

LIPOMATOSIS SIMÉTRICA MÚLTIPLE (ENFERMEDAD DE MADELUNG)

Dres. Sergio Nemi, Miguel Maxit

INTRODUCCIÓN

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por múltiples depósitos de tejido adiposo, distribuidos en forma simétrica, ubicados característicamente en el cuello, la nuca, los hombros, el tronco y la parte proximal de los miembros, respetando cara, antebrazos, piernas, manos y pies.

La primera descripción de esta enfermedad fue hecha por Benjamín Brodie en 1846. Posteriormente Otto Madelung (1888), y 10 años después, Launois y Bensaude presentaron dos series de 35 y 30 pacientes respectivamente.

Desde la descripción original de Brodie en 1846, aproximadamente 300 casos fueron reportados en la literatura.

Se le han asignado diferentes nombres a esta enfermedad, que se resumen en la tabla 1.

CASO CLÍNICO

Un paciente de 75 años de edad, con antecedentes de tabaquismo severo desde los 20 a los 45 años, alcoholismo crónico desde los 20 años, hematoma subdural traumático a los 60 años (drenado quirúrgicamente), fue internado en nuestro hospital por un absceso en campo medio pulmonar derecho complicado con empiema pleural.

Al exámen físico se observaron múltiples masas en cuello, tronco, brazos y axilas de consistencia blanda, compatibles con lipomas (fig. 1).

Refería tener estas masas desde hace por lo menos 30 años y nunca le molestaron.

Vivió siempre en el campo hasta tres años antes de la internación, en que se mudó a la ciudad.

Tenía evidencias clínicas de neuropatía periférica, y hasta el momento nunca presentó síntomas de compresión esofágica o traqueal.

Hace unos años le diagnosticaron un «bocio benigno». Se le realizó una biopsia de la zona del cuello que posteriormente pudimos revisar, que mostró tejido adiposo maduro con tabiques fibrosos.

Durante la internación se realizaron ecografía de partes blandas (de la zona del cuello y de la nuca) y resonancia magnética del cuello y del tórax, observándose imágenes compatibles con infiltración grasa (fig.

Tabla 1. Nombres atribuidos a la enfermedad.

| |
|---------------------------------------|
| Enfermedad de Madelung |
| Enfermedad de Launois-Bensaude |
| Lipomatosis cefalotorácica |
| Lipomatosis cervical benigna familiar |
| Lipomatosis simétrica benigna |
| Lipomatosis simétrica múltiple |
| Lipomatosis simétrica difusa |
| Adenolipomatosis simétrica |
| Lipomatosis simétrica indolente |



Figura 1. En estas fotos se observan los acúmulos lipídicos característicos que presenta nuestro paciente.

2).

Los resultados de los análisis de laboratorio de ese momento se detallan en la tabla 2.

Respecto al cuadro del absceso pulmonar por el que fue internado, la evolución clínica con el tratamiento fue favorable, y pudo ser dado de alta en buen estado luego de 18 días.

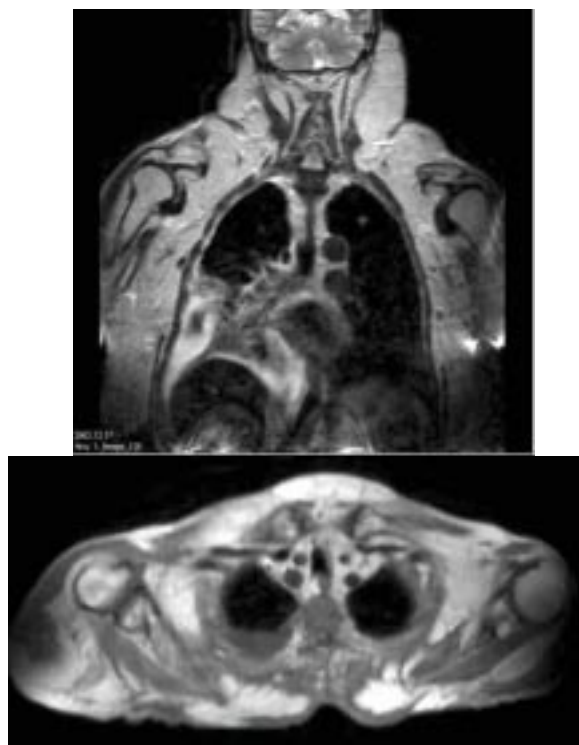


Figura 2. Imágenes de RMI que muestran la infiltración grasa no encapsulada en profundidad, pero sin invasión de los tejidos adyacentes.

Se sospechó que la zona del absceso podría corresponder a una masa pulmonar abscedada. En la RMI de tórax se observaron 2 imágenes compatibles con nódulos pulmonares de 1,5 y 2,5 cm.

Se realizó una broncoscopia que fue normal, y un citológico del esputo que fue negativo para células neoplásicas (se decidió seguimiento).

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

Afecta predominantemente varones en una proporción 15:1. El rango más frecuente de edad de comienzo es entre los 20 y 60 años. La mayor incidencia es en la

Tabla 2. Resultados de laboratorio.

| | |
|-------------------------------------|---|
| Creatinina (mg/dl) | 0,8 |
| Glucemias | normales |
| Sodio (mEq/l) | 132 |
| Potasio (mEq/l) | 3,3 |
| Hematocrito (%) | 33,8 |
| VCM | 111 ul |
| Plaquetas (mm ³) | 643.000 |
| Glóbulos blancos (mm ³) | 16.000 (S 84% / L 13% / M 3%) |
| Eritrosedimentación | (a los 3 meses: 5.700) |
| LDH | >150 mm en la 1º hora (a los 3 meses: 22) |
| Tiempo de protromb. | 237 UI/l (V.R.:240-480 UI/l) |
| Colesterol total (mg/dl) | 13,2 seg. (85%) |
| LDL (mg/dl) | 118 |
| HDL (mg/dl) | 76 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 25 |
| | 83 |

zona del mar Mediterráneo (en Italia se da en hasta uno de 25.000 varones).

Si bien hay descritos casos familiares con herencia para algunos autosómica dominante y para otros autosómica recesiva, la mayoría son esporádicos.

Hay dos subtipos descritos. El tipo 1 se da en varones con índice de masa corporal (IMC) normal o bajo. Se observan masas circunscriptas de tejido grasa con atrofia progresiva del tejido grasa no involucrado.

El tipo 2 se debe diferenciar de la obesidad simple, ya que la infiltración grasa es más difusa, se da en ambos sexos, y el IMC generalmente es alto. Ambos tipos respetan antebrazos y piernas.

Hay un periodo de aproximadamente 1-2 años de crecimiento rápido de las masas lipomatosas, seguido por años de lenta progresión. Luego de traumatismos o cirugías pueden inducirse nuevos crecimientos rápidos.

Las localizaciones más frecuentes se ilustran en la figura 3.

Cuando las masas alcanzan tamaños importantes pueden limitar la movilidad de miembros superiores y del cuello.

La disnea y la disfagia que se observa en algunos pacientes puede ser por compresión de la grasa adyacente, pero también por un carcinoma de vía aérea superior, por lo que siempre se deben descartar si aparecen estos síntomas.

También se pueden producir síndromes de compresión mediastinal.

Hay un solo caso descrito de degeneración maligna a liposarcoma mixoide.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, especialmente en los casos típicos, apoyado por imágenes obtenidas por ecografía, tomografía o resonancia.

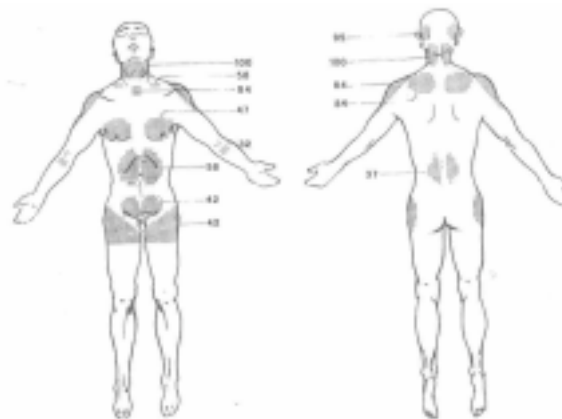


Figura 3. Esquema con las localizaciones de acúmulos lipídicos en la enfermedad de Madelung, según una serie publicada de 19 pacientes¹ (los números indican porcentajes).

Tabla 3. Asociaciones propuestas.

Alcoholismo crónico
 Neuropatía periférica
 Anemia con VCM elevado*
 Alteraciones hepáticas*
 Hiperuricemia*
 Dislipemia
 Diabetes mellitus
 Hipotiroidismo
 Acidosis tubular renal
 Carcinoma de vías aéreas superiores
 Otros carcinomas (pulmón, lengua, Kaposi, entre otras)

* Alteraciones que se adjudican al alcoholismo.

ASOCIACIONES

Existe una asociación casi absoluta con el alcoholismo crónico. Se han propuesto otras asociaciones (tabla 3), aunque muchas se pueden adjudicar al hábito alcohólico, como la anemia macrocítica y las alteraciones del hepatograma, y otras no son constantes en las diferentes series publicadas.

Existe un aumento en los niveles de HDL colesterol y disminución de los de LDL en algunos pacientes, con un marcado incremento de la actividad de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo.

Hay acuerdo en que la neuropatía periférica de tipo desmielinizante que se observa en el 80-90% de los pacientes (en orden de frecuencia es sensitiva, autonómica y motora), no es debida al alcoholismo (probablemente sea un factor contribuyente) sino parte integral de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de la enfermedad aún no ha sido determinada, aunque existen varias hipótesis.

Se describió una alteración en la lipólisis mediada por estímulos adrenérgicos en las zonas de acumulación lipomatosa y no en el tejido adiposo normal de los pacientes, lo que llevó a intentos de tratamiento con agonistas beta-2 que resultaron infructuosos. Según esta hipótesis se trataría de un defecto en la movilización de triglicéridos limitado a las zonas afectadas.

Algunos autores sugieren que se trata de un tipo particular de neoplasia, cuyo origen serían los adipocitos de la grasa parda. Otra hipótesis sugiere que la acumulación de triglicéridos se da en áreas de residuos embrionarios de tejido adiposo pardo.

Los adipocitos de las zonas de las lipomatosis son de características normales pero de menor tamaño, lo que sugiere hiperplasia celular.

Se ha sugerido que una disfunción mitocondrial sea la causante del cuadro, al menos en un subgrupo de pacientes con LSM. A favor de esta teoría, algunos pacientes con el «Síndrome MERRF» (*myoclonic epilepsy and ragged-red fibers*), cuyo origen es una disfunción mitocondrial, tienen lipomatosis similares a las de la LSM. Por otra parte en pacientes con LSM, se observa

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales.

Patología tiroidea (bocio, carcinomas, y otros)
 Quistes cervicales
 Tumores benignos y malignos (hemangiomas, lipomixangiomas, etc)
 Cuello de búfalo (enfermedad de Cushing, inhibidores de la proteasa)
 Enfermedades linfoproliferativas, metástasis linfáticas
 Algunas formas de distrofia muscular
 Enfermedad de Von Recklinghausen
 Lipomatosis familiar múltiple
 Lipomatosis dolorosa (Síndrome de Dercum)
 Neurolipomatosis de Alsberg
 Lipomatosis nodular de Krabbe y Bartels
 Lipomatosis de Touraine y Renault
 Lipoma múltiples secundarios a lesiones intracraneales (Síndrome de Fröhlich)
 Pseudolipomatosis de Verneuil y Potain

ron fibras musculares rojas desorganizadas (*ragged-red fibers*), alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial, y múltiples deleciones y mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Algunos de los diagnósticos diferenciales propuestos (que se plantean fundamentalmente al comienzo del cuadro) se describen en la tabla 4, aunque en los casos típicos como el de nuestro paciente, se podría afirmar que no existen diagnósticos alternativos.

TRATAMIENTO

Se recomienda la abstinencia alcohólica y bajar de peso, aunque esto no revierte ni detiene la progresión de la enfermedad una vez establecida.

En el tiempo se fueron ensayando diferentes tratamientos, pero el único que demostró ser efectivo es la resección quirúrgica o por liposucción. Se reserva para los casos en los que hay compromiso funcional o por razones estéticas, debido a que son masas no encapsuladas cuya escisión completa es muy difícil, y frecuentemente recidivan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enzi G. Multiple symmetrical lipomatosis: An updated clinical report. *Medicine* 1984;63(1):56-64.
2. Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, et al. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. Report of ten cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(4):663-74.
3. Adamo C, Vescio G, Bataglia M, et al. Madelung's disease: Case report and discussion of treatment options. *Ann Plast Surg* 2001;46:43-45.
4. Abenavoli FM, Corelli R, D'Erme G. Madelung's disease: which surgical treatment? *Br J Plast Surg* 2002;55(6):536-7.
5. Brackenbury ET, Morgan WE. Surgical management of Launois-Bensaude syndrome. *Thorax* 1997;52(9):834-5.
6. Ujjal M, Nemeth ZS, Reichwein A, Szabo GY. Long-term results following surgical treatment of benign symmetric lipomatosis (BSL). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(6):479-83.
7. Faga A, Valdatta LA, Thione A, Buoro M. Ultrasound assisted liposuction for the palliative treatment of Madelung's disease: a case report. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25(3):181-3.
8. Carlin MC, Ratz JL. Multiple symmetric lipomatosis: treatment

Enfermedad de Madelung. Nemi, Maxit.

- with liposuction. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(2 Pt 1):359-62.
9. Martinez-Escribano JA, Gonzalez R, Quecedo E, Febrer I. Efficacy of lipectomy and liposuction in the treatment of multiple symmetric lipomatosis. *Int J Dermatol* 1999;38(7):551-4.
 10. Fischer M, Wohlrab J, Taube KM, Marsch WC. Intralesional injection of enoxaparin in benign symmetrical lipomatosis: an alternative to surgery? *Br J Dermatol* 2001;144(3):629-30.
 11. Bojanic P, Simovic I. Launois-Bensaude syndrome (Madelung's disease). *Dermatol Online J* 2001;7(2):9.
 12. Urso R, Gentile M. Are 'buffalo hump' syndrome, Madelung's disease and multiple symmetrical lipomatosis variants of the same dysmetabolism? *AIDS* 2001;15(2):290-1.
 13. Guastella C, Borsi C, Gibelli S, Della Berta LG. Madelung's lipomatosis associated with head and neck malignant neoplasia: a study of 2 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(2):191-2.
 14. Chan ES, Ahuja AT, King AD, Lau WY. Head and neck cancers associated with Madelung's disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6(4):395-7.
 15. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Brit J Plast Surg* 1983;36:187-9.
 16. Gabriel YA, Chew DK, Wedderburn RV. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). *Surgery* 2001;129(1):117-8.
 17. Saiz Hervas E, Martin Llorens M, Lopez Alvarez J. Peripheral neuropathy as the first manifestation of Madelung's disease. *Br J Dermatol* 2000;143(3):684-6.
 18. Chalk CH, Mills KR, Jacobs JM, Donaghy M. Familial multiple symmetric lipomatosis with peripheral neuropathy. *Neurology* 1990;40(8):1246-50.
 19. Iglesias L, Perez-Llantada E, Saro G, Pino M, Hernandez JL. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *Eur J Intern Med* 2000;11(3):171-173.
 20. Nielsen S, Levine J, Clay R, Jensen MD. Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2717-20.
 21. Grosshans EM, Le Coz CJ. Alcohol intake, lipid metabolism, and the skin. *Clin Dermatol* 1999;17(4):413-6.
 22. Vargas-Diez E, Dauden E, Jones-Caballero M, Garcia-Diez A. Madelung's disease involving the tongue. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(3):511-3.
 23. Ahuja AT, King AD, Chan ES, Kew J, Lam WW, Sun PM, King W, Metreweli C. Madelung disease: distribution of cervical fat and preoperative findings at sonography, MR, and CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(4):707-10.
 24. Soler R, Requejo I, Font-an FJ, Lopez-Suso ME. MR of laryngeal and scrotal involvement in multiple symmetrical lipomatosis. *Eur Radiol* 1997;7(6):946-8.
 25. Smith PD, Stadelmann WK, Wassermann RJ, Kearney RE. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *Ann Plast Surg* 1998;41(6):671-3.
 26. Morinaka S, Sato T, Miyoshi H, Iwashita K. A case of multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). *Auris Nasus Larynx* 1999;26(3):349-53.
 27. Bojanic P, Simovic I. Launois-Bensaude syndrome (Madelung's disease). *Dermatol Online J* 2001;7(2):9.
 28. Feliciani C, Amerio P. Images in clinical medicine. Madelung's disease: inherited from an ancient Mediterranean population? *N Engl J Med* 1999;340(19):1481.
 29. Gamez J, Playan A, Andreu AL, Bruno C, Navarro C, Cervera C, Arbos MA, Schwartz S, Enriquez JA, Montoya J. Familial multiple symmetric lipomatosis associated with the A8344G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* 1998;51(1):258-60.
 30. Klopstock T, Naumann M, Schalke B, Bischof F, Seibel P, Kottlors M, Eckert P, Reiners K, Toyka KV, Reichmann H. Multiple symmetric lipomatosis: abnormalities in complex IV and multiple deletions in mitochondrial DNA. *Neurology* 1994;44(5):862-6.
 31. Campos Y, Martin MA, Navarro C, Gordo P, Arenas J. Single large-scale mitochondrial DNA deletion in a patient with mitochondrial myopathy associated with multiple symmetric lipomatosis. *Neurology* 1996;47(4):1012-4.
 32. Castro-Gago M, Alonso A, Pintos-Martinez E, Novo-Rodriguez MI, Blanco-Barca MO, Campos Y, Arenas J, Eiris-Punal J. Multiple symmetric lipomatosis associated to polyneuropathy, atrophy of the cerebellum and mitochondrial cytopathy. *Rev Neurol* 2003;36(11):1026-9.



Foto Andrea Bonorino