

Ricardo Axel Walther, legitimerad plastikkirurg, privatpraktiserande, i nära samarbete med Venhälsan, Södersjukhuset, Stockholm (ra.walther@chello.se)

Ansiktslipodystrofi hos HIV-patienter problematiskt att behandla

■ 1996 var ett historiskt år i behandlingshistorien för HIV. Då blev proteashämmarna förskrivbara och möjliggjorde så kallad högaktiv anti-retroviral behandling (HAART), inkluderande minst en proteashämmare i kombination med minst två nukleosidanaloger (NRTI). Målsättningen med HAART är att sänka fritt HIV i blodet till icke påvisbara nivåer, vilket leder till gradvis ökande antal CD4-positiva lymfocyter, kraftigt minskat aidsinsjuknande och färre dödsfall. HIV-positiva med tillgång till HAART kan idag räkna med ett närmast normal långt liv med mycket liten risk att insjukna i aids.

Före 1996 var kakexi, med atrofi av både fett- och muskelmassa (wasting) en välkänd komplikation till HIV-infektionen. Idag är bilden annorlunda. Man ser inte längre dessa förluster av muskelmassa. Däremot förekommer en omfördelning av fettmassan med förändrad kropps-kontur som ett resultat av HIV-behandlingen, det så kallade lipodystrofisyndromet.

Lipodystrofisyndromet beskrevs för första gången i litteraturen 1998 [1, 2]. Det beskrevs då som en perifer förlust av subkutan fett varvid venerna blir påtagligt synliga på armar och ben (se Figur 1), i kombination med central hypertrofi framför allt av fett i buken (crixybelly) och/eller över bröst och nacke (bullneck, Figur 2). Fetthypotrofin eller atrofin drabbar armar, ben, fötter, glutealregionen och ansiktet [3]. Insulinresistens, hyperglykemi eller diabetes typ 2 kan också förekomma samt hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi med höga LDL-kolesterolnivåer och låga nivåer av HDL-kolesterol [1], vilket kan leda till ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar.

Lipodystrofisyndromet kan relateras till HAART och framför allt till behandlingen med proteashämmare i kombination med NRTI. In vitro-studier talar för att proteashämmarna påverkar fettcellernas utveckling på receptornivå och dessutom leder till en direkt insulinresistens via hämning av glukotransporten in i cellerna, och för att NRTI hämmar mitokondriefunktionen [4]. Ytterligare forskning krävs för att kartlägga hur läkemedlen synergistiskt bidrar till syndromet och om detta är möjligt att påverka medicinskt.

Prevalensen av lipodystrofisyndromet är beroende av hur syndromet definieras och har i vissa studier rapporterats nå upp till 83 procent [3]. I en genomgång fann Koppel och medarbetare att 42 procent av patienter med 27 ± 7 månaders proteashämmar-baserad HAART hade anormal fettdistribution [5]. Risken ökar med behandlingstidens längd.

SAMMANFATTAT

HIV-infektion är idag en kronisk, behandlingsbar sjukdom som sannolikt för de flesta patienter kommer att innebära livslång medicineri i någon form.

Lipodystrofisyndromet är karakteristiskt för HIV-patienter som står under högaktiv anti-retroviral behandling (HAART), och innebär en central lipohypertrofi i kombination med perifer lipoatrofi samt hyperlipemi och insulinresistens.

Av syndromets olika facetter är ansiktsförändringarna det mest påfrestande för patienten och det som kan leda till bristande ordinationsfölj-samhet.

En topografisk klassifikation av ansiktssatrofierna, liksom upprepade behandling med hyaluronsyra i gel-form, föreslås. Nackdelarna är att behandlingen är kostsam för patienten, inte är etablerad och måste individualiseras.

Det är angeläget att hitta vägar för ekonomisk hjälp till dessa behandlingar för patienterna.

Dessa patienter är hårt psykiskt drabbade. Depression, ångest, social isolering, sexuell dysfunktion, försämrade självkänsla och nedsatt livskvalitet blir inte sällan följden, framför allt om lipodystrofin drabbar ansiktet. Följsamheten för de ordinerade läkemedlen kan påverkas negativt med risk för resistensutveckling och bristande antiretroviral effekt på sikt [6]. Carr och medarbetare uppfattar lipodystrofisyndromet som irreversibelt och progredierande [7], men full reversibilitet av lipodystrofi efter 9 månaders utsatt HAART har beskrivits [8].

Fyra typer av ansiktslipodystrofi

Ansiktslipodystrofi är den mest påtagliga av syndromets olika facetter, och många forskare fruktar att en allt större andel av patienterna som behandlas med HAART förr eller senare kommer att utveckla atrofi av det subkutana fett i ansiktet.



Figur 1. 32-årig kvinna med HAART-relaterad lipodystrofi i nedre extremiteterna och glutealregionen.

Hittills har ingen klassifikation eller gradering av ansiktslipodystrofi föreslagits i litteraturen. Man kan tydligt känna igen fyra områden i ansiktet som oftast drabbas, och därför föreslås här en klassifikation av ansiktslipodystrofi i fyra olika grupper:

- Typ 1. »Bichats«: Atrofi av Bichats fett i kinden (Figur 3).
- Typ 2. »Naso-labialis«: Fettförlusten följer det nasolabiala vecket (Figur 4).
- Typ 3. »Plica naso-geniana«: Fettförlusten följer båda sidor av nasolabiala vecken ända ner till hakan och resultatet blir som en vall i stället för det naturliga vecket (ungefär som ditlagt hudöverskott) (Figur 5).
- Typ 4. »Temporalis«: Fettförlust i tinningen (Figur 6).

Det finns en tidsmässig relation mellan dessa olika typer. Typ 1 kan utvecklas till typ 2 och så vidare. Typ 4 kan förekomma ensam eller i kombination med de andra.

Lipodystrofi kan påverka ordinationsföljksamheten

HIV/aids är fortfarande en stigmatiserande sjukdom, som kan leda till skamkänslor hos de drabbade patienterna. Trots alla försök att öka acceptansen och förståelsen kring sjukdomen väljer många patienter att avstå från att berätta om sin diagnos, även till sina närmaste, och försöker hålla den hemlig i rädsla för diskriminering i arbetslivet eller socialt.

Före HAART-eran var »wasting« och kakexi oundvikliga och karakteristiska för aidssjuka patienter. Med HAART kom hoppet om att överleva och både må bättre och se friskare ut. Snart kom ett nytt bakslag. Lipodystrofi, med utarmningen av ansiktsfettet, upplevs som avslöjande. Collins och medarbetare [9] visar i en studie att lipodystrofi bidrar till att patientens självförtroende, självkänsla och kroppsbild försämras, vilket i sin tur kan leda till depression.

Trots att lipodystrofin av läkaren kan uppfattas som mindre viktig än patientens framgångsrika HIV-behandling, kan den bidra till sviktande ordinationsföljksamhet [6]. Patienter kan överväga att leva med sin HIV-infektion obehandlad för att slippa ansiktssvullnader. Ett antal patienter som idag behandlas har tidigare levt med hotet att insjukna i allvarliga aidskomplikationer, och en andel av dessa löper risk att nu, i HAART-eran, i stället drabbas av lipodystrofi. Rädslan för att »bli avslöjad« och utsatt för diskriminering i olika sammanhang, till exempel i arbetslivet eller sexuella livet, gör att des-



Figur 2. 44-årig man med fetthypertrofi i nacken (bullneck) efter HAART-behandling.

sa patienter kan dra sig undan. I en svensk studie av Nilsson-Schönnesson framkommer tydligt den inverkan som HAART-biverkningar, bland annat lipodystrofi, kan ha på patientens kropps- och självbild [Nilsson-Schönnesson, pers medd, 2001]. Hon beskriver två grupper av patienter:

1. Patienter som inte hade några HAART-biverkningar och som betraktade sin kropp som frisk och utan fysiska begränsningar. Men de kände också ovisshet och oro kring behandlingens framtida effekt, potentiell resistensrisk liksom biverkningar. Deras självbild kännetecknades av hopp och framåtblickande.
2. De patienter som hade biverkningar och som upplevde och beskrev sin kropp som främmande, begränsad, oberäknelig, och mer eller mindre utom kontroll. De såg på sig själva som avvisade, föraktade, förnekade, bortstötta och/eller övergivna, det vill säga en upplevelse av psykologisk död, att vara Ingen. De beskrev sig också som hjälplösa, maktlösa, känsliga, sårbara, ängsliga men även frustrerade.

Lipodystrofi kan, på det viset, i det långa loppet äventyra läkemedelsföljksamheten.

Många behandlingsmöjligheter men få bra

Det finns ingen etablerad behandling för lipodystrofisyndromet.

Byte, alternativt utsättande av medicineringen, kan vara en möjlighet, om laboratorievärden så tillåter. Insulinresistens respektive hyperglykemi har behandlats med *peroral antidiabetika* [10].

Ingen terapiändring eller specifik medicinering verkar dock kunna förbättra fettatrofin i ansiktet. Fettsugning ger bra resultat vid lipohypertrofi i nacken med bestående god effekt trots att återfall kan förekomma. Däremot är det inte rekommenderat i visceral fettansamling [11, 12].

Träning kan förbättra fettansamlingen i buken men har ringa påverkan på lipoatrofin i ansiktet och extremiteterna [13]. Muskelträning kan dock leda till att musklerna blir större vilket ger ett »muskulöst« utseende, ungefär som hos en kroppsbyggare. *Anabola steroider* i kombination med styrketräning kan bidra till ökad muskelmassa som i sin tur döljer fettminskningen i extremiteterna men påverkar inte ansiktslipoatrofin.

Behandling med *mänskligt tillväxthormon (HGH)* har prövats, men biverkningarna kan vara allvarliga [14]. *Fettskulptur*, då man suger fett från andra ställen på kroppen och injicerar i de fettfattiga orådena, har prövats men är alltför kost-



Figur 3. 31-årig man med HAART-relaterad ansiktsslipoatrofi typ 1 (Bichats).



Figur 4. 47-årig man med HAART-relaterad ansiktsslipoatrofi typ 2 (Naso-labialis).



Figur 5. Typiskt HAART-relaterad ansiktsslipoatrofi typ 3 (Plica naso-geniana) hos 59-årig man. Rinofyma syns också på bilden.



Figur 6. 56-årig man med lipoatrofi i tinningen, HAART-relaterad, typ 4.

sam och riskfull – ett alltför stort kirurgiskt ingrepp som endast ger mycket kortvariga effekter. Man har i stället försökt hitta ett fettsubstitut som inte drabbas av dystrofin. Många sådana ämnen, mer eller mindre effektiva, finns nu tillgängliga på marknaden.

»Hyaluronsyra i gelform« [15, 16] har enligt egen erfarenhet visat sig vara den mest effektiva lokala behandlingen, såväl när det gäller varaktighet som återställande av det naturliga utseendet (se Figur 7). Behandlingen är enklast när det gäller typ 1 och betydligt svårare och kostsammare när det gäl-



Figur 7. Ansiktsslipoatrofi typ 2. A: före behandling, B: efter behandling med 1,4 ml hyaluronsyra.

ler typ 3. Redan 1999 rekommenderade Hildebrand och medarbetare palliativ behandling av ansiktsslipoatrofi med hyaluronsyra och redovisade goda resultat hos sju patienter [17].

Behandling genom att »lura ögat«

Behandlingen med hyaluronsyra i gelform sker polikliniskt och kräver inga speciella förberedelser. Substansen injiceras subdermalt i de drabbade områdena, och inga specifika postoperativa försiktighetsåtgärder krävs. Inga kända kontraindikationer finns. När det handlar om typ 2 eller 3 måste man först lägga en grundinjektion och sedan fylla på efter 6–8 veckor. Från egen erfarenhet rekommenderas att inte injicera mera än 2,5 ml åt gången. Hyaluronsyra är tillgänglig i olika varianter (större eller mindre partikelgrovlek). De med större gelpartiklar kan läggas djupare i subkutis, med vetskapen att absorptionen sker snabbare i dessa fall.

Patienten är delaktig i behandlingen då han/hon själv bestämmer när slutresultatet uppnåtts. Plastikkirurgen bestämmer var substansen läggs. Många gånger använder man sig av den inom konstvärlden välkända »trompe-l'oeil«-effekten. Genom att flytta på den punkt blicken dras till blir inte atrofin lika tydlig i åskådarens ögon. Detta har ofta en god psykologisk effekt för patienten. Bäst resultat uppnås med lymfdränagemassage direkt efter behandlingen, varvid man med massage orienterar lymfan till sina normala dränagepunkter, så att postmanipulationsödemet ej förflyttar den injicerade substansen.

Dyrt för patienten

Tyvärr medför dessa injektioner en hög kostnad för patienten. Den naturliga absorptionen av substansen och den fortsatta lipoatrofin kräver dessutom successiv påfyllning. Substansen täcks inte av läkemedelsförsäkringen och betraktas inte heller som hjälpmedel, vilket innebär att patienten själv får stå för hela kostnaden, som varierar betydligt från fall till fall. En behandling med 0,7 ml av substansen kostar mellan 2 000 och 3 500 kronor för patienten, och det finns patienter som behöver upp till 10×0,7 ml i tre eller fyra omgångar. Priset för

hela behandlingen kan då variera från 2 000 upp till 35 000 kronor, med en medelkostnad på 5 000 kronor.

Sammanfattning

HIV-infektion är idag en kronisk, behandlingsbar sjukdom som sannolikt för de flesta patienter kommer att innebära livslång medicineri i någon form. Lipodystrofin syndromet är karakteristiskt för HAART-behandlade HIV-patienter och innebär en central lipohypertrofi i kombination med perifer lipoatrofi samt hyperlipidemi och insulinresistens. Genesen till syndromet är inte helt klarlagd, men mycket tyder på en komplicerad metabolisk rubbning orsakad av kombinationen av proteashämmare med NRTI.

Vid uttalad lipodystrofi bör i första hand HIV-behandlingen ses över och möjligheter att byta läkemedel till sådana med potentiellt mindre lipodystrofirisk, alternativt behandlingsuppehåll, övervägas. Om detta inte är möjligt eller om lipodystrofin inte är reversibel, vilket ofta är fallet, kan lokal behandling övervägas. Av syndromets olika facetter är ansiktsförändringarna det mest påfrestande för patienten och det som kan leda till bristande ordinationsföljsamhet.

Upprepad behandling med hyaluronsyra i gelform har visat sig vara den mest effektiva lokala behandlingen. Nackdelarna är att sådan behandling är kostsam, inte är etablerad och måste individualiseras. Det är angeläget att hitta vägar för ekonomisk hjälp till dessa behandlingar för patienterna.

Referenser

1. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:51-8.
2. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998;12:37-9.
3. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
4. Safran S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infections. *AIDS* 1999;13:2493-505.
5. Koppel K, Bratt G, Eriksson M, Sandström E. Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 2000;11:451-5.
6. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15:231-9.
7. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
8. Strobel M, Muller P, Claudel P. Complete reversibility of severe nucleoside-induced lipodystrophy. *AIDS* 1999;13(18):2606-7.
9. Collins E, Wagner C, Walmsey S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infections. *AIDS Read* 2000;10(9):546-51.
10. Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M. Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. *AIDS* 1999;13:2099-103.
11. Baker R, Kotler D, Carr A, Torres RA. Altered body shape in HIV disease: A side effect of therapy? *AIDS Patient Care STDS* 1999;13(7):395-402.
12. Wolford FG, Cetrulo CL, Nevarre DR. Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV-protease inhibitor use. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1814-20.
13. Martinez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:13-19.
14. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome. *JAMA* 2000;284:472-7.
15. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg* 1998;24(12):1317-25.
16. Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. *Aesthetic Plast Surg* 1998;22(2):97-101.
17. Hildebrand ME, Ritt M, Tenveen JH. Topical treatment of facial lipodystrophy with hyaluronic acid. Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV infection; 1999 Okt 23-27; Lissabon, Portugal.

SUMMARY

Facial lipodystrophy in HIV-patients troublesome to treat

Ricardo Axel Walther

Läkartidningen 2002;99:3826-9

HIV-infection is now a treatable chronic disease. The lipodystrophy syndrome, which is a common complication of treatment, is characterized by peripheral lipoatrophy, central lipohypertrophy, hyperlipidemia and insulin resistance. The underlying mechanisms are still poorly understood, but the combination of protease inhibitors with nucleoside analogs seems to induce complicated metabolic disturbances. From the patient's point of view, facial atrophy is the most stigmatizing aspect of the syndrome and might badly influence treatment adherence, crucial for long term antiviral efficacy. We propose a topographical classification and grading of facial lipoatrophy, and describe local treatment with injectable hyaluronic acid in gel form. The problem with such injections is their high cost. Since hyaluronic acid injections are not covered by the usual government subsidy for prescription medicines, ways of financing such treatments should be sought.

Correspondence: Ricardo Axel Walther, Bengt Ekehlmsgtan 7, SE-118 54 Stockholm, Sweden (ra.walther@chello.se)