



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**DOENÇA DE MADELUNG: DIFERENTES MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS, DIFERENTES OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

- ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA -

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA PLÁSTICA

RUI PEDRO DE ALMEIDA LIBÓRIO PEREIRA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DOUTOR JOSÉ LUÍS DE ALMEIDA CABRAL
DRA. RITA PASSOS MEIRELES

MARÇO 2022

DOENÇA DE MADELUNG: DIFERENTES MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIFERENTES OPÇÕES TERAPÊUTICAS

- ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA –

Aluno

- Rui Pedro de Almeida Libório Pereira
- Aluno do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina
- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- rui.liborio.pereira@gmail.com

Orientador

- Prof. Doutor José Luís de Almeida Cabral
- Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- jlacabral@gmail.com

Coorientadora

- Dra. Rita Passos Meireles
- Interna de Formação Específica em Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- ritapcmeireles@gmail.com

Índice

<i>Lista de abreviaturas</i>	5
<i>Resumo</i>	6
<i>Abstract</i>	7
<i>Introdução</i>	8
<i>Material e Métodos</i>	10
<i>Discussão</i>	11
<i>Perspetiva Histórica</i>	11
<i>Classificação</i>	11
<i>Dados epidemiológicos</i>	14
<i>Etiologia</i>	14
<i>Aspetos histopatológicos</i>	17
<i>Quadro Clínico</i>	17
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	21
<i>Tratamento</i>	22
<i>I. Tratamento Cirúrgico</i>	22
<i>II. Tratamento Médico</i>	25
<i>Conclusão</i>	28
<i>Agradecimentos</i>	29
<i>Bibliografia</i>	30

Lista de abreviaturas

DM – Doença de Madelung

TA – Tecido Adiposo

TC – Tomografia Computorizada

RM – Ressonância Magnética

IMC – Índice de Massa Corporal

UCP-1 – Proteína de desacoplamento 1

aP2 – Proteína adipocitária ligadora de ácidos gordos

CD200 – Glicoproteína de membrana OX-2

AMPC – Monofosfato cíclico de adenosina

mRNA – Ácido Ribonucleico mensageiro

tRNA – Ácido Ribonucleico de transferência

SAOS – Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

Resumo

A Doença de Madelung, Lipomatose Simétrica Múltipla ou Síndrome de Launnois-Bensaude é uma patologia metabólica rara, de natureza lipídica, que leva à acumulação de tecido adiposo não encapsulado, com uma distribuição corporal simétrica. Afeta, sobretudo, a face, o pescoço, o tórax, o dorso e as regiões proximais dos membros superiores, sendo que também pode afetar, menos frequentemente, outras zonas do corpo, como o abdômen e a região escrotal.

Tem predomínio em indivíduos de sexo masculino provenientes da região mediterrânica. Estudos estabelecem uma forte relação com a elevada ingestão de álcool, porém a etiologia da doença permanece incerta, podendo estar na base da patogênese, uma disfunção do tecido adiposo castanho.

O tratamento é considerado paliativo. A dermolipectomia, a lipoaspiração ou a combinação de ambos os procedimentos constituem, nos dias de hoje, as opções terapêuticas mais eficazes, mas com taxas de recorrência relevantes. Existem opções terapêuticas farmacológicas porém com bastantes reticências face à sua aplicação clínica e eficácia, sobretudo por não existir uma etiologia definitiva conhecida, são exemplos, o salbutamol oral ou injeções indutoras de lipólise.

Palavras-chave: doença de Madelung, lipomatose múltipla, dermolipectomia, lipoaspiração, lipólise.

Abstract

Madelung's Disease, Multiple Symmetric Lipomatosis or Launnois-Bensaude Syndrome is a rare lipid metabolic disease which leads to the accumulation of non-encapsulated adipose tissue, with a symmetrical body distribution. It affects the face, neck, chest, back and proximal regions of the upper limbs, and it can also affect, less frequently, other areas of the body, such as the abdomen and scrotal region.

It has a predominance in males from the Mediterranean. Studies establish a strong relationship with high alcohol intake, but the etiology of the disease remains unclear, and the pathogenesis may be based on a dysfunction of brown adipose tissue.

The treatment is considered palliative. Dermolipectomy, liposuction or a combination of both procedures are currently the most effective therapeutic options, but with relevant recurrence rates. There are pharmacological therapeutic options, for instance, oral salbutamol or lipolysis-inducing injections, but there also appears to be some doubt as to their clinical application and efficacy, especially due to the fact that definitive etiology remains unknown.

Keywords: Madelung's disease, multiple lipomatosis, dermolipectomy, liposuction, lipolysis.

Introdução

A Doença de Madelung (DM) também conhecida como Lipomatose Simétrica Múltipla ou Síndrome de Launnois-Bensaude é uma patologia metabólica rara, de natureza lipídica, que leva à acumulação de tecido adiposo (TA) não encapsulado, com uma distribuição corporal simétrica. Afeta, sobretudo, a face, o pescoço, o tórax, o dorso e as regiões proximais dos membros superiores, pode também incluir o abdômen e ainda, menos frequentemente, outras zonas do corpo como a mama, a região escrotal, a orofaringe e a língua. A apresentação típica é a acumulação massiva de tecido lipomatoso em volta do pescoço, a que se dá nome de “*lipoma anulare colli*”, “*buffalo hump*” e “*horse collar*”. A DM tem predomínio em indivíduos de sexo masculino provenientes da região mediterrânica.¹

O conceito de lipomatose descreve a acumulação de múltiplos lipomas, sendo de notar que para muitos especialistas da área dos tecidos moles, o termo lipomatose refere-se ao processo não-neoplásico de proliferação difusa de tecido adiposo.² Os lipomas são tumores adiposos que geralmente se localizam no tecido subcutâneo da cabeça, pescoço, ombros e dorso. Podem ser diagnosticados em qualquer grupo etário, mas são mais frequentes entre os 40 e os 60 anos. Constituem massas de crescimento lento, quase sempre benignas, de formato grosseiramente esférico, móveis e não-dolorosas com uma consistência mole-elástica. Esporadicamente, podem estar associados a síndromes tais como a Lipomatose Múltipla Familiar, a Síndrome de Gardner e a DM.³ Os lipomas são habitualmente divididos em três categorias, nomeadamente lipomas solitários, lipomas hereditários múltiplos e lipomas benignos simétricos não-encapsulados, estes últimos presentes na DM.⁴

A etiologia da DM permanece incerta até aos dias de hoje. Algumas teorias, considerando que existem alguns casos descritos de DM familiar com predomínio paterno de distribuição, propõem uma possível relação hereditária, de causa monogénica.^{5,6} Outras teorias sugerem a presença de uma alteração da resposta dos recetores das catecolaminas e o aumento de ácidos gordos no TA⁵, uma disfunção do sistema nervoso autónomo⁷, uma disfunção mitocondrial das células adiposas ou ainda uma proliferação anormal de células adiposas castanhas.⁶ Outras hipóteses especulam uma possível relação causal da DM com o abuso de álcool ou uso de drogas.⁶

Praticamente toda a literatura refere uma forte associação da DM com a elevada ingestão de bebidas alcoólicas, para além de certas patologias, tais como neoplasias, especialmente com localização nas vias aéreas superiores^{1,7-9}, intolerância à glucose,

neuropatias, doença hepática, dislipidemia, hiperuricemia e outros distúrbios metabólicos ^{7,10}.

Para o cabal diagnóstico da doença, os exames imagiológicos como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) são imprescindíveis.⁷ Por outro lado, os exames histológicos são muito importantes para o diagnóstico diferencial¹¹, principalmente com lesões tumorais tiroideias e com lipossarcomas.¹² A DM caracteriza-se pela presença de adipócitos hiperplásicos com um aumento das componentes fibrosa e vascular face aos comuns adipócitos.¹ De notar que é absolutamente crucial distinguir Doença de Madelung de Deformidade de Madelung, uma vez que esta última entidade nosológica diz respeito a uma condição congénita rara que envolve o rádio distal e a ulna. ⁷

A evolução do quadro clínico da DM é variável, sendo, todavia, mais comum existir um período de rápido crescimento do tecido lipomatoso seguido de um período de estabilização, também denominado período de quiescência.¹ No que diz respeito às suas complicações, estas compreendem, principalmente, deformações estéticas, limitações funcionais para as atividades normais da vida diária^{1,13} e sintomas compressivos como dispneia e disfagia, sendo todas indicações para tratamento.¹³

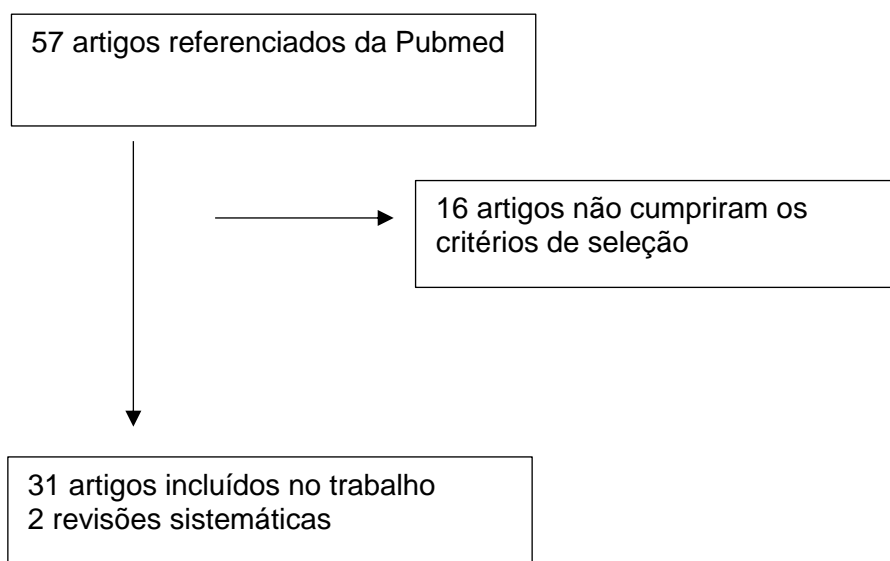
Como referido, não estando ainda estabelecida uma etiologia para a DM, o seu tratamento deverá ser considerado apenas como paliativo.¹³ O único tratamento eficaz na redução dos lipomas é o tratamento cirúrgico, que pode incluir a dermolipectomia, a lipoaspiração¹³ ou uma conjugação destas duas técnicas.¹⁴ Ao nível da terapêutica médica, é recomendado o seguimento de medidas dietéticas e a abstinência do consumo de álcool e tabaco.¹⁵ Alguns autores referem ainda uma eficácia moderada no uso do salbutamol, agonista β -2, na promoção da lipólise.¹

A escolha da DM como tema deste trabalho deve-se, essencialmente, a três razões. Uma delas é a necessidade de sintetizar a informação já escrita sobre a doença, cuja etiologia permanece desconhecida, não obstante as várias teorias já descritas. Outro motivo reside no leque de opções terapêuticas disponíveis, particularmente a dermolipectomia e a lipoaspiração, que são duas técnicas cirúrgicas com características bastante distintas com diferentes vantagens/desvantagens, pelo que é essencial investigar que técnicas específicas deverão ser escolhidas para diferentes casos, de acordo com a localização e o volume dos lipomas, a proximidade com estruturas nobres como vasos e nervos, e até a própria experiência do cirurgião. A terceiro e última razão prende-se com facto de que, apesar de a DM ser internacionalmente considerada uma doença rara, com manifestações clínicas atípicas, ela atingir uma incidência bastante relevante em Portugal.¹

Material e Métodos

No âmbito desta dissertação de tese de mestrado foi realizada uma pesquisa na base dados PubMed até dezembro de 2021. Esta pesquisa teve como guia orientador as seguintes palavras-chave “madelung’s disease”, “multiple lipomatosis”, “dermolipectomy”, “liposuction”, “lipolysis”. Não foi estabelecida qualquer restrição temporal na pesquisa, sendo, porém, apenas analisados artigos científicos escritos em língua inglesa. Os artigos foram selecionados pelo seu título e, após leitura do resumo, foram escolhidos os considerados mais relevantes para leitura integral. Os critérios de seleção tiveram em conta os artigos mais recentes. Dentro dos artigos selecionados estão incluídos artigos de revisão e casos clínicos.

Tabela 1 – Fluxograma representativo do processo de seleção de artigos para o estudo da DM



Discussão

Perspetiva Histórica

O primeiro caso relatado da DM deve-se a Benjamin Brodie, em 1846.¹⁶ Seguindo-se, em 1888, o artigo de Otto Madelung, cirurgião alemão que veio dar o nome à doença, com a descrição de 33 doentes com o depósito de TA na região cervical, condição esta denominada de “*Madelung collar*”. Otto Madelung caracterizou a patologia em lipomatose simétrica, benigna e indolor como resultado da acumulação de TA subcutâneo não-encapsulado.¹⁷ Dez anos mais tarde, em 1898, os franceses Pierre-Émile Launois e Raoul Bensaude definiram a síndrome como consequência da acumulação múltipla, simétrica e difusa de tecido adiposo não-encapsulado, nas zonas da cabeça, pescoço e tronco superior.¹⁶

Classificação

Enzi G et al¹² sugeriram em 1984 uma caracterização da DM baseada na distinção entre fenótipos presentes no seu estudo de 19 pacientes masculinos. De acordo com a distribuição anatómica do TA, foram propostos dois tipos de doença¹⁸ :

- O tipo 1 constitui a forma de apresentação mais comum, com a acumulação adiposa na região posterior do pescoço, dorso superior, região escapular e antebraços, afetando apenas o sexo masculino. Externamente, são visíveis massas arredondadas salientes e bem circunscritas que sobressaem à observação do contorno corporal. Os doentes apresentam, em geral, um IMC (Índice de Massa Corporal) normal ou baixo.

- O tipo 2 tem uma apresentação semelhante à obesidade feminina típica com localização adiposa no dorso superior, região deltoide, antebraços, ancas e região proximal da coxa, afetando ambos os sexos. Pode ser difícil a distinção em relação à obesidade comum, sendo o principal critério de diagnóstico diferencial, o facto de na DM não existir envolvimento da região distal dos antebraços e membros inferiores.

A classificação mais consensualmente utilizada surgiu, todavia, em 1991 por parte de Donhauser¹⁹ , dividindo a DM em quatro grupos, também através da distribuição anatómica (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação de Donhauser ¹⁹

<u>Subtipo</u>	<u>Localização anatômica</u>
I (“horse collar”)	Pescoço, cintura escapular, dorso superior, região superior dos membros superiores
II (pseudo-atlética)	Cintura escapular, região deltoide, região superior dos membros superiores, tórax
III (ginóide)	Região inferior do corpo, especialmente coxas e região medial dos joelhos
IV (abdominal)	Abdómen

Mais recentemente, Schiltz D et al.¹⁹ verificando a impossibilidade de classificar certas apresentações clínicas, promoveram uma revisão da classificação de Donhauser através do maior estudo de coorte em doentes com DM realizado na Alemanha. A nova classificação de Schiltz passou a dividir o tipo I da DM, em três subtipos, nomeadamente o subtipo Ia com localização apenas no pescoço, o subtipo Ib com localização no pescoço, cintura escapular e região superior dos membros superiores, e o subtipo Ic localizado no pescoço, cintura escapular, região superior dos membros superiores e tronco.

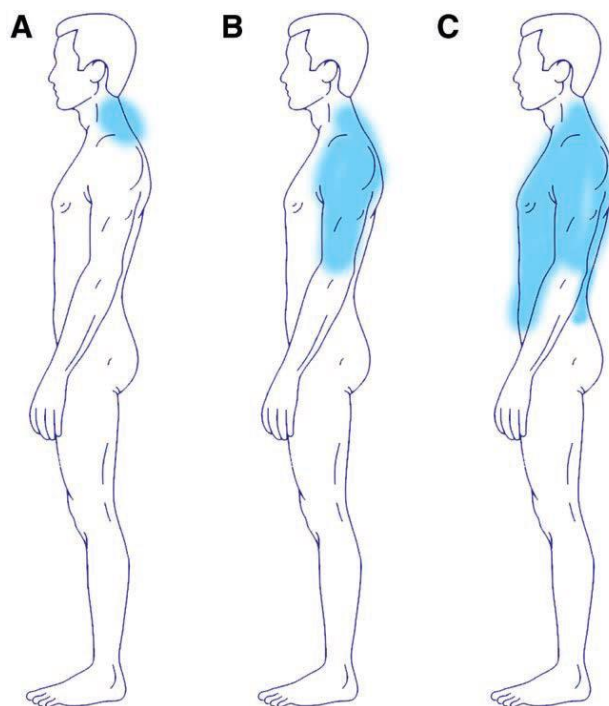


Figura 1 – Subdivisão do tipo I da classificação de Donhauser realizada por Schiltz ¹⁹

Tendo em conta a difícil distinção entre o tipo II da DM e o lipedema, Schiltz D et al.¹⁹ propôseram ainda um critério para o diagnóstico diferencial entre as duas entidades: no caso dos doentes com DM tipo II, estes têm que apresentar envolvimento das ancas e da região glútea, o que não acontece nos doentes com lipedema.

Nesse mesmo estudo, os autores constataram que 64% dos doentes apresentavam envolvimento da região cervical, o que os levou a suspeitar que a DM poderia ter início no pescoço e depois progredir em direção à região inferior do corpo.¹⁹

Dados epidemiológicos

A DM apresenta uma taxa de incidência aproximada de 1:25.000 na população italiana.²⁰ Afeta predominantemente doentes do sexo masculino, com maior frequência na faixa etária, dos 30 aos 60 anos. A sua incidência é mais elevada na Europa Ocidental, especialmente nas áreas mediterrânicas, sendo de referir que também não é incomum na população chinesa.²

Apesar de ser considerada uma doença rara, a DM apresenta, na população portuguesa, uma incidência bastante mais elevada face a outros países europeus.¹

Um dado fundamental a ter em conta diz respeito à grande frequência do alcoolismo crónico entre os doentes afetados, atingindo valores na ordem dos 60 a 90% dos casos.¹⁸

Etiologia

No que à etiologia da DM diz respeito, esta permanece indefinida. Apesar disso, ao longo dos anos, e a partir de dados provenientes de diferentes estudos, são várias as hipóteses que têm vindo a ser sugeridas.

Uma das teorias especula sobre uma eventual causa hereditária da DM. Mc Kusik VA²⁰ definiram a DM como sendo uma doença hereditária autossómica dominante. Em 1990, Chalk CH²⁰ atribuíram uma componente genética à DM após evidenciar a presença de neuropatia periférica associada à DM em quatro de sete irmãos, dos quais três mulheres e um homem. Surge também a hipótese de a DM estar associada a hereditariedade autossómica recessiva num caso de polineuropatia axonal associada a DM em sete membros de três famílias distintas.²⁰ López-Gallardo E et al.²¹, em 2019, defenderam que a DM tem como fator etiológico uma mutação transmitida pela mãe (m.8357T>C).

A DM tem sido associada a uma possível alteração nervosa, especificamente no sistema nervoso simpático. A primeira descrição do tecido lipomatoso como sendo fortemente vascularizado e innervado pelo sistema nervoso simpático é feita em 1974 por Kodish ME e a sua equipa²⁰, colocando-se a hipótese de a desinervação deste último estar na base da doença.

Estudos mais recentes, sugerem que os depósitos lipomatosos da DM são resultantes de TA castanho disfuncional, onde ocorreria uma acumulação de lípidos.

Esta teoria é, veementemente, defendida por Enzi G et al.²⁰, enumerando diversos argumentos a favor. O primeiro consiste na distribuição anatômica semelhante do TA castanho nos recém-nascidos e adultos e os lipomas provenientes da DM. É de notar que a DM foi descrita, também em crianças e com localização do TA ao nível da região cervical inferior, zona supraclavicular e zona axilar, que revelou valores de densidade consistentes com TA castanho. O segundo aponta a grande vascularização e inervação adrenérgica do tecido lipomatoso, algo semelhante ao que acontece também no TA castanho. O terceiro argumento aborda a presença de adipócitos multiloculares com múltiplas gotículas lipídicas no tecido lipomatoso, algo que acontece no processo de diferenciação dos adipócitos. O quarto diz respeito à morfologia das mitocôndrias dos pré-adipócitos provenientes do tecido lipomatoso da DM, estas são grandes traduzindo um fenótipo castanho dos pré-adipócitos. O quinto argumento a favor de o TA castanho estar na base da patogénese da DM é a evidência do aumento da expressão do gene UCP-1 (Proteína de desacoplamento 1) que codifica uma proteína da membrana interna mitocondrial, um marcador seletivo deste tipo de células. O sexto e último argumento de Enzi tem por base o aumento do metabolismo por parte das células adiposas na DM demonstrado num estudo englobando treze indivíduos saudáveis (com controlo da idade, sexo e IMC), em que através da avaliação da densitometria óssea de diferentes segmentos corporais, nomeadamente nuca, região deltoide, área submentoniana, região femoral superior e região inferior dos membros superiores e membros inferiores, se evidenciou uma atrofia marcada da massa gorda e da massa magra da região inferior dos membros inferiores consistente com o hipermetabolismo da DM.²⁰

Plummer C et al.²² defenderam que a DM é uma patologia mitocondrial e que provém de TA castanho devido à expressão de marcadores imunohistoquímicos, mRNA (Ácido Ribonucleico mensageiro) de UCP-1 e aP2 (Proteína adipocitária ligadora de ácidos gordos), nos estudos histológicos e genéticos realizados.

Em 2020, Schiltz D et al.⁵ realizaram um estudo histológico com marcadores imunohistoquímicos comparando TA afetado e não-afetado. Os marcadores imunohistoquímicos foram escolhidos com objetivo de diferenciar uma possível relação ao TA bege ou castanho. Dos diversos os marcadores utilizados, apenas dois permitiram chegar a conclusões, nomeadamente o UCP-1 e o CD200 (Glicoproteína de membrana OX-2). Schiltz e a sua equipa notaram a expressão franca de UCP-1 no tecido afetado comparativamente ao não-afetado. De notar que o marcador CD200 é expresso por TA branco pouco diferenciado indicando que as células adiposas de pacientes com DM encontram-se num estágio inicial de diferenciação, como acontece com o TA castanho ou bege. O perfil de marcadores imunohistoquímicos, UPC-1 e

CD200, permitiu deste modo concluir que o tecido afetado poderá derivar do TA castanho ou bege.

Através da observação pela microscopia ótica, observou-se uma diminuição do tamanho celular nos adipócitos da DM comparativamente aos adipócitos saudáveis, o que pode sugerir a existência de um mecanismo de hiperplasia no crescimento dos lipomas.²⁰

A DM está ainda associada, em alguns casos, a um aumento da atividade da lipoproteína-lípase do TA, levando a uma possível relação da DM com um determinado tipo de hiper-alfa-lipoproteinémia.²⁰

São também vários os estudos que apontam para a disfunção mitocondrial e para as múltiplas deleções do DNA mitocondrial, como estando base da DM.²⁰

No estudo conduzido por Shibasaki Í et al.¹¹ propõe-se que a patogénese da DM esteja relacionada com uma disfunção do AMPc (Monofosfato cíclico de adenosina) nos adipócitos e com os níveis de catecolaminas responsáveis pela lipólise.

O Síndrome de MERRF, também conhecido como Epilepsia Mioclónica e Fibras Vermelhas Rasgadas, causado por uma mutação do gene mitocondrial do tRNA (Ácido Ribonucleico de transferência) da lisina (A8344G) foi igualmente associado à DM.²⁰

Em doentes infetados com VIH, a doença foi também ainda associada à terapêutica com inibidores da protease, nomeadamente o indinavir e o lamivudine.²⁰

A forte relação da DM com a ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, sugere uma possível relação etiológica do álcool com a DM, embora a doença tenha sido registada em pessoas sem registo de consumo de álcool. A ingestão crónica de álcool vai afetar o metabolismo lipídico, levando à hiperplasia dos adipócitos dada a sua ação lipogénica, anti-lipolítica e de redução da oxidação lipídica, afetando também os recetores β -adrenérgicos, o que se verifica também registado na DM, tal como a ausência da indução da lipólise, por ação de catecolaminas, no TA afetado. O álcool pode afetar diretamente o metabolismo mitocondrial.⁶ Embora, como referido, a ligação etiológica do consumo de álcool à DM não seja suficientemente clara, isso parece ser, em alguns casos, um fator predisponente ou agravante.¹³ É também importante salientar que o consumo de álcool está implicado na patogénese de várias doenças neurológicas e que existe uma elevada prevalência destas últimas nos doentes com DM, como é o caso das polineuropatias.²⁰

Aspetos histopatológicos

Em termos histológicos, os lipomas são formados por adipócitos com dimensões reduzidas face aos normais e com um significativo aumento dos elementos fibrosos e vasculares.^{1,13} O tecido adiposo da DM é caracterizado como sendo não-encapsulado, estando intimamente ligado aos planos muscular, fascial, vascular e nervoso.¹ Por outro lado, há estudos contraditórios sobre o nível de triglicérides presentes no interior deste tipo de adipócitos.^{1,13}

Quadro Clínico

O quadro clínico da DM é variável, existindo na maioria das vezes um período de rápido crescimento dos depósitos adiposos seguido por um período mais alargado, de estabilização.¹

As regiões anatómicas, particularmente afetadas pelos lipomas são pescoço, cintura escapular, região dorsal e membros superiores e inferiores proximais, mas outras localizações, como as regiões retroauricular e submandibular, a língua, o períneo, a região mamária, o abdómen ou o escroto, também foram descritas. O volume e a distribuição das massas gordurosas não estão relacionados exclusivamente com o tempo de evolução da doença.²³



Figura 2 – Apresentação clínica típica de um doente com DM (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Luís Cabral e pela Dra. Sara Ramos)



Figura 3 – DM na mulher (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Luís Cabral)

Relativamente às áreas mais comuns em que se depositam simetricamente os lipomas, existem na língua inglesa duas expressões frequentemente usadas para descrever a clínica típica: *“horse collar”* e *“buffalo hump”*. O termo *“horse collar”* (em português, colar de cavalo), ou *senal de Madelung* ocorre quando os lipomas se depositam nos espaços submandibular, supraclavicular e retroauricular. Enquanto que o termo *“buffalo hump”* (em português, corcunda de búfalo) descreve os lipomas se depositados nas regiões occipital e retroauricular.¹²

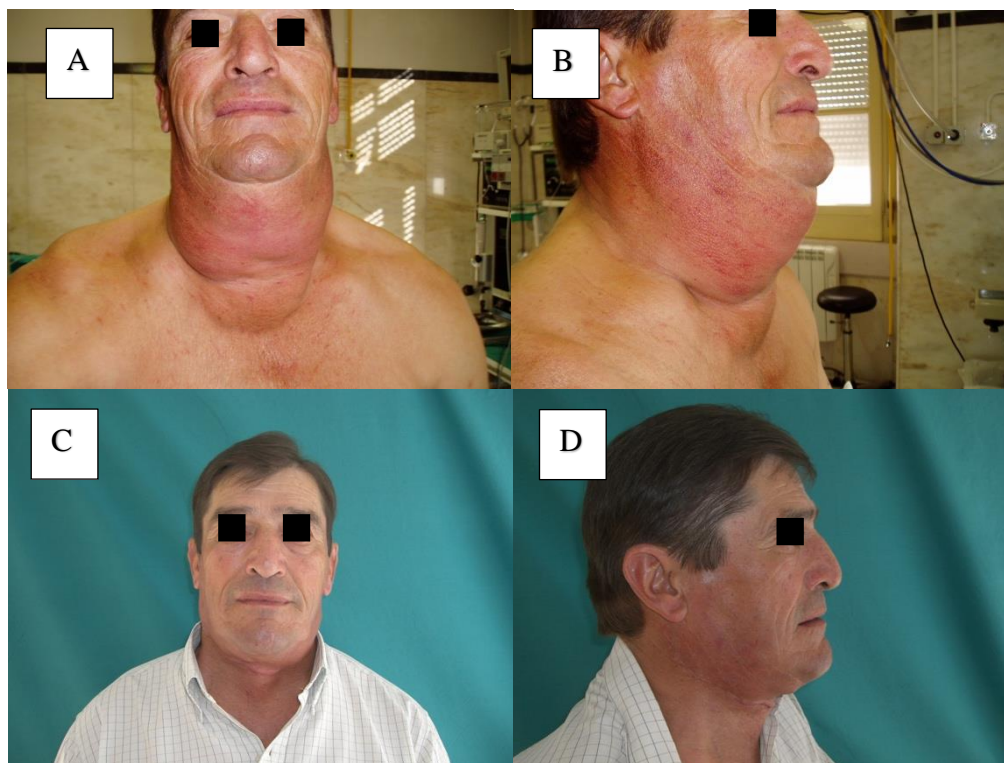


Figura 4 (A, B, C, D) – Doente com manifestação clínica comum ao nível da região cervical, “horse collar”;
 A/B: imagens referentes ao pré-operatório
 C/D: imagens referentes ao pós-operatório
 (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Luís Cabral e pela Dra. Sara Ramos)

Liman A et al.² referem que a DM pode ocorrer na mama masculina, mimetizando uma situação de ginecomastia bilateral. Yañez Mayo et al.²⁴ destacaram um caso de macroglossia, causada em contexto de DM, uma apresentação atípica da doença, onde relata que o quadro teve início com disfagia, progredindo lentamente para disartria e dispneia, e evoluindo para SAOS (Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono). O tratamento destes deve ter em consideração os sintomas do paciente e o alto risco associado à cirurgia, pelo que Yañez e a sua equipa sublinham que muitas vezes a opção terapêutica acaba por ser conservadora. No caso em questão, foi realizada glossectomia parcial bilateral realizada em dois tempos cirúrgicos.

O principal problema da DM é a deformidade estética. Os doentes também referem a limitação de movimentos como dificuldade habitual, porém, na maioria das vezes, isso não impeça a realização das suas tarefas diárias.¹ A massa cervical pode não só limitar os movimentos cervicais, como pode levar também à ocorrência de disfagia, disfonia, dispneia e SAOS devido ao crescimento adiposo endofaríngeo. Estas complicações resultam da compressão da região laringotraqueal, do nervo laríngeo recorrente e de estruturas mediastinais, podendo culminar num síndrome da veia cava

superior.⁶ Enzi G et al.²⁰ apontaram para a necessidade de realização de traqueostomia em doentes com complicações como as mencionadas.

Os doentes apresentam, por diversas vezes, uma forma particular de neuropatia periférica, distinta das neuropatias relacionadas com consumo de álcool. Esta neuropatia é caracterizada por atrofia axonal, enquanto a neuropatia associada ao consumo alcoólico está relacionada com desmielinização e degeneração axonal. As características clínicas são variáveis, podendo estar afetadas tanto as funções motora, sensitiva quanto as funções autonômicas.¹ As fibras nervosas apresentam uma redução significativa da densidade e do diâmetro mínimo das fibras mielinizadas, com envolvimento seletivo da fibra maior.²⁰

No entanto, a presença de distúrbios neurológicos graves e de irregularidades eletromiográficas em indivíduos não-alcoólicos, a ausência de correlação entre a ingestão de álcool e as velocidades de condução motora e sensorial, bem como as diferenças no envolvimento do sistema nervoso autónomo entre doentes com DM e doentes alcoólicos sugerem que as neuropatias associadas à DM estão fundamentalmente relacionadas com a doença em si, não se eliminando porém a hipótese de existir um fator desencadeante devido à ingestão elevada de álcool.²⁰ Os sintomas do possível envolvimento do sistema nervoso autónomo podem incluir sudorese gustativa, hiperidrose nos tornozelos, impotência e taquicardia em repouso., estando descritas por Enzi G et al.²⁰ anomalias nos testes de reflexos cardiovasculares autonômicos em 75% dos seus doentes, sugerindo um envolvimento prevalente do sistema nervoso parassimpático.

Os doentes com DM apresentam frequentemente comorbilidades associadas como distúrbios metabólicos, como hiperuricémia, hiperlipidémia e diabetes mellitus, mas também hipertensão arterial, hepatopatia, nefropatia, hipotireoidismo e acidose tubular renal.^{1,13} Casos de DM associados a púrpura trombocitopénica e síndrome nefrótica foram também relatados.⁶ Todavia, Chen C et al.¹³ referem que nenhuma relação causal foi estabelecida entre a DM e os distúrbios mencionados.

Dado que a DM é sobretudo comum em doentes alcoólicos, pode naturalmente acompanhar-se de patologias como hepatopatia, anemia macrocítica e cancro oral.⁶ A ultrassonografia feita a doentes com DM demonstra a presença de uma esteatose hepática leve a grave na maioria dos doentes.²⁰

Muitas vezes, a causa de morte dos doentes com DM é devida principalmente às comorbilidades que apresentam e não propriamente à acumulação de TA.¹⁸

É importante referir que há um aumento da incidência de neoplasias malignas do trato respiratório e digestivo nos pacientes com DM. Ramos S et al.¹ levantaram a questão deste aumento ser devido a uma maior suscetibilidade específica desta

população ou de isso ser apenas resultado de um viés causado pelo aumento da prevalência de alcoolismo e tabagismo nos pacientes diagnosticados com DM.¹

Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico da DM geralmente é feito pelo exame físico e pela história clínica característicos, embora a RM, TC e biópsia possam ser úteis, particularmente no diagnóstico diferencial.²⁵

Os exames imagiológicos auxiliam no diagnóstico e avaliação pré-operatória¹⁸, Shibasaki Í et al.¹¹ apontaram mesmo a TC como o exame de imagem de eleição para o diagnóstico, estadiamento pré-operatório e acompanhamento pós-operatório, devido à sobreposição dos seus achados com os de uma RM e o seu menor custo. Por sua vez, Sharma N et al.²⁶ preferem esta última como ferramenta de avaliação e planeamento pré-operatório, apontando como argumentos a seu favor o facto de a DM atingir planos profundo e superficial e a possibilidade de definir as alterações na espessura da camada adiposa, desarranjo fascial e relação com estruturas vitais, destacando ainda a imprecisão na localização dos depósitos na imagem fornecida por TC.

É comum que os exames de imagem como a TC e a RM mostrem compressão, deslocamento e deformação das glândulas salivares circundantes, vasos e músculos causados pela acumulação de TA.

Deverá ser realizada uma triagem laboratorial para síndromes metabólicas, incluindo dosagem de glicemia, colesterol, triglicérides, ácido úrico e enzimas hepáticas e realização de ultrassonografia abdominal, especialmente indicada em doentes com história de consumo alcoólico crónico. Uma investigação endócrina para Síndrome de Cushing deve ser considerada se outros diagnósticos diferenciais forem sugeridos.⁶

Quanto ao diagnóstico diferencial, Faga A et al.²⁷ apontaram para a exclusão do carcinoma das vias aéreas por endoscopia e exames de imagem. A TC pode excluir tumores de partes moles.⁸ A biópsia com agulha fina não é geralmente recomendada, mas pode estar indicada se houver dúvidas sobre eventual presença de doença maligna.¹⁸ Os exames complementares são importantes para descartar outros diagnósticos diferenciais como lipomatose familiar múltipla, sarcomas, angioliomas, lipoblastomas, neurofibromatose, síndrome de Dercum, síndrome de Hanhart, distúrbios

linfoproliferativos, distrofias musculares, adenopatia metastática, gota ou quistos cervicais.^{7,11}

Tratamento

A DM origina deformidades estéticas e sintomatologia de compressão como dispneia e disfagia, sendo estas as indicações comuns para tratamento.¹³ Os doentes procuram fundamentalmente a resolução dos seus problemas estéticos, bem como de eventual neuropatia periférica e limitação de movimento associado.⁹

Como já foi repetido, não estando identificada uma causa para a doença, o seu tratamento apenas poderá ser considerado como paliativo. A maioria dos estudos clínicos indica que a cirurgia é a forma de tratamento mais rápida e eficaz.^{9,13} O seu objetivo consiste na recuperação da função e na melhoria da aparência.¹³

Para além do tratamento cirúrgico é essencial instituir um tratamento médico direcionado para a correção de anormalidades metabólicas, muitas vezes associadas à DM. A abstinência alcoólica é crucial e, embora não tendo efeitos sobre as dimensões dos depósitos pré-existentes, pode reduzir a taxa de recidiva.¹

I. Tratamento Cirúrgico

Os tipos de intervenções cirúrgicas mais utilizadas incluem a dermolipectomia, a lipoaspiração ou a combinação destes dois procedimentos.⁹

A maioria dos cirurgiões prefere a dermolipectomia, intervenção através da qual os lipomas podem ser removidos o mais completamente possível sob observação direta com a identificação e proteção de estruturas importantes como vasos e nervos, prevenindo a ocorrência de hemorragias graves⁹ e possibilitando também a remoção da pele redundante. Ela está indicada particularmente em casos graves envolvendo múltiplas estruturas do corpo ou produzindo sintomas de compressão. A nível cervical, deverá ser sempre efetuada se houver obstrução da traqueia e faringe, e é também indicada para o tratamento de deformidades graves e para a remoção. Embora tecnicamente exigente porque os lipomas hiperplásicos não são capsulados, existindo ampla infiltração do tecido circundante, sendo difíceis de distinguir do tecido celular subcutâneo e de outros tecidos saudáveis, o que dificulta substancialmente a sua dissecação. Como desvantagens principais, há que referir um aumento da taxa de complicações cirúrgicas, incluindo infeção, hemorragia, hematoma, fístula linfática e cicatrizes extensas.¹³

Ramos S et al.¹ consideram que a incisão cervical transversal permite identificar facilmente os lipomas infiltrantes ao longo dos planos musculares, característica presente em praticamente todos os doentes, alertando para a enorme importância de uma hemostasia rigorosa para a prevenção de hematomas pós-operatórios, aconselhando também a colocação de drenos cirúrgicos.¹

Pinto C et al.¹³ propuseram uma abordagem de ritidoplastia para a DM recorrente, utilizando uma pequena incisão submentoniana e incisões de ritidoplastia levemente modificadas para chegar às regiões cervical anterior e lateral durante o estágio supino. Uma incisão na região cervical posterior é feita durante o estágio de braços para otimizar o revestimento da pele e abordar a giba posterior do pescoço. Pinto e a sua equipa utilizaram com sucesso uma incisão em T invertido resultado de duas incisões, sagital e supraesternal, que oferece boa exposição e permite a remoção de excessos de pele no tórax superior.¹³

Outra opção cirúrgica disponível para o tratamento da DM é a lipoaspiração. Sendo uma das intervenções mais realizadas (Tabela 3), está associada a melhores resultados quando utilizada para a remoção de depósitos adiposos localizados de média dimensão. Com o desenvolvimento contínuo de novos equipamentos e aperfeiçoamentos tecnológicos, tem-se assistido a progressos, nomeadamente através da técnicas tumescente, da lipoaspiração ultrassónica, da lipoaspiração assistida por laser, da lipoaspiração assistida por energia e da vibrolipoaspiração.²⁸ Apresenta diversas vantagens, sendo um procedimento minimamente invasivo, relativamente simples, com baixa incidência de vasculopatia ou neuropatia associada, com uma baixa taxa de complicações pós-operatórias e com um tempo de recuperação reduzido.⁹ Quanto às desvantagens, é de referir que há um limite do volume que pode ser aspirado em cada sessão sem colocar a vida do doente em risco, calculando habitualmente em 3000 mL e, em segundo lugar, da lipoaspiração de grandes volumes, pode sobrevir uma redundância de pele, incapaz de se readaptar, e impondo necessidade de excisão cutânea.¹⁴

Tabela 3 – Indicações mais frequentes para lipoaspiração ²⁸

Indicações para lipoaspiração:
▪ Remoção de lipomas
▪ DM
▪ Desengorduramento de retalhos
▪ Ginecomastia
▪ Redução mamária
▪ Lipodistrofia insulínica
▪ Linfedema
▪ Hiperidrose axilar

Em 2003, Constantinidis J et al.¹³ relataram resultados satisfatórios na DM usando dermolipectomia e lipoaspiração combinadas em 11 casos com massas na região da cabeça e pescoço.

Bassetto F et al.¹³ descreveram o uso de lipoaspiração assistida por ultrassons na prevenção de lesões em estruturas importantes, como vasos e nervos. Esta técnica proporcionou uma lipoaspiração suave e precisa que reduziu os danos ao tecido subcutâneo e às estruturas vasculares, mas teve resultados cosméticos insatisfatórios.

A introdução da técnica “*tunneling*” na lipoaspiração, permitiu que a maioria dos plexos neuro-vasculares subcutâneos permanecessem intactos e resolveu em grande parte o problema de pele solta redundante.¹³

Liu Q et al.⁹ referem que nas regiões submentoniana, submandibular e cervical posterior, a lipoaspiração pode melhorar o contorno e a simetria e ter um efeito de aperto desejável na pele, conseguindo assim uma melhor modelagem e melhores efeitos cosméticos. Opostamente, Chen C et al.¹³ referem alguns estudos onde se recomendam que a lipoaspiração não seja aplicada na região submentoniana ou em regiões com cicatrizes de cirurgias anteriores.

No caso particular da DM subtipo Ia, da classificação de Schiltz, Che K et al.²⁹ referiram resultados bastante promissores da lipoaspiração, destacando a eficácia do

seu uso em casos de “*bufallo hump*”, típica do subtipo Ia da DM. Outra das suas vantagens reside em estar associada a menos complicações cirúrgicas.

Chen C et al.¹³ consideram que a lipoaspiração tem sido usada sobretudo para tratar casos menos graves com áreas limitadas de envolvimento ou como segundo estágio ou tratamento adjuvante, sendo mais indicada para pacientes com risco cirúrgico e/ou anestésico aumentado, recomendando o uso da lipoaspiração tumescente em pacientes com DM e cirrose hepática, patologia frequente em pacientes com DM.

Numa revisão da literatura elaborada recentemente por Liu Q et al.⁹ a taxa global de recorrência em todos os tipos de tratamento da DM foi de 18,3%. A combinação de dermolipectomia e lipoaspiração foi o procedimento que obteve menor taxa de recorrência, embora pesa o facto de a amostra ser reduzida comprometendo um enviesamento dos resultados. Concluíram ainda que o pescoço é a área com maior índice de recorrência após qualquer um dos três tratamentos cirúrgicos, pois os depósitos adiposos são difíceis de remover por completo dessa região.

Em suma, os métodos de tratamento mais eficazes ainda são considerados a dermolipectomia e a lipoaspiração, embora a escolha do tipo de intervenção deva ser baseada na gravidade da doença, localização dos depósitos, expectativas do paciente e experiência do cirurgião.

II. Tratamento Médico

Foram realizados diversos estudos na procura de um tratamento médico para a DM, embora até agora nenhum medicamento tenha demonstrado eficácia comprovada, não existindo qualquer consenso na prática clínica.

Leung N et al.³⁰ realizaram um ensaio clínico com salbutamol oral, um agonista β_2 , referindo um efeito terapêutico significativo, demonstrando-se uma boa resposta com desaceleração da taxa de acumulação de gordura por comparação com o período sem tratamento que resultou num aumento expressivo na massa adiposa. Provavelmente existe um aumento da lipólise induzido por este fármaco.

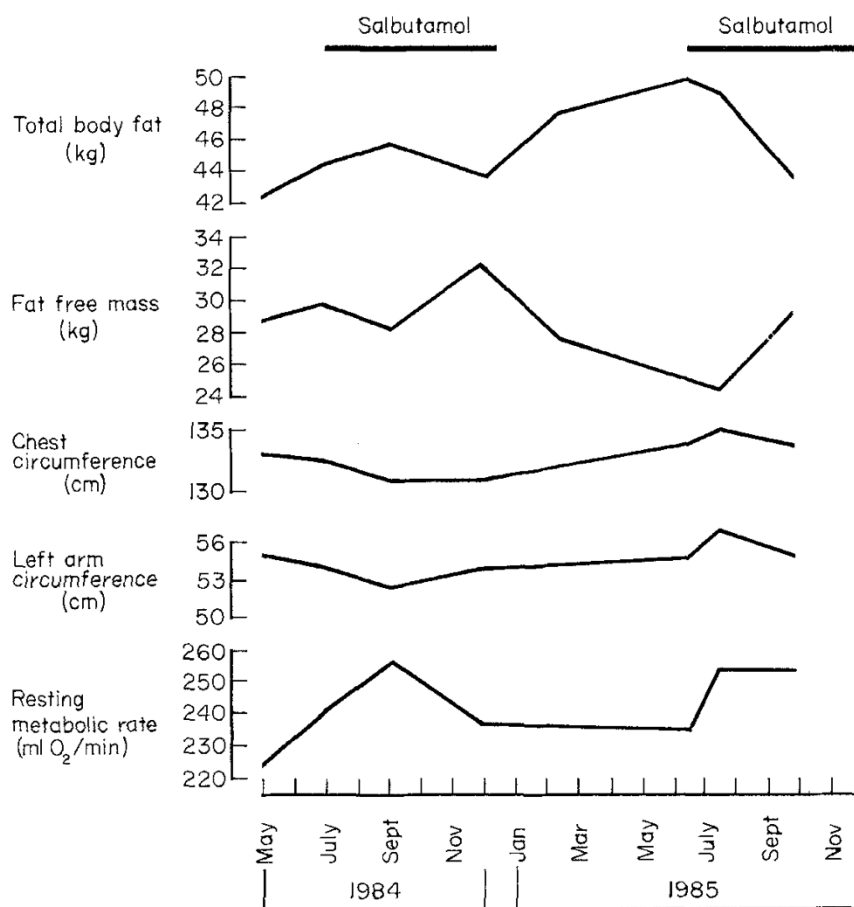


Figura 5 – Registo da massa de gordura corporal total, massa livre de gordura, circunferência do tórax e do braço esquerdo e taxa metabólica de repouso durante o teste de salbutamol oral com dosagem 12 mg/dia, durante dois períodos temporais, realizado por Leung N et al.³⁰

Foi também tentado o tratamento farmacológico com fenofibrato, 200 mg/dia, em doente com DM levando à interrupção do crescimento dos lipomas, porém dado ser apenas uma observação solitária não permitiu chegar a uma conclusão definitiva.²⁰

Na procura de uma terapêutica eficaz, outros fármacos foram investigados como o diazepam, o propranolol e a reserpina, que tal como a aplicação de calor local, se mostraram capazes de reduzir a captação de 18-fluorodesoxiglicose no TA castanho no pescoço e no tórax superior, porém com base na resposta desregulada dos adipócitos à noradrenalina, essas abordagens farmacológicas demonstram ser inadequadas.²⁰

A mesoterapia é um tipo de tratamento introduzido pela primeira vez em França por Pistor que consiste na administração local de medicamentos através de múltiplas injeções cutâneas. A técnica consiste em injetar uma mistura de medicamentos

altamente diluída ou um único produto na camada de gordura da pele. Hasegawa T et al.³¹ apresentaram um caso em que a natureza infiltrativa dos lipomas não encapsulados e a proximidade vascular com a veia jugular externa, tornava a excisão das lesões bastante difícil de executar. Para solucionar o problema utilizou a mesoterapia com uma fórmula contendo fosfatidilcolina combinada com um emulsificante, o desoxicolato, com objetivo de remover pequenas coleções de TA, conseguindo bons resultados em termos de redução de gordura e contorno corporal. Este caso clínico, embora pouco representativo, aponta a uma possível técnica não invasiva para a DM com o recurso a injeções lipolíticas intralesionais, sendo previamente necessário investigar a sua segurança e a eficácia em ensaios clínicos rigorosos.

Conclusão

A Doença de Madelung é uma patologia metabólica rara, podendo apresentar manifestações clínicas bastante diversificadas no que à localização anatômica diz respeito, o que impõe a necessidade de uma classificação atualizada da doença, não só para equacionar estudos futuros, mas também para orientar a prática clínica, dado o avanço nas técnicas terapêuticas. A revisão da classificação de Donhauser feita por Schiltz é ainda a melhor resposta disponível para esse requisito.

A sua etiologia ainda não se encontra estabelecida, embora exista alguma evidência científica em relação a uma possível disfunção do adipócito em processo de diferenciação, mais especificamente a nível do tecido adiposo castanho. Parece estar também envolvida uma disfunção mitocondrial das células adiposas. Estas descobertas apontam caminhos para futuros estudos sobre o processo patológico envolvido na doença de Madelung, cuja revelação permitiria chegar mais facilmente a um tratamento etiológico efetivo, substituindo as terapêuticas paliativas existentes, nomeadamente a nível cirúrgico, que infelizmente se acompanham de taxas de recorrência relevantes.

Os exames de imagem como a Tomografia Computorizada e a Ressonância Magnética auxiliam o diagnóstico, permitindo também excluir outras patologias plausíveis e, sobretudo, fazer um adequado planeamento pré-operatório, embora os estudos laboratoriais e histológicos estejam também indicados.

As opções terapêuticas mais eficazes no alívio temporário das lesões de contorno corporal provocadas pela doença são a dermolipectomia e a lipoaspiração, nos seus diversos tipos, ambas com diferentes vantagens/desvantagens, devendo a escolha entre elas ser baseada na dimensão e localização dos depósitos, comorbilidades individuais, expectativas do paciente, bem como na experiência do cirurgião plástico com a técnica. A combinação destes dois procedimentos tem mostrado a existência de sinergia significativa, parecendo diminuir as taxas de recorrência, embora não existam ainda estudos significativos.

Alguns estudos relativos a um possível tratamento médico da doença demonstraram aparentemente bons resultados, como é o caso do salbutamol oral, fenofibrato e das injeções lipolíticas, embora permaneçam dúvidas relativas à sua segurança e verdadeira eficácia, exigindo a realização de ensaios clínicos credíveis e representativos.

Agradecimentos

Ao meu orientador e à minha coorientadora, Professor Doutor José Luís de Almeida Cabral e Doutora Rita Passos Meireles, a quem agradeço a disponibilidade e o à vontade, o meu sincero obrigada por toda a ajuda prestada e conhecimento transmitido.

Um agradecimento especial à Doutora Sara Ramos, pela disponibilidade e autorização no uso de fotografias presentes no seu artigo realizado, em 2010, referente à Doença de Madelung.

À minha mãe, Cristina, a quem devo tudo, sendo a maior responsável dos valores que fazem de mim a pessoa que sou hoje.

Aos meus tios, Paulo e Paula, e primos, Rita e Miguel, que estiveram presentes e ajudaram imenso na construção da minha pessoa e acompanharam os derradeiros passos do meu percurso escolar.

A todos os meus amigos, um enorme obrigado por todo apoio e motivação que sempre transmitiram.

Em memória do meu pai,
José Rui

Bibliografia

1. Ramos S, Pinheiro S, Diogo C, Cabral L, Cruzeiro C. Madelung disease: A not-so-rare disorder. *Annals of Plastic Surgery*. 2010;64(1):122-124. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31819bd729
2. Liman A, Ahmed S, Ilyasu Y, Abur P, Abubakar M. Multiple symmetric lipomatosis of the male breast: An unusual mimic of gynecomastia. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2020;23(5):744-746. DOI: 10.4103/njcp.njcp_562_18
3. Gohar S. Lipoma Excision. *American Family Physician*. 2002;65:901-904.
4. Apesos J, Chami R. *Functional Applications of Suction-Assisted Lipectomy: A New Treatment for Old Disorders*. Vol 15.; 1991. DOI: 10.1007/BF02273837
5. Schiltz D, Tschernitz S, Ortner C, et al. Adipose Tissue in Multiple Symmetric Lipomatosis Shows Features of Brown/Beige Fat. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020;44(3):855-861. DOI: 10.1007/s00266-020-01666-6
6. da Silva RG, Bragança RD, Costa CR, de Melo LT, Telles RW, Silva LC. Multiple symmetric lipomatosis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2011;15(4):230-235. Doi: 10.2310/7750.2011.10026
7. Smith P, Stadelmann W, Wassermann R, Kearney R. Benign Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease). *Annals of Plastic Surgery*. 1998;41(6):671-673. DOI: 10.1097/00000637-199812000-00016
8. Gao Y, Hu J lin, Zhang X xiang, Zhang M shen, Lu Y. Madelung's Disease: Is Insobriety the Chief Cause? *Aesthetic Plastic Surgery*. 2017;41(5):1208-1216. DOI: 10.1007/s00266-017-0920-1
9. Liu Q, Lyu H, Xu B, Lee JH. Madelung Disease Epidemiology and Clinical Characteristics: a Systemic Review. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2021;45(3):977-986. DOI: 10.1007/s00266-020-02083-5
10. Adamo C, Vescio G, Battaglia M, Gallelli G, Musella S. *Madelung's Disease: Case Report and Discussion of Treatment Options.*; 2001. DOI: 10.1097/00000637-200101000-00008
11. Shibasaki Íl, Shibasaki HI, Nakamoto T de S, Baccan FS, Raposo LS. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2014;80(1):90-91. DOI: 10.5935/1808-8694.20140018
12. Prahlow SP, Kosciuk P, Prahlow JA. Multiple Symmetric Lipomatosis. *Journal of Forensic Sciences*. 2018;63(1):312-315. DOI: 10.1111/1556-4029.13536
13. Chen CY, Fang QQ, Wang XF, et al. Madelung's Disease: Lipectomy or Liposuction? *BioMed Research International*. 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/3975974
14. Hadjiev B, Stefanova P, Shipkov C, Uchikov A, Mojallal A. Madelung disease on the morfologic criteria for diagnosis and treatment. *Annals of Plastic Surgery*. 2010;64(6):807-808. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181d9aa55
15. Guilemany JM, Romero E, Blanch JL. An aesthetic deformity: Madelung's disease. *Acta Oto-Laryngologica*. 2005;125(3):328-330. DOI: 10.1080/00016480410022903
16. Wu CS, Wang LF, Tsai KB, Tai CF, Kuo WR. Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease): Report of Two Cases. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2004;20(3):133-136. DOI: 10.1016/s1607-551x(09)70097-x
17. Boozan J, Maves M, Schuller D. Surgical Management of Massive Benign Symmetric Lipomatosis. *Laryngoscope*. 1992;102:94-99. DOI: 10.1288/00005537-199201000-00019
18. Cui Y, Cui X, Gao S, Zhu Z, Yin W. Multiple symmetric lipomatosis with secondary laryngeal obstruction: A case report. *Medicine*. 2020;99(27):e21014. DOI: 10.1097/MD.00000000000021014

19. Schiltz D, Anker A, Ortner C, et al. Multiple symmetric lipomatosis: New classification system based on the largest German patient cohort. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2018;6(4). DOI: 10.1097/GOX.0000000000001722
20. Enzi G, Busetto L, Sergi G, et al. Multiple symmetric lipomatosis: A rare disease and its possible links to brown adipose tissue. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(4):347-353. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.01.010
21. López-Gallardo E, Cammarata-Scalisi F, Emperador S, et al. Mitochondrial DNA pathogenic mutations in multiple symmetric lipomatosis. *Clinical Genetics*. 2020;97(5):731-735. DOI: 10.1111/cge.13701
22. Plummer C, Spring PJ, Marotta R, et al. Multiple symmetrical lipomatosis - A mitochondrial disorder of brown fat. *Mitochondrion*. 2013;13(4):269-276. DOI: 10.1016/j.mito.2013.03.003
23. Brea-García B, Cameselle-Teijeiro J, Couto-González I, Taboada-Suárez A, González-Álvarez E. Madelung's disease: Comorbidities, fatty mass distribution, and response to treatment of 22 patients. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2013;37(2):409-416. DOI: 10.1007/s00266-012-9874-5
24. Mayo Yáñez M, González Poggioli N, Álvarez-Buylla Blanco M, Herranz González-Botas J. Benign symmetric lipomatosis with lingual involvement: Case report and literature review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;119(2):148-150. DOI: 10.1016/j.jormas.2017.11.006
25. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kararizos G, Gkiatas K, Christidi F, Kararizou E. Unusual cases of multiple symmetrical lipomatosis with neurological disorders. *Clinical Medicine and Research*. 2009;7(4):166-169. DOI: 10.3121/cmr.2009.838
26. Sharma N, Hunter-Smith DJ, Rizzitelli A, Rozen WM. A surgical view on the treatment of Madelung's disease. *Clinical Obesity*. 2015;5(5):288-290. DOI: 10.1111/cob.12111
27. Faga A, Valdatta LA, Thione A, Buoro M. Ultrasound assisted liposuction for the palliative treatment of Madelung's disease: A case report. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2001;25(3):181-183. DOI: 10.1007/s002660010118
28. Heymans O, Castus P, Grandjean FX, van Zele D. Liposuction: Review of the techniques, innovations and applications. *Acta Chirurgica Belgica*. 2006;106(6):647-653. DOI: 10.1080/00015458.2006.11679973
29. Che K, Lyu QW, Ma GE. Madelung disease type Ia: Lipectomy or liposuction? *Annals of Plastic Surgery*. 2020;85(3):332. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002410
30. Leung Nwy, Gaer J, Beggs D, Kark AE, Holloway B, Peters TJ. Multiple Symmetric Lipomatosis (Launois-Bensaude Syndrome): Effect of Oral Salbutamol. *Clinical Endocrinology*. 1987;27(5):601-606. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb01190.x
31. Hasegawa T, Matsukura T, Ikeda S. Mesotherapy for benign symmetric lipomatosis. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2010;34(2):153-156. DOI: 10.1007/s00266-009-9374-4