

Título: Doença de Madelung: Revisão da literatura e análise de uma casuística de doentes operados

Autor: João André Alves Branquinho

Afiliação: Estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da universidade de Coimbra

Endereço: Rua Arlindo Vicente, lote 23, 4º B, 3030-298 Coimbra, Portugal

Correio electrónico: andrebranquinho@gmail.com

Orientador: Professor Doutor António José Silva Bernardes

Afiliação: Professor Auxiliar com Agregação, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Graduado de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Co-orientadora: Dr.^a Sara Elvira Castendo Ramos

Afiliação: Assistente Hospitalar de Cirurgia Plástica, Serviço de Cirurgia Plástica e Unidade de Queimados, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

O autor e orientadores negam qualquer conflito de interesse.

RESUMO	1
ABSTRACT	4
PARTE 1 DOENÇA DE MADELUNG: REVISÃO DA LITERATURA	6
1.1. MATERIAIS E MÉTODOS	6
1.2. INTRODUÇÃO	6
1.3. CLASSIFICAÇÃO	9
1.4. EPIDEMIOLOGIA	10
1.5. ETIOLOGIA E PATOGÉNESE	10
1.6. CLÍNICA	12
1.7. DIAGNÓSTICO.....	14
1.8. TRATAMENTO.....	17
1.9. PROGNÓSTICO	21
PARTE 2 ANÁLISE DE UMA CASUÍSTICA DE DOENTE OPERADOS	22
2.1. MATERIAIS E MÉTODOS	22
2.2. RESULTADOS	22
2.3. DISCUSSÃO	27
2.4. CONCLUSÃO.....	31
AGRADECIMENTOS	32

Resumo

Introdução

A doença de Madelung (DM) é uma entidade rara, caracterizada pelo aparecimento de volumosas massas de tecido adiposo, que afectam várias áreas corporais, mais frequentemente a região cervical, cintura escapular e região dorsal.

Materiais e métodos

A revisão bibliográfica foi realizada em Outubro de 2014, através da base da PubMed, filtrando artigos publicados nos últimos 5 anos e respectivas bibliografias, seleccionados com as palavras-chave *madelung disease* e *lipomatosis*.

Posteriormente, fizemos a análise de uma casuística de 62 doentes portadores de DM operados no Serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, nos últimos 11 anos.

Resultados

Dos 62 doentes com DM, 59 eram do sexo masculino e três do sexo feminino. As idades variaram entre os 34 e os 76 anos (média = 54,2 anos). Os motivos de ida à consulta mais frequentes foram deformidades estéticas e limitações funcionais, nomeadamente dificuldades com o vestuário. De acordo com a classificação de Enzi, 59 doentes enquadravam-se no tipo 1 de DM e três doentes no tipo 2. A localização mais frequentemente operada foi a região cervical (n=79 casos), seguida das regiões: torácica (n=10, cinco dos quais por ginecomastia); abdominal (n=13); braquial (n=7); dorsal (n=7, dos quais quatro

interescapulares); axilar, suprapúbica, lombar e mento (n=3); deltóideia e facial (n=2); occipital, supraclavicular, supraesternal e inguinal (n=1). Em 91,9% (n=57) dos doentes havia antecedentes de alcoolismo, estando algum tipo de doença hepática presente em 11,3% (n=7). Analiticamente, 19,1% (n=12) tinham dislipidémia e 7,9% (n=5) hiperuricemia. 17,5% (n=11) tinham o diagnóstico de hipertensão arterial. Das 132 intervenções cirúrgicas, efectuaram-se em 119 casos dermolipectomias (13 abdominoplastias), lipoaspiração em 8 casos e mastectomia em 5 casos. Houve registo de complicações em três operações: hematoma (n=2) e deiscência de suturas (n=1). A taxa de recidiva foi de 18,2% (n=24) nas 132 cirurgias, correspondendo a maioria (17 casos), a localizações a nível da região cervical.

Conclusão

A DM é uma doença rara, mas responsável por deformidades severas, com grande impacto estético e funcional. Embora estejam descritos na literatura médica apenas 200 a 300 casos, esta doença parece ser relativamente frequente no Serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). De acordo com a literatura, é uma doença mais frequente em países mediterrânicos com uma incidência estimada de 1:25.000, afectando 20 vezes mais os homens que as mulheres. É mais prevalente em indivíduos de meia-idade, entre a quinta e sexta década de vida. A experiência do serviço suporta a associação com o alcoolismo, presente em 91,9% dos doentes, embora a etiologia exacta ainda seja desconhecida. As localizações mais afectadas são o pescoço, os ombros, a região dorsal e os segmentos proximais de ambos os membros, mas os lipomas podem aparecer em outras localizações como a região retroauricular, submandibular, a região mamária e o abdómen.

Como é uma doença de etiologia desconhecida, a cirurgia é ainda a única terapêutica eficaz. Em nossa opinião, a dermolipectomia tem grandes vantagens estéticas, e tecnicamente é mais eficaz, devendo-se reservar a lipoaspiração a casos seleccionados, de lipomatose muito

difusa. O hematoma pós-operatório é a complicação principal. A recidiva é frequente (cerca 18,2% das intervenções), mesmo nos doentes que cessam o consumo de álcool.

Palavras-Chave: Lipomatosis, Multiple Symmetrical; Madelung Disease; Lipodystrophy; Lipid Metabolism Disorders

Abstract

Background

Madelung disease (MD) is a rare entity characterized by multiple voluminous lipomas affecting several body areas, most frequently the neck, trunk, limbs and head region.

Methods

We made a search through the database PubMed on October 2014, selecting articles published on the last five years and their respective bibliographies with the keywords *Madelung disease* and *lipomatosis*.

Afterwards, we analysed a series of 62 patients with MD operated on the last 11 years at the Plastic Surgery department, at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Results

Of the 62 patients reviewed, 59 were male and 3 female. Their ages ranged from 34 to 76 years old with a mean age of 54,2 years. Aesthetic deformities and functional limitations, namely difficulties with dressing, were the most frequent. According to Enzi classification, 59 patients fit the type 1 phenotype, and three patients type 2. The lipomas were more frequently observed at the neck region (n=79 cases), followed by: the thorax (n=10, five of them with gynecomastia); abdominal (n=13); brachial (n=7); dorsal (n=7, four of them interscapular); axillar, suprapubic, lumbar and chin (n=3); deltoid and facial (n=2); occipital, supraclavicular, suprasternal and inguinal (n=1). A history of alcoholism was found in 91,9% (n=57), with 11,3% (n=7) having some sort of hepatic disease. We found dyslipidaemia in 19,1% (n=12)

and hyperuricemia in 7,9% (n=5). The diagnosis of hypertension was made in 17,5% (n=11) of the patients. From the 132 surgical interventions made, 119 were dermolipectomies (with 13 abdominoplasties), eight liposuctions and 5 mastectomies. We registered complications in three interventions: hematoma (n=2) and a suture dehiscence (n=1). The relapse rate was 18,2% (n=24), most of them on the cervical region.

Conclusion

MD is a rare entity but responsible for severe deformities, with great aesthetic and functional impact. Although the medical literature only describes about 200 to 300 cases, this disease seems to be quite frequent at the Plastic Surgery department in Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. According to the literature, this disease often affects white middle-aged men from the Mediterranean population, with an estimated incidence of 1:25.000; men twenty times fold as women. The series supports the association with alcoholism, present in 91,9% of patients, although the exact etiology for the disease is unknown. The most frequently affected areas are the neck, shoulder, dorsal region and proximal segments of the limbs, however lipomas can appear in many other locations, such as the abdomen, retroauricular, submandibular, or mammary regions.

As the etiology of the disease is not clear, surgery is currently the only effective therapy. In our opinion, dermolipectomy has great aesthetic advantages. Furthermore, it is technically more effective, and so liposuction should be restricted to selected cases, with very diffuse lipomatosis. Hematomas are the most frequent complication. Relapses are common, (18,2% interventions), even with alcohol abstinence.

Keywords: Lipomatosis, Multiple Symmetrical; Madelung Disease; Lipodystrophy; Lipid Metabolism Disorders

PARTE 1 – DOENÇA DE MADELUNG: REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Materiais e métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica em Outubro de 2014, através da base da PubMed, filtrando artigos publicados nos últimos 5 anos, seleccionados com as palavras-chave madelung disease e lipomatosis. Foram obtidos 93 resultados sendo a escolha limitada aos artigos em português e inglês. Os resultados desta pesquisa foram resumidos nos capítulos seguintes.

1.2. Introdução

De uma forma genérica, lipomatose define-se como uma proliferação de tecido adiposo, originando massas benignas e não capsuladas, que podem ser isoladas ou múltiplas, simétricas ou infiltrativas. A lipomatose pode aparecer de forma isolada ou estar associada a várias síndromes (1). Pode estar presente em várias regiões corporais, inclusive no espaço perivesical ou perirrectal (lipomatose pélvica), no espaço mediastínico (lipomatose mediastínica), no espaço retroperitoneal (lipomatose retroperitoneal), na membrana epidural espinhal ou até em órgãos como o íleo e cego, o seio renal, o pâncreas, ou coração.

De etiologia ainda mal esclarecida, pensa-se que poderá estar relacionada com diversos factores, nomeadamente obesidade, alterações do sistema endócrino (ex.: Síndrome de Cushing), predisposição genética, com o vírus da Imunodeficiência humana adquirida ou o seu tratamento com fármacos anti-retrovirais (inibidores da protease) e com o uso de corticosteróides.

A lipomatose pode estar associada a várias doenças ou síndromes, tais como: doença de Dercum, caracterizada por um quadro de lipomas dolorosos, astenia e perturbações mentais (2); a síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR), na qual a lipomatose se associa a puberdade tardia, hipotonia, miopatia, pólipos intestinais e malformações arteriovenosas; a Síndrome CLOVES (*congenital, lipomatous, overgrowth, vascular malformation, epidermal nevi, scoliosis, skeletal, spinal anomalies*); a lipomatose encefalocraniocutânea (LECC); a lipomatose múltipla hemihiperplásica (LMHH); o nevus lipomatoso de Hoffman-Zurhelle; a síndrome de Pierpont, a síndrome de Proteus; a lipomatose de Roch-Leri; a síndrome SOLAMEN (crescimento segmentar desproporcional, lipomatose, malformações arteriovenosas, nevus epidérmico); e a lipomatose simétrica benigna (doença de Madelung), que se irá aprofundar a seguir. As características clínicas de algumas destas síndromes são apresentadas na Tabela 1 (1).

Síndrome	Características
Doença de Dercum	<ul style="list-style-type: none">• Lipomas dolorosos• Astenia• Perturbações mentais
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR)	<ul style="list-style-type: none">• Autossómica dominante• Massas lipomatosas múltiplas• Puberdade tardia• Hipotonia• Miopatia• Pólipos hamartomatosos intestinais• Malformações vasculares
Síndrome CLOVES	<ul style="list-style-type: none">• Massas lipomatosas no dorso e parede abdominal• Malformações arteriovenosas espinhais• Convulsões generalizadas• Nevus epidérmico
Lipomatose encefalocraniocutânea (LECC)	<ul style="list-style-type: none">• Lipomas intracranianos• Angiomatose leptomeníngea• Distúrbios do desenvolvimento• Quistos intracranianos ipsilaterais

	<ul style="list-style-type: none">• Lesões no couro cabeludo• Nevus psiloliparus
Lipomatose múltipla hemihiperplásica (LMHH),	<ul style="list-style-type: none">• Múltiplas massas lipomatosas apenas de um lado do corpo• Malformações vasculares• Hemihiperplasia
Nevos lipomatoso de Hoffman-Zurhelle	<ul style="list-style-type: none">• Doença hamartomatosa idiopática• Acumulação de tecido adiposo na derme, sem atingimento da hipoderme• Atinge predominantemente a região pélvica
Síndrome de Pierpont	<ul style="list-style-type: none">• Atraso global do desenvolvimento• Microcefalia• Lipomatose plantar
Síndrome de Proteus	<ul style="list-style-type: none">• Crescimento desproporcional de vários tecidos• Lipomatose• Membros anormalmente grandes• Nevos epidérmico• Hiperplasia de tecido conjuntivo• Malformações vasculares
Lipomatose de Roch-Leri	<ul style="list-style-type: none">• Doença autossômica dominante• Múltiplos lipomas pequenos e no terço médio do corpo (tronco, ancas e antebraços)
Síndrome SOLAMEN	<ul style="list-style-type: none">• Múltiplos e invasivos lipomas, fibrolipomas e angioliomas• Malformações arteriovenosas e linfáticas• Lesões mucocutâneas• Hamartomas da tiróide• Nevos epidérmico• Crescimento segmentar desproporcional
Lipomatose simétrica benigna (doença de Madelung)	<ul style="list-style-type: none">• Múltiplos lipomas, simétricos e encapsulados• Acumulação típica na região cervical posterior (“colar de cavalo”) e na região interescapular (“bossa de búfalo”)

Tabela 1: Síndromes associadas a lipomatose e suas características (Adaptada de Akcalar S, Turkbey B, Hazirolan T, Karcaaltincaba M, Ocak I, Aydingoz U, et al. *Imaging findings of lipomatosis: a comprehensive review.*)

A doença de Madelung (DM) é também conhecida por lipomatose múltipla simétrica, síndrome de Launois-Bensaude, lipomatose benigna simétrica, adenolipomatose simétrica ou *lipoma difusa symmetrica*. Foi descrita inicialmente em 1846 por Sir Benjamin

Brodie. Mais tarde, Otto Madelung e Launois reportaram mais alguns casos em 1888 e em 1898, respectivamente. É uma patologia caracterizada por uma deposição anormal de tecido adiposo que dá origem a lipomas não capsulados, difusos e simétricos, atingindo por vezes enormes dimensões. Descrita na literatura médica como rara, sendo descritos pouco mais de 200 casos (3), é uma entidade vista com alguma frequência no Serviço de Cirurgia Plástica Reconstrutiva e Estética do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

1.3. Classificação

O sistema de classificação de Enzi é o mais aceite e propõe a divisão em dois tipos, de acordo com a distribuição anatómica dos lipomas (4).

No tipo I, estes localizam-se primariamente nas regiões nugal, subclavicular, deltóideia e escapular, formando o “colar de Madelung” (figura 1). Noutras regiões do corpo a gordura está igualmente distribuída. Também pode ocorrer lipomatose profunda, como é o caso da invasão mediastínica com sensação de asfixia nos casos mais graves de doença. É, contudo, de salientar que se trata de uma queixa extraordinariamente rara. Este tipo de doença é mais prevalente em homens.

Na DM de tipo II, homens e mulheres são igualmente afectados e os lipomas não se concentram na área do pescoço, estendendo-se ao longo do corpo, em padrão ginecóide, dando um aspecto semelhante a obesidade. Neste tipo de doença não se encontra presente lipomatose profunda.

Outro tipo de classificação foi proposto por Donhauser, que classifica a doença em três variantes, a saber: a tipo “colar de Madelung”, a tipo pseudo-atlético (figura 2) e a tipo ginecóide (5).



Figura 1: Colar de Madelung.

Figura 2: Variante tipo pseudo-atlético.

Fotografias gentilmente cedidas pelo arquivo fotográfico do serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

1.4. Epidemiologia

De acordo com a bibliografia revista, esta é uma doença rara, mais comum em homens de raça caucasiana, de origem mediterrânica. A idade mais prevalente situa-se entre os 30 e 60 anos, com uma proporção de homem para mulher de 15:1 a 30:1 (6). Também estão relatados casos de doentes em idade pediátrica (7). Nestes podem ser encontrados sinais de doença sistémica (obesidade, atraso no desenvolvimento, neuropatia periférica) (8). A incidência real da doença é desconhecida, mas considera-se muito baixa, dado o escasso número de casos relatados, não passando das centenas.

1.5. Etiologia e Patogénese

Apesar da etiologia ainda ser desconhecida, foi observada uma correlação com o sexo masculino, idade superior a 35 anos, descendência mediterrânica e consumo abusivo de álcool. Foram identificadas formas esporádicas e hereditárias, sendo as esporádicas em maior número (9).

Ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo patológico pelo qual a doença ocorre. Várias hipóteses foram formuladas: defeitos enzimáticos, disfunções da lipólise adrenérgica, hipertrofia do tecido adiposo castanho devido a uma deservação simpática e mutações no ADN mitocondrial.

Pensa-se que os lipomas tenham origem em alterações de resíduos embriológicos de tecido adiposo castanho (10). Apoiam esta hipótese o facto de a localização dos lipomas ser correspondente à localização anatómica do tecido adiposo castanho no recém-nascido e adulto, a rica vascularização e inervação dos lipomas, a conformação vacuolar múltipla e o hipermetabolismo mostrado pela sobre-expressão do marcador termogenina, conhecida também por *Uncoupling Protein 1* (UCP-1), específico para tecido adiposo castanho (4). Este hipermetabolismo traduz-se por alterações da composição corporal e da taxa metabólica basal, que está aumentada em doentes com DM (11). Desconhece-se qual o estímulo que despoleta a doença, mas culturas de adipócitos de doentes com DM mostraram que, ao contrário do tecido adiposo normal, a expressão de UCP-1 não era induzida pela noradrenalina, o que, juntamente com a rica inervação dos lipomas, revela uma deservação simpática funcional do tecido lipomatoso. Esta deservação pode ser causada por alterações dos receptores β_3 -adrenérgicos, que diminuem a lipólise induzida pela noradrenalina. O álcool, identificado como um factor agravante, tem um efeito pró-lipogénico, anti-lipolítico, diminuindo a oxidação lipídica, e induzindo alterações ao nível dos receptores β -adrenérgicos (12,13). Estas alterações poderão ser as responsáveis pela deservação funcional observada no tecido adiposo castanho na DM, mas, não foi possível observar uma relação etiológica directa. Outra alteração registada prende-se com a síntese de óxido nítrico induzida pela noradrenalina que está comprometida, diminuindo o efeito antiproliferativo do óxido nítrico, e provocando consequentemente um aumento da lipogénese.

Recentemente sugeriu-se que o inibidor do *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN), o *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), possa estar envolvido na origem da DM, pois em ratos *PTEN-Knockout* observaram-se massas lipomatosas com estrutura, distribuição e histologia semelhantes à DM (4).

A conjugação destes dados dirige-nos para a hipótese de esta patologia ser multifactorial, com um componente genético, tendo já sido observadas mutações do ADN mitocondrial e um componente ambiental.

1.6. Clínica

A clínica é dominada pela presença de múltiplos lipomas simétricos, não capsulados e indolores. A doença inicia-se por um período de rápido crescimento dos lipomas, seguido de um abrandamento da progressão da doença durante um período longo. Os lipomas podem atingir proporções gigantescas, com pronunciada deformidade estética. Não existem casos documentados de regressão espontânea e, devido ao carácter infiltrativo da doença, mesmo com a ressecção radical, a recorrência do quadro clínico é frequente. A principal queixa clínica é o prejuízo estético que os lipomas acarretam, embora alguns doentes também refiram algumas limitações funcionais, sobretudo em termos de movimento e dificuldades com o vestuário.

Como descrito anteriormente existem 2 tipos de DM, cada um com o seu padrão de distribuição corporal típico (4). No tipo I os lipomas encontram-se mais frequentemente na região interescapular e à volta do pescoço, formando respectivamente a “bossa de búfalo” (figura 3) e o “colar de cavalo” (figura 1); são simétricos, crescem lentamente e de uma forma geral são assintomáticos. Não obstante, podem provocar dificuldades na mobilização cervical. Estão descritos na literatura casos com infiltração de estruturas mediastínicas alguns acompanhados de compressão de nervos, traqueia, brônquios e esófago, levando a dispneia, disfagia e disфонia. Raramente, pode haver compressão de estruturas vasculares, tal como a veia

cava superior, ou mesmo morte súbita (14). Quando há infiltração da laringe o quadro clínico pode complicar-se de estenose por compressão directa (15). Outras localizações passíveis de serem atingidas pela infiltração lipomatosa são as regiões occipital, parotídea (figura 4), supraesternal, supraclavicular, axilar, orbitária (16) e segmentos proximais dos membros. Os casos com envolvimento da região faríngea podem favorecer o aparecimento de um quadro de síndrome da apneia obstrutiva do sono, devendo ter-se especial atenção nos doentes com sintomas de sonolência diurna e lipoma em “colar de cavalo” (17). O envolvimento da língua, sob a forma de macroglossia, também está relatado (18).



Figura 3: Lipomatose Interescapular, também conhecida por "bossa de búfalo" (19).

Figura 4: Lipomatose parotídea ("Hamster Cheeks"). Fotografia gentilmente cedida pelo arquivo fotográfico do serviço de Cirurgia Plástica do CHUC.

A DM de tipo II afecta os dois sexos equitativamente e os depósitos adquirem uma distribuição mais difusa, de padrão ginecóide, dando um aspecto clínico semelhante ao de um indivíduo obeso. As massas afectam mais frequentemente as regiões proximais dos membros, coxas e ancas, assim como as regiões dorsal e deltóideia (20).

A DM encontra-se associada muitas vezes a múltiplas alterações metabólicas, tais como hiperuricemia, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão, doença hepática alcoólica, hipotiroidismo, anemia macrocítica e acidose tubular renal, não se sabendo no entanto se serão

sequelas do alcoolismo crónico (13). Outra complicação comum é a neuropatia, que embora seja frequentemente atribuída ao consumo excessivo de álcool, pensa-se agora ser na realidade uma complicação da doença em si. Microscopicamente, os nervos destes doentes revelam atrofia axonal progressiva, enquanto na neuropatia alcoólica, as marcas histológicas encontradas são habitualmente a degeneração axonal com desmielinização. Para além disso, a neuropatia está presente em doentes com DM que não têm antecedentes de consumos etílicos (21). Esta polineuropatia pode traduzir-se por disfunção motora, sensitiva ou autonómica (taquicardia, impotência, hiperidrose) e é reportada em cerca de 85% dos casos, com prejuízo de função em 80% (13). O seu desenvolvimento ocorre alguns anos após o aparecimento da doença e a prevalência dos sintomas mantém-se constante na maioria dos doentes (4).

1.7. Diagnóstico

Não existindo critérios de diagnóstico estabelecidos nem nenhum algoritmo pré-definido, o diagnóstico da DM é primariamente feito com base na história clínica, tendo em conta os principais factores de risco, e no exame físico do doente. É usual o diagnóstico ser feito tardiamente, quando já há deformação estética notável ou sintomas locais como a dispneia e a disfagia. A ausência de cápsula e a observação dos lipomas em localizações típicas são boas pistas para o diagnóstico da DM (22).

Exames imagiológicos como a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) podem ser úteis para avaliar a distribuição de gordura e em indivíduos com sintomas compressivos e são mandatórios para excluir possível extensão mediastínica ou neoplasias das vias aéreas superiores. Também auxiliam na visualização da topografia vascular, a excluir presença de malignidade e a guiar a atitude cirúrgica a tomar (6). O uso da TC revelou-se vantajoso em relação à RM pelo menor custo e maior disponibilidade, apresentando os mesmos benefícios em termos de diagnóstico e imagem. Nestes exames imagiológicos

podemos observar um excesso de tecido adiposo, caracterizado por massas não capsuladas, homogêneas, com intensidade similar ao tecido adiposo normal. A distribuição de tecido adiposo é feita pelos diferentes planos teciduais, não se visualizando nódulos nem intensidades anormais (figura 5 e 6).

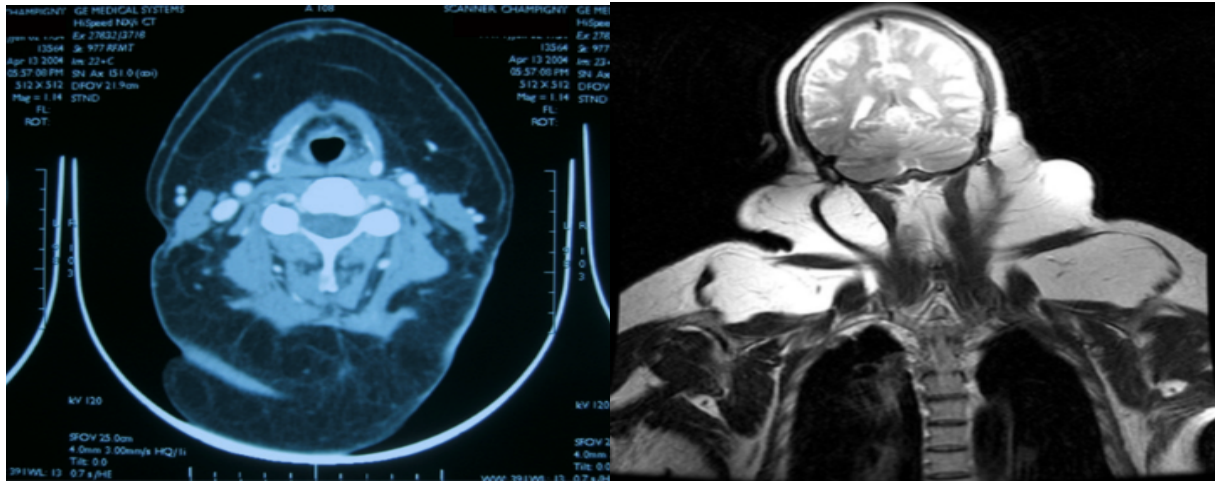


Figura 5: Tomografia computadorizada do pescoço, mostrando volumosos lipomas cervical posterior e antero-lateral. Densidade consistente com tecido adiposo (13).

Figura 6: Ressonância Magnética em corte coronal com lipomatose bilateral nas regiões cervical e do ombro (6).

Em caso de dúvida diagnóstica, pode recorrer-se à punção de agulha fina (PAF) (13). Caso as características clínicas das massas se alterem (aderência à pele, massas mais duras e/ou mais pequenas) ou na presença de massas heterogêneas nos exames de imagiologia, deve-se suspeitar de malignização que, embora rara, obriga a uma biópsia (23). Estão relatados na literatura dois casos de malignização em lipossarcoma intramixóide (9,24). Histologicamente os lipomas da DM têm uma morfologia semelhante a lipomas normais, com presença de adipócitos maduros semelhantes a gordura branca, não capsulados e rodeados de tecido conjuntivo (figura 7). A única diferença dos adipócitos na DM está no tamanho ligeiramente diminuído em relação com o restante tecido adiposo do mesmo doente (figura 8). Sendo assim deduz-se que a proliferação ocorre à custa do número de adipócitos e não do aumento de volume

(6). Em microscopia electrónica, os adipócitos, revelam ter semelhanças com o tecido adiposo castanho (25).

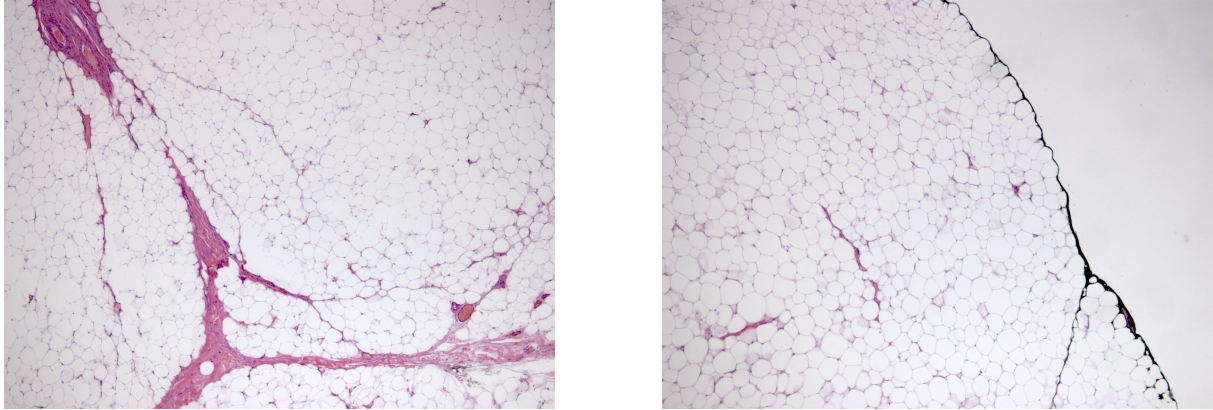


Figura 7: Lipoma visualizado por microscopia óptica. Podemos observar uma morfologia semelhante ao tecido adiposo branco normal, com margens não capsuladas. Relativamente ao tecido adiposo normal observa-se uma diminuição de volume.

Fotografias gentilmente cedidas pelo arquivo fotográfico do serviço de Anatomia Patológica do CHUC.

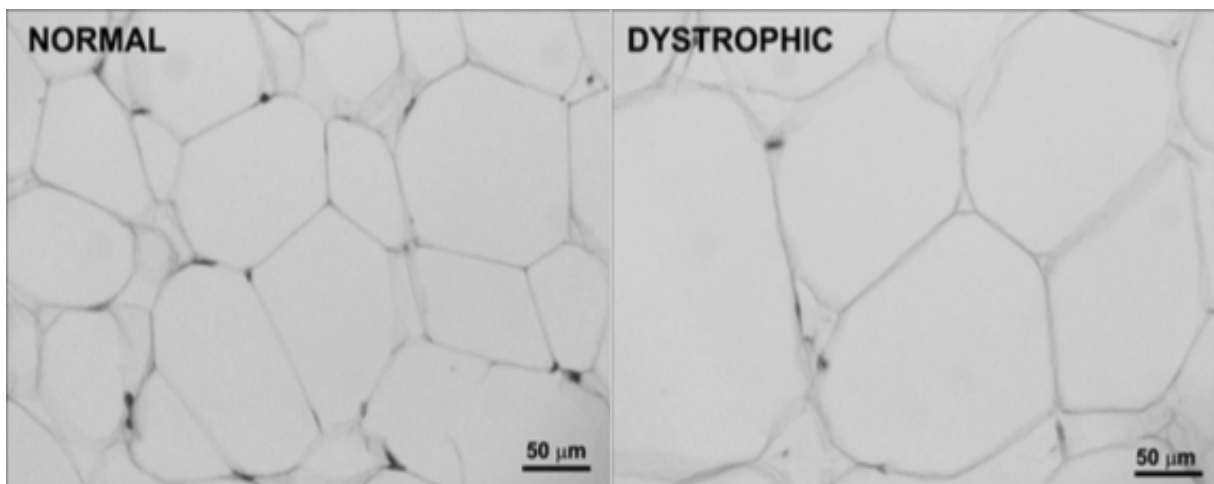


Figura 8: Estudo histológico de massa lipomatosa onde é visível a hipertrofia dos adipócitos distróficos (26).

O diagnóstico diferencial da DM faz-se com as seguintes entidades: bócio, síndrome de Cushing, angioliipoma, neurofibromatose, lipoma encapsulado, linfoma, hibernoma, lipoma de células fusiformes intradérmico, lipossarcoma mixóide, síndrome de Fröhlich, doença de Dercum, lipoblastoma, higroma quístico e quisto branquial. Também não é de esquecer a

lipomatose, semelhante à da DM, observada em doentes com infecção por VIH medicados com inibidores da protease (27).

A anemia macrocítica é um achado frequente por causa do consumo elevado de álcool na grande maioria dos doentes. Alguns especialistas recomendam que se determine por rotina: a glicemia em jejum, o perfil lipídico, uricemia e enzimologia hepática pois, com frequência observam-se várias alterações metabólicas. O perfil lipídico destes doentes caracteriza-se por uma diminuição do colesterol LDL e aumento do colesterol HDL, o que juntamente à maior taxa de *clearance* dos triglicerídeos, por aumento da actividade da lipoproteína lípase, parece conferir alguma protecção cardiovascular. Nos doentes com antecedentes de alcoolismo é recomendado fazer uma ecografia abdominal, para rastreio de cirrose hepática. O doseamento do cortisol livre na urina de 24 horas pode ser útil na exclusão de um síndrome de Cushing.

1.8. Tratamento

Uma vez que a fisiopatologia da doença não é bem conhecida, não existe tratamento médico específico, pelo que a única opção terapêutica consiste na ressecção cirúrgica das massas lipomatosas.

Ao nosso dispor temos as técnicas de dermolipectomia e lipoaspiração, ambas apropriadas ao tratamento da DM, pois tratam-se de lipomas não capsulados rodeados de tecido normal.

As principais indicações para cirurgia são: deformidade estética e problemas psicológicos que desta advenham; sintomas funcionais, como compressões da via aérea ou digestiva; e limitações funcionais tais como dificuldades à mobilização.

Nem sempre é possível assegurar uma ressecção completa das lesões, considerando o elevado número de lipomas que habitualmente compõe o quadro, bem como a natureza

altamente infiltrativa destas lesões. Assim a taxa de recorrência não é desprezível, não sendo a eficácia do tratamento a melhor (13). Os melhores resultados geralmente verificam-se quando se associa uma ressecção alargada com abstinência alcoólica pós-operatória (6).

A dermolipectomia é mais eficaz do que a lipoaspiração para remoção de massas de grandes dimensões; para além disso, permite uma identificação mais fácil dos limites de ressecção e melhor visualização das diferentes estruturas, nomeadamente vasos e nervos (figura 9). Uma incisão simples transversa provou ser cosmeticamente mais vantajosa do que múltiplas incisões directas (28). Em lipomas grandes no mento, submandibulares e cervicais anteriores pode ser usada uma incisão em “T” invertido, que permite também remover o excesso de pele (6). Para doentes com lipomas de grandes dimensões uma incisão cruciforme pode ser benéfica para exposição completa e hemostase, facilitando o procedimento (6). Em comparação com incisões longitudinais sobre as massas lipomatosas, a técnica de *facelift* clássico com incisão circum-occipital mostrou ter os mesmos resultados na remoção de lipomas da face e pescoço com grandes vantagens a nível estético (29). Nos doentes com lipomatose mediastínica sintomática deve-se recorrer a uma toracotomia mediana (30).



Figura 9: Intraoperatório de dermolipectomia cervical anterior (31).

A lipoaspiração é um método seguro e fácil para redução dos lipomas (13), mas pode ser difícil nos doentes com um estroma mais fibroso, nomeadamente nos lipomas cervicais posteriores. Além de ser menos invasiva, evitar cicatrizes extensas e ter um período de recuperação mais curto, tem também a vantagem de se poder utilizar em doentes com mau estado geral e de poder ser realizada sob anestesia local (13). O procedimento pode ser facilitado pelo uso de ecografia peri-operatória como guia. Nos segmentos proximais dos membros como a região deltóideia e ombros, pode ser a intervenção de primeira escolha, principalmente para massas pequenas (4).

Em caso de ressecção cirúrgica, deve ser feita a análise histopatológica da peça para confirmar o diagnóstico e distinguir entre lipoma e lipossarcoma. Contudo apenas dois casos (<1%) na literatura médica referem transformação maligna (26).



Figura 10: Vista macroscópica de peça cirúrgica de lipomatose cervical anterior (32).

A principal complicação do tratamento cirúrgico é o hematoma pós-operatório (6), devido à vascularização rica dos lipomas e aos eventuais distúrbios da coagulação característico do alcoolismo que muitos doentes apresentam. Deve ter-se por isso um cuidado especial com a hemostase, e na preparação pré-operatória, incluindo a tipagem sanguínea para precaver a eventual necessidade de transfusão pós-operatória. Medicação pré-operatoriamente com folato e vitamina B12 também é recomendado para prevenir anemia pós-operatória (4). Outras complicações descritas são cicatrizes desfigurantes e, mais raramente, secções nervosas (ex.: nervo mandibular marginal, lesão do plexo braquial), ressecção de glândulas submandibulares, a secção do canal torácico (4), seromas pós-operatórios (29), e necrose do tecido adiposo (6). Nos doentes com “colar de Madelung” a intubação pode ser difícil devido à limitação da mobilidade da cabeça e compressão traqueal. Um broncoscópio pediátrico pode ajudar a guiar a intubação (13).

Para melhorar o sucesso do tratamento da DM têm-se estudado terapias que substituam ou complementem o tratamento cirúrgico, nomeadamente fármacos. Vários relatos têm dado importância acrescida ao uso de agonistas β_2 (salbutamol) como terapêutica alternativa, mas a sua eficácia têm-se mostrado inconsistente (33). O uso de Lecitina, (fosfatidilcolina isoproterenol injectável), um agente lipolítico que estimula os receptores β -adrenérgicos e promove a necrose dos tecidos também foi testado, mas tem tido dificuldades em mostrar a sua eficácia (21,34). Outros tratamentos em estudo são os agonistas do receptor PPAR- α e fibratos (200mg/dia), que também possuem alguma actividade ao nível deste receptor, supressor da expressão/actividade e crescimento do tecido adiposo castanho, que se pensa envolvido na patogénese da doença, como vimos acima.

As medidas higieno-dietéticas têm também um papel decisivo na eficácia do tratamento, sendo recomendados uma dieta hipolipídica e a abstinência alcoólica (35). Um estudo longitudinal verificou que a quantidade de álcool ingerida está directamente relacionada

com o desencadear da patologia (12). Embora tenham um impacto mínimo, não conseguindo parar nem reverter a doença, podem diminuir a taxa de recorrência. Também se devem corrigir todas as anomalias metabólicas relacionadas com a DM.

Para o tratamento de complicações, como a neuropatia, a carbamazepina tem-se mostrado um fármaco eficaz (13). Casos de lipomatose laríngea ou de obstrução grave das vias aéreas podem necessitar de traqueostomia (36). Para a lipomatose da língua, o tratamento recomendado é a glossectomia parcial (18).

A DM está associada a risco acrescido de tumores das vias aéreas superiores, provavelmente pela partilha de factores de risco carcinogénicos, nomeadamente o álcool e o tabaco. Recomenda-se por isso a vigilância periódica para estas patologias.

1.9. Prognóstico

O prognóstico pode ser bom, principalmente se a doença for tratada precocemente, pois a morbilidade está mais associada a complicações do etilismo crónico do que à própria doença (12). A recorrência varia entre 0 e 25% (37), dependendo da remoção incompleta do depósito adiposo e do grau abstinência alcoólica. A malignização é rara, mas estas massas podem originar compressões das vias aéreas e esófago e condicionar o aparecimento de neuropatias. O prognóstico depende principalmente da associação com neuropatia, que de acordo com alguns estudos, pode levar à morte em cerca de 25% dos casos (38). A morte destes doentes ocorre por falência cardíaca súbita, e visto que em todos se observou neuropatia autonómica, estas condições podem estar ligadas (39).

PARTE 2 – ANÁLISE DE UMA CASUÍSTICA DE DOENTE OPERADOS

2.1. Materiais e métodos

Efectuou-se uma revisão dos processos clínicos de 62 doentes (59 homens e 3 mulheres) portadores de DM que foram operados no Serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre Janeiro de 2003 e Outubro de 2014. Tinham idades entre os 34 e os 76 anos, numa média de 54,2 anos (figura 11). Cada registo foi analisado em detalhe. Deu-se particular atenção à demografia, localização dos depósitos de tecido adiposo, patologia associada, tipo de intervenção cirúrgica e morbidade pós-operatória. Esta informação foi processada com recurso ao *software* Excel, Microsoft.

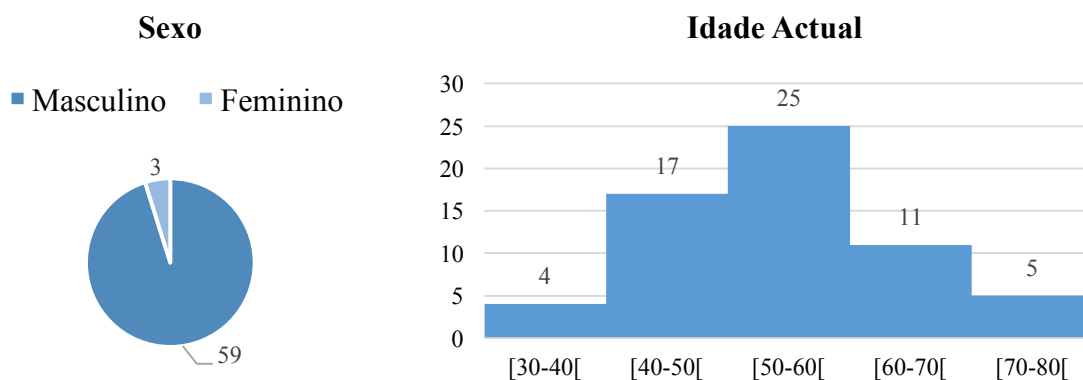


Figura 11: Distribuição por sexo e idades

2.2. Resultados

Havia história de alcoolismo em 91,9% (n=57) dos doentes, estando 17,7% (n=11) destes, abstinentes à data da cirurgia. Referiram hábitos tabágicos 19,3% (n=12) dos casos. Observou-se algum tipo de doença hepática em 11,3% (n=7) dos doentes. Destes, três

apresentavam cirrose hepática, 1 hepatocarcinoma, e 2 esteatose hepática. Ainda, 4,8% (n=3) tinham varizes esofágicas, como complicações da sua doença hepática.

Na altura do internamento, 19,1% (n=12) tinham dislipidémia, 7,9% (n=5) apresentavam aumento da uricemia, contudo nenhum apresentava clínica de artrite gotosa. Havia hipertensão arterial em 17,5% (n=11) dos doentes. Apenas um doente manifestava algum tipo de doença pulmonar obstrutiva, como DPOC. Um dos doentes era VIH positivo, mas não estava medicado com inibidor da protease.

A sintomatologia mais frequente que motivou a ida à consulta foi a deformidade estética e limitações funcionais, sobretudo em termos de movimento e dificuldades com o vestuário, mais marcadas em lipomas volumosos.

De acordo com a classificação de Enzi, 59 doentes enquadravam-se no tipo 1 de DM e 3 doentes no tipo 2, dois dos quais do sexo masculino e uma do sexo feminino.

A região cervical foi intervencionada em maior número de casos (79), tendo sido em 31 casos exclusivamente posteriores e em outros 31 exclusivamente anteriores. Também foram operados lipomas na região torácica (10 casos, dos quais 5 manifestaram-se por ginecomastia), e nas regiões abdominal (13 casos), braquial (7 casos) e dorso (7 casos dos quais 4 interescapulares). As regiões axilar, suprapúbica, lombar e do mento foram operadas em 3 casos cada e a deltóideia e facial em 2 casos. Lipomas nas regiões occipital, supraclavicular, supraesternal e inguinal foram registados em 1 caso (tabela 2 e figura 12 e 13).

Localização	Nº de doentes
Cervical	79
Anterior	31
Posterior	31
Abdominal	13
Braquial	7
Torácica	10
Pré-esternal	5
Mama	5
Dorso	7
Interescapular	4
Mento	3
Axilar	3
Lombar	3
Suprapúbica	3
Facial	2
Ombros	2
Occipital	1
Supraclavicular	1
Supraesternal	1
Inguinal	1
Língua	0
Órbitas	0
Escroto	0

Tabela 2: Frequência por localização.

Localização

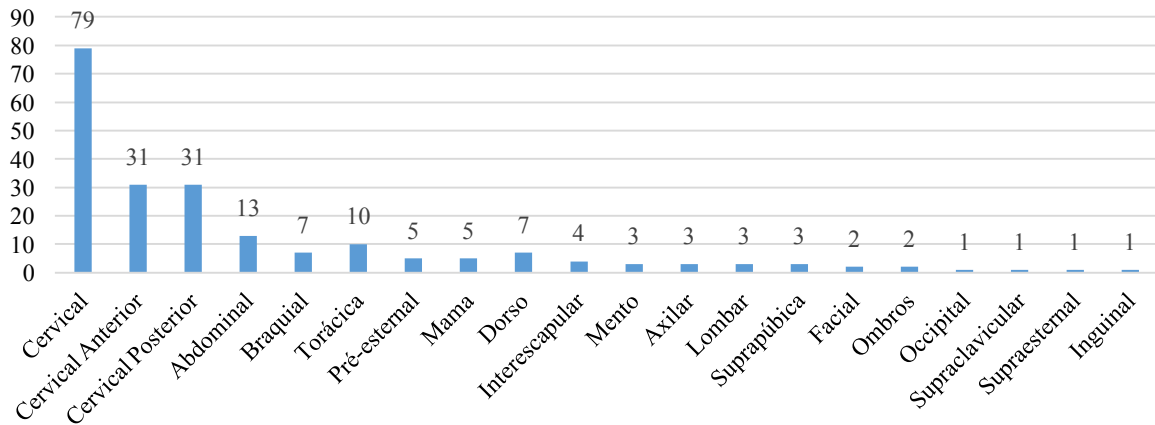


Figura 12: Localizações operadas

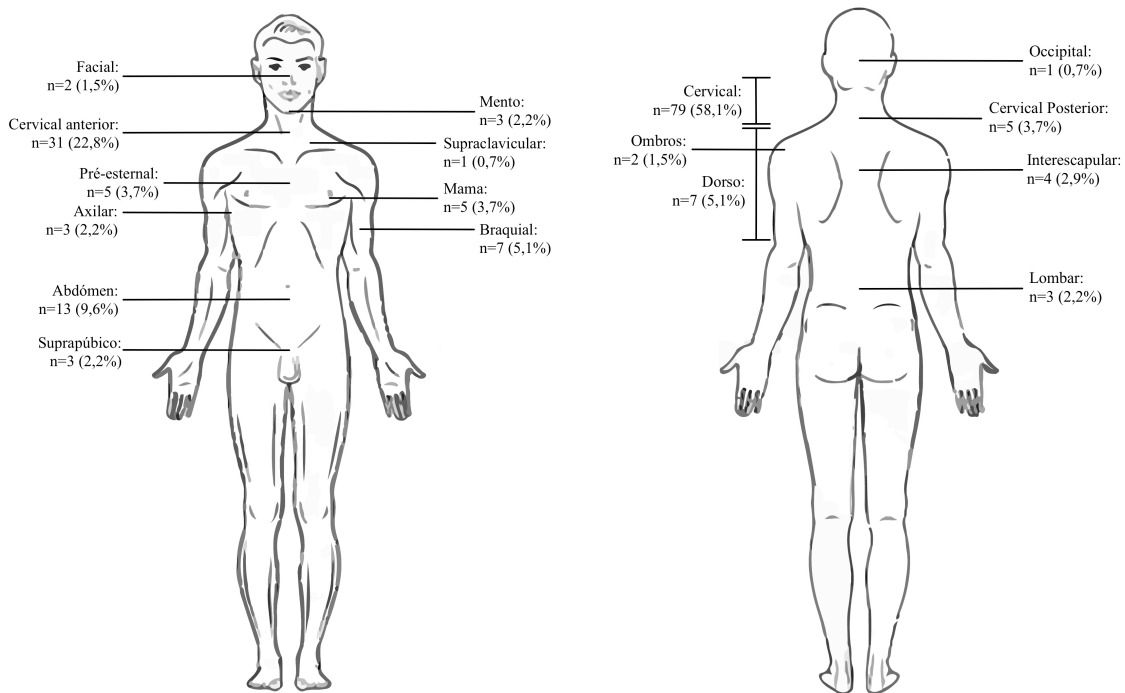


Figura 13: Topografia das localizações operadas e respectiva frequência

Das 132 operações, optou-se pela dermolipectomia em 124 doentes (dos quais 13 na forma de abdominoplastia e 5 na forma de mastectomia) e em 8 casos pela lipoaspiração. Registaram-se complicações pós-operatórias em apenas em 3 casos, dois dos quais por

hematoma (dermolipectomia cervical posterior e dermolipectomia axilar) e 1 caso complicado por deiscência de suturas (dermolipectomia cervical posterior) (tabela 3 e figura 14).

Tipo de cirurgia	Nº de cirurgias
Dermolipectomia	124
Abdominoplastia	13
Mastectomia	5
Lipoaspiração	8
Total	132

Tabela 3: Escolha de cirurgia por tipo.

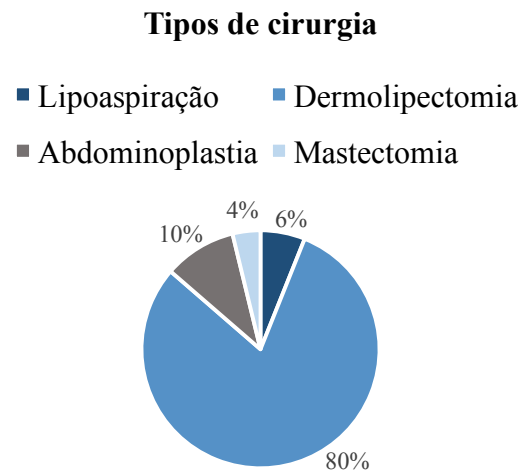


Figura 14: Escolha de cirurgia por tipo.

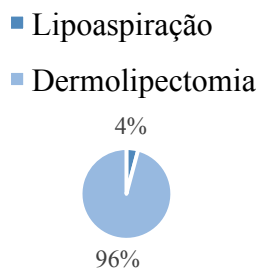
Após ressecção, foram enviadas amostras de todas as massas para estudo histopatológico, não havendo nenhum caso de degeneração maligna.

A taxa de recidiva foi de 18,2% (n=24) nas 132 cirurgias. Correspondendo a maioria (n=17) a cirurgias da região cervical (Tabela 4 e figura 15).

Recidivas	Nº de doentes
Dermolipectomia	23 (total)
Cervical	17
Dorso	5
Braquial	2
Abdominal	1
Torácica	1
Mento	1
Lipoaspiração	1 (total)
Lombar	1

Tabela 4: Recidivas por tipo de cirurgia e localização.

Recidivas por tipo de cirurgia



Recidivas (Dermolipectomia)

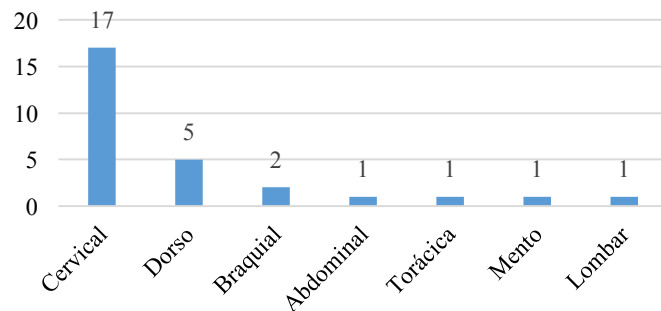


Figura 15: Número de recidivas por tipo de cirurgia; Recidivas de dermolipectomia por localização.

2.3. Discussão

A DM é descrita na literatura como uma doença rara, com pouco mais de 200 casos descritos (3). Estão relatadas poucas séries de doentes e as publicações existentes apenas relatam 1 ou 2 doentes (37). Com uma incidência estimada em 1:25.000 (4), é historicamente considerada uma doença dos países mediterrânicos. Como se observa na série apresentada, trata-se de uma doença típica do sexo masculino (20:1), de meia idade (média = 54,2 anos), com antecedentes de etilismo crónico e excessivo, em 91,9% dos nossos doentes.

Estão descritos vários factores etiológicos para o desenvolvimento da DM, embora a etiologia exacta ainda seja desconhecida. O presente estudo suporta a associação com o álcool, embora não seja um factor necessário à doença, pois há casos apresentados em doentes sem antecedentes de alcoolismo. Tal como está descrito na literatura as provas de função hepática estão frequentemente normais na maior parte nos nossos doentes, tendo em conta os hábitos etílicos. A DM também está associada a doentes com infecção por VIH medicados com inibidores da protease (27), mas neste estudo o único doente com DM e VIH positivo, não estava medicado com inibidores da protease, logo nada se pode concluir acerca desta associação.

Uma minoria de casos hereditários estão relatados, sendo a transmissão autossómica dominante (9). Apenas um caso com antecedentes familiares foi encontrado, no qual a irmã da doente também sofria da doença. É também curioso as manifestações da doença terem surgido aos 2 anos de idade, o que pode ser explicado por um factor etiológico predominantemente genético. Visto que a doença não parece afectar nenhum dos pais, a transmissão não aparenta seguir o padrão autossómico dominante descrito, facto que pode ser explicado por uma penetrância incompleta na manifestação da doença.

As localizações mais afectadas são o pescoço, os ombros, a região dorsal e os segmentos proximais de ambos os membros, mas os lipomas podem aparecer em outras localizações como a região retroauricular, submandibular, a língua (18), a região mamária, o abdómen, as órbitas (16), ou o escroto (40). Na série apresentada, foram observados lipomas em todas as localizações referidas, com excepção da língua, órbitas e do escroto.

Como referido pela literatura, as principais queixas a motivarem a ida à consulta foram as deformidades estéticas e limitações funcionais. Embora esteja referido que por vezes as queixas iniciais são a disfagia, dispneia ou outros sintomas compressivos, isto nunca foi

observado nos nossos casos. Não se encontrou nenhum registo de casos com sintomas compatíveis com neuropatias periféricas, nem sintomas de compressão de estruturas vizinhas.

Devido à ausência de indicações terapêuticas na literatura, cabe ao cirurgião tomar a decisão de qual o melhor momento para a cirurgia. Esta decisão baseia-se na severidade da doença e na interferência desta no estilo de vida do doente, tratando-se claro de uma decisão subjectiva.

Como base do tratamento, foram aplicadas medidas de educação com vista à abstinência de álcool, em todos os doentes, assim como indicações para uma dieta hipolipídica. Está descrito que estas medidas têm um papel decisivo na eficácia do tratamento, embora por si só, não conduzam a reduções significativas nas massas lipomatosas. Daí a necessidade de recorrer a terapêuticas cirúrgicas.

A cirurgia é actualmente o método mais eficaz para tratamento da DM. A dermolipectomia é o método mais vezes escolhido pelo serviço (90,2% das operações), pois a melhor exposição da cirurgia aberta permite uma ressecção mais perfeita, e um acesso às estruturas vizinhas, vasos e nervos mais adequado, comparativamente à lipoaspiração (6,1% das intervenções). Esta opção, de acordo com a literatura, permite melhores resultados cosméticos, devido à remoção mais extensa das formações lipomatosas. Relativamente às cicatrizes, estas podem ser minimizadas, se tomados os cuidados peri e pós-operatórios adequados. Estes passam por: um bom planeamento das incisões, tendo em conta a localização anatómica e as linhas de tensão cutâneas; evitar a infecção pós-operatória; identificar factores de risco para má cicatrização, como diabetes, obesidade e corticoterapia; retirar as suturas em tempo adequado; manter a ferida cirúrgica seca, limpa, protegida e usar um penso adequado; informar o doente dos cuidados a ter com a ferida cirúrgica após a alta (figuras 15 e 16). A lipoaspiração é um método alternativo, com as vantagens de ser menos traumático e com o qual se podem obter bons resultados, mas com algumas limitações na exposição e no acesso a áreas

delicadas. Aliás, muitas vezes os tecidos adiposos infiltram difusamente planos musculares e vasos, e isto obriga a optar por uma cirurgia aberta, para observação directa do campo cirúrgico. Portanto, apenas foi escolhida esta técnica nos casos de lipomatose muito difusa, na qual a remoção por dermolipectomia seria difícil.



Figura 16: Resultados conseguidos por dermolipectomia cervical em doente com DM de localização cervical. ^a



Figura 17: Resultados conseguidos por abdominoplastia em doente com DM de localização abdominal. ^a

^a Fotografias gentilmente cedidas pelo arquivo fotográfico do serviço de Cirurgia Plástica do CHUC.

O hematoma pós-cirúrgico, principal complicação do tratamento cirúrgico (6), apenas foi observado em 2 casos. Para isto, é importante uma boa gestão da hemóstase, que foi conseguida com electrocoagulação e laqueação de vasos de maiores dimensões. É prática do serviço a manutenção do dreno aspirativo no pós-operatório até que seja recolhida uma drenagem inferior a 30 mL em 24 horas.

Os tratamentos médicos acima mencionados não foram utilizados em nenhum dos doentes devido à sua eficácia duvidosa e resultados aquém do desejado.

De acordo com a literatura, as taxas de recidiva variam entre 0 e 25% (37), o que é concordante ao observado na nossa série, em que houve recidiva dos lipomas em 18,2% das cirurgias. Com o uso de lipoaspiração (8 das 132 cirurgias), obteve-se uma taxa de recidiva de 12,5%, contra 18,5% da dermolipectomia. Com uma amostra estatística tão pequena, não podemos concluir qual a melhor técnica.

2.4. Conclusão

A DM é uma doença rara, mas responsável por deformidades severas, com grande impacto estético e funcional.

Na experiência do Serviço de Cirurgia Plástica do CHUC é uma doença que afecta predominantemente homens, entre a quinta e sexta década de vida, com antecedentes de abuso de álcool.

Como é uma doença de etiologia desconhecida a cirurgia é ainda a única terapêutica eficaz. Em nossa opinião, deve dar-se preferência à dermolipectomia, reservando-se a lipoaspiração para os casos de lipomatose muito difusa. A recidiva é frequente, mesmo nos doentes que cessam o consumo de álcool.

Agradecimentos

Dedico este espaço a todos os que contribuíram, directa ou indirectamente, para a realização deste trabalho. A todos deixo o meu sincero agradecimento.

Ao meu orientador, Professor Doutor António Bernardes, pelo apoio e orientação disponibilizados na realização deste trabalho, conselhos e sugestões. Também por ser uma figura inspiradora desde o primeiro ano de curso, na leccionação das unidades curriculares de Anatomia e incutir nos seus alunos o gosto do saber e fazer Medicina.

À minha orientadora, Dr.^a Sara Castendo Ramos, um obrigado muito especial por ter sido a grande mentora deste trabalho e por toda a simpatia, disponibilidade e dedicação concedidas na orientação deste trabalho. Também pelas recomendações de utilidade inestimável e pela forma sábia como me direccionou a cumprir os meus objectivos.

A todos os membros integrantes do Serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, em especial ao Dr. Jorge Lima, director do serviço, pela simpatia com que fui recebido e por permitirem a realização deste trabalho.

Um reconhecimento especial aos sessenta e dois doentes que participaram neste estudo, assim como aos seus familiares. Este trabalho em última análise a eles se deve e para eles se destina.

Aos meus pais, ao meu irmão José, à minha namorada Patrícia e à minha família e aos meus amigos por toda a ajuda e interesse demonstrado em cada etapa deste trabalho.

1. Akcalar S, Turkbey B, Hazirolan T, Karcaaltincaba M, Ocak I, Aydingoz U, et al. Imaging findings of lipomatosis: A comprehensive review. *Jpn J Radiol.* 2012/10/12 ed. 2013;31(1):1–8.
2. Brodovsky S, Westreich M, Leibowitz A, Schwartz Y. Adiposis Dolorosa (Dercum's Disease): 10-Year Follow-up. *Ann Plast Surg.* 1994;33(6):664–8.
3. Adamo C, Vescio G, Battaglia M, Gallelli G, Musella S. Madelung's disease: case report and discussion of treatment options. *Ann Plast Surg.* 2001/02/24 ed. 2001;46(1):43–5.
4. Enzi G, Busetto L, Sergi G, Coin A, Inelmen EM, Vindigni V, et al. Multiple symmetric lipomatosis: A rare disease and its possible links to brown adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Apr;25(4):347–53.
5. Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, Braun-Falco O. Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 1991. p. 311–4.
6. Zhang WJ, Jiang H, Zhang JL, Zhang YF, Yi J, Liao JC, et al. Surgical treatment of multiple symmetric lipomatosis (Madelung's disease): A single-center experience. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011/07/19 ed. 2011;69(9):2448–51.
7. Vieira MV, Grazziotin RU, Abreu M de, Furtado CD, Silveira MF da, Furtado ÁPA, et al. Lipomatose simétrica múltipla (doença de Madelung): relato de um caso. *Radiol Bras. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem;* 2001 Apr;34(2):119–21.
8. Shetty C, Avinash KR, Auluck A, Mupparapu M. Multiple symmetric lipomatosis (MSL) of neck in a child (Madelung's disease): Report of a rare presentation. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2007/03/03 ed. 2007;36(1):51–4.
9. Hadjiev B, Stefanova P, Shipkov C, Uchikov A, Mojallal A. Madelung Disease. *Ann Plast Surg.* 2010;64(6):807–8.
10. Nisoli E, Regianini L, Briscini L, Bulbarelli A, Busetto L, Coin A, et al. Multiple

- symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. *J Pathol.* 2002/10/11 ed. 2002;198(3):378–87.
11. Coin A, Sergi G, Enzi G, Busetto L, Pigozzo S, Lupoli L, et al. Total and regional body composition and energy expenditure in multiple symmetric lipomatosis. *Clin Nutr.* 2005/05/18 ed. 2005;24(3):367–74.
 12. Shibasaki ÍI, Shibasaki HI, Nakamoto T de S, Baccan FS, Raposo LS. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease) ~~★~~ ~~★~~ Please cite this article as: Ikumi-Shibasaki I, Ikuo-Shibasaki H, Nakamoto TS, Baccan FS, Raposo LS. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:90–1. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014/03/15 ed. 2014;80(1):90–1.
 13. Meningaud JP, Pitak-Arnop P, Bertrand JC. Multiple Symmetric Lipomatosis: Case Report and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007/06/20 ed. 2007;65(7):1365–9.
 14. López Aldeguer J, Portilla J, Massutí B, Caballero M. [Compressive mediastinal syndrome secondary to symmetric multiple lipomatosis]. *Med Clin (Barc).* 1986 Nov 29;87(18):779–80.
 15. Landínez-Cepeda GA, Alarcos-Tamayo E V., Millás-Gómez T, Morais-Pérez D. Lipoma laríngeo asociado a enfermedad de Madelung: a propósito de un caso. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2011/03/23 ed. 2012;63(4):311–3.
 16. Subash M, Aziz A, O'Doherty M, Olver JM. Lipomatosis of the orbits: possibly a form of Madelung's disease. *Eye.* 2012/04/14 ed. 2012;26(6):894–5.
 17. Esteban Júlvez L, Perelló Aragonés S, Aguilar Bargalló X. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño y lipomatosis simétrica múltiple. *Arch Bronconeumol.* 2012/09/15 ed. 2013;49(2):86–7.

18. Vasileiadis I, Mastorakis G, Ieromonachou P, Logothetis I. Symmetrical lipomatosis of the tongue - A rare cause of macroglossia: Diagnosis, surgical treatment, and literature review. *Laryngoscope*. 2013/01/05 ed. 2013;123(2):422–5.
19. Ballestri S, Lonardo A, Carulli L, Ricchi M, Bertozzi L, De Santis G, et al. The neck-liver axis. Madelung disease as further evidence for an impact of body fat distribution on hepatic histology [13]. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):361–2.
20. Wu Y, Qiao J, Fang H. Syndrome in question. *An Bras Dermatol*. 2014/06/18 ed. 2014;89(5):843–4.
21. Ardeleanu V, Chicos S, Georgescu C, Tutunaru D. Multiple benign symmetric lipomatosis -- a differential diagnosis of obesity. *Chir*. 2013/08/21 ed. 2013;108(4):580–3.
22. Mimica M, Pravdic D, Nakas-Icindic E, Karin M, Babic E, Tomic M, et al. Multiple symmetric lipomatosis: a diagnostic dilemma. *Case Rep Med*. 2013/08/29 ed. 2013;2013:836903.
23. Filgueiras Fde M, Stolarczuk Dde A, Gripp AC, Succi IC. Benign symmetrical lipomatosis and pellagra associated with alcoholism. *An Bras Dermatol*. 2012/01/28 ed. 2011;86(6):1189–92.
24. Borriello M, Lucidi A, Carbone A, Iannone V, Ferrandina G. Malignant transformation of Madelung's disease in a patient with a coincidental diagnosis of breast cancer: a case report. *Diagn Pathol*. 2012/09/04 ed. 2012;7(1):116.
25. Zancanaro C, Sbarbati A, Morrioni M, Carraro R, Cigolini M, Enzi G, et al. Multiple symmetric lipomatosis. Ultrastructural investigation of the tissue and preadipocytes in primary culture. *Lab Invest*. 1990;63:253–8.
26. Agostini T, Perello R, Bani D, Mori A, Quattrini Li A, Russo G Lo. Histomorphometry of dystrophic fat in a patient suffering Madelung's disease. *J Plast Reconstr Aesthetic*

- Surg. 2013/08/06 ed. 2014;67(1):132–4.
27. Williamson K, Reboli AC, Manders SM. Protease inhibitor–induced lipodystrophy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999. p. 635–6.
 28. D.S.Y. W, L.K. L, J.H.P. C, R.W.M. N, G.K.H. L, V.S.H. C. Aesthetic considerations in the cervicofacial management of Madelung syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2003;37(1):34–40.
 29. Hundeshagen G, Hundshagen G, Assadov KF, Podmelle F. Facelift- and circum-occipital incision placement for fat extirpation of the neck in Madelung’s disease - A two-case report. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2013/06/13 ed. 2014;42(2):175–9.
 30. Brackenbury ET, Morgan WE. Surgical management of Launois-Bensaude syndrome. *Thorax*. 1997 Sep;52(9):834–5.
 31. Rosato L, Lazzeri D, Campana M, Vaccaro M, Campa A, Ciappi S, et al. Mesotherapy should not replace the surgical approach in the treatment of benign symmetric lipomatosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2010/09/14 ed. 2011;35(2):278–80.
 32. Mevio E, Sbrocca M, Mullace M, Viglione S, Mevio N. Multiple symmetric lipomatosis: a review of 3 cases. *Case Rep Otolaryngol*. 2012/09/07 ed. 2012;2012:910526.
 33. Leung NW, Gaer J, Beggs D, Kark AE, Holloway B, Peters TJ. Multiple symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome): effect of oral salbutamol. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Nov;27(5):601–6.
 34. Hasegawa T, Matsukura T, Ikeda S. Mesotherapy for benign symmetric lipomatosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(2):153–6.
 35. Almeida FS, Pialarissi PR, Silva SL, Almeida LH, Reis Tde A. Surgical approach in a patient with multiple symmetrical lipomatosis: case report. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012/03/07 ed. 2012;78(1):142.
 36. Lee CH, Kang KT, Ko JY, Chang WH. Laryngeal involvement in Madelung’s disease

- with acute airway compromise. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012/08/16 ed. 2012;28(8):462–3.
37. 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 Plast Surg.* 2013/02/26 ed. 2013;37(2):409–16.
38. Heike Z, Gudrun U-M, Frank RD, Vetter H, Walger P. Multiple Benign Symmetric Lipomatosis—A Differential Diagnosis of Obesity. *Obes Surg.* 2008/01/05 ed. 2008;18(2):240–2.
39. Yeh NC, Yang CY, Chou CW, Yen FC, Lee SY, Tien KJ. Madelung's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012/06/16 ed. 2012;97(9):3012–3.
40. Nikolić ZS, Jeremić J V, Drčić LJ, Rakočević ZB, Tačević ZD, Jeremić K V, et al. Madelung disease: a rare case associated with gynaecomastia and scrotal involvement. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013;47(5):415–8.

ⁱTrabalho elaborado segundo o antigo acordo ortográfico