are reviewed.

KORRESPONDANCE: *Anette Bygum.* E-mail: Anette.bygum@rsyd.dk
ANTAGET: 5. september 2017
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. november 2017
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Copeman WS. Reumatismo non articolare e la "sindrome da ritenzione di acqua". Minerva Med 1951;42:1139-44.
2. Yucha C, McKay S. Idiopathic edema. ANNA J 1992;19:29-32.
3. Check JH, Cohen R. Marked improvement of headaches and vasomotor symptoms with sympathomimetic amines in a woman with sympathetic hyperalgesia-edema syndrome. Clin Exp Obstet Gynecol 2011;38:88-9.
4. Streeten DH. Idiopathic edema. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:531-47.
5. McKendry JB. Idiopathic edema. Can Nurse 1973;69:41-3.

6. Berczeller PH. Idiopathic edema. Hosp Pract (Off Ed) 1994;29:115, 118.
7. Zimlichman RR, Porath A, Sobel R. Bromocriptine-responsive idiopathic edema. Isr J Med Sci 1984;20:264-6.
8. McKendry JB, MacLaren MC, Bloom GM. Idiopathic intermittent edema of women and interpersonal conflict. I: Psychosomatic medicine. Proceedings of the First International Congress of the Academy of Psychosomatic Medicine 1966;134:59-63.
9. Anand AC, Narula AS, Anand M et al. Idiopathic oedema – a missed entity. J Assoc Physicians India 1991;39:258-9.
10. Cavanaugh RM Jr. Orthostatic edema in adolescents: more than walking on water. Pediatr Rev 2005;26:115-24.
11. Soudet S, Lambert M, Lefèvre G et al. Long term use of metformin in idiopathic cyclic edema, report of thirteen cases and review of the literature. Pharmacol Res 2017;119:237-9.
12. Denning DW, Dunnigan MG, Tillman J et al. The relationship between "normal" fluid retention in women and idiopathic oedema. Postgrad Med J 1990;66:363-6.
13. Dent RG, Edwards OM. Idiopathic oedema: a study of the effects of bromocriptine. Clin Endocrinol 1979;11:75-80.
14. Thorn GW. Approach to the patient with »idiopathic edema« or "periodic swelling". JAMA 1968;206:333-8.
15. Deodhar AA, Fisher RA, Blacker CV et al. Fluid retention syndrome and fibromyalgia. Br J Rheumatol 1994;33:576-82.
16. Bihun JA, McSherry J, Marciano D. Idiopathic edema and eating disorders: evidence for an association. Int J Eat Disord 1993;14:197-201.
17. Friedman DI, Streeten DH. Idiopathic intracranial hypertension and orthostatic edema may share a common pathogenesis. Neurology 1998;50:1099-104.
18. Valensi P, Behar A. The effects of metformin on the capillary permeability to albumin in women patients with cyclic edema. Angiology 1995;46:401-8.
19. Lagrue G, Behar A, Kazandjian M et al. Oedemes cycliques idiopathiques. Presse Med 1986;15:1550-3.
20. Sutherland IH. Idiopathic edema in the athletic woman. Singapore Med J 1986;27:253-5.
21. Sabatini S. Hormonal insights into the pathogenesis of cyclic idiopathic edema. Semin Nephrol 2001;21:244-50.
22. Ramanathan M. Idiopathic oedema: a lesson in differential diagnosis. Med J Malaysia 1994;49:285-8.
23. Streeten DH. Idiopathic edema: pathogenesis, clinical features, and treatment. Metabolism 1978;27:353-83
24. Herpertz U. Das idiopathische Ödem der Frau. Z Lymphol 1989;13:65-70.
25. Kuhnke E, Asdonk J. Zur Begutachtung einer Patientin mit idiopathischen Ödemen. Z Lymphol 1986;10:77-81.
26. Vellacott ID, O'Brien PM. Effect of spironolactone on premenstrual syndrome symptoms. J Reprod Med 1987;32:429-34.
27. Mimran A, Targhetta R. Captopril treatment of idiopathic edema. N Engl J Med 1979;301:1289-90.
28. Campieri C, Docci D, Albertazzi I. Idiopathic edema treated with captopril. Minerva Nefrol 1981;28:257-9.
29. Abraham GE, Hargrove JT. Effect of vitamin B6 on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndrome: a double-blind crossover study. Infertility 1980;3:155.
30. Behar A, Lagrue G, Cohen-Boulakia F et al. Capillary filtration in idiopathic cyclic edema – effects of Daflon 500 mg. Nuklearmedizin 1988;27:105-7.