

Doença de Madelung: relato de casos e revisão da literatura

Madelung's disease: cases' report and review of literature

*José Antonio Pinto¹, Henrique C. F. Pinto²,
Roberto D. P. Ferreira³, Rubens H. da Silva³,
Eloísa P. do Prado³, Delmer J. P. Perfeito³*

Palavras-chave: doença de Madelung, lipomatose,
etilismo, deformidade estética, cirurgia.
Key words: Madelung's disease, lippomatosis,
alcohol abuse, cosmetic deformities, surgery.

Resumo / Summary

A doença de Madelung caracteriza-se pelo acúmulo simétrico de massas de tecido lipomatoso, não-encapsulado, na região cervical e tronco superior (tipo I; mais comum) ou de forma difusa, como uma simples obesidade (tipo II). Constitui uma entidade benigna rara, de etiologia desconhecida, porém com uma clara associação com o abuso de álcool. É mais freqüente em homens de meia idade e descendentes de italianos. Os autores apresentam 3 casos de Lipomatose Simétrica Múltipla, classificados como tipo I, que referiam deformidade estética e diminuição da mobilidade cervical, sem queixas de compressão do trato aerodigestivo. Os pacientes foram tratados cirurgicamente, com bom resultado estético e sem complicações perioperatórias, comprovando a eficácia da abordagem cirúrgica. Também fazem uma revisão da literatura.

Madelung's disease is characterized by symmetric deposition of non-encapsulated lipomas in the neck and upper shoulder (type I) or by diffuse distribution, such as simple obesity (type II). This is a benign and rare condition of unknown etiology, despite the clear association with alcohol abuse. It is more common among male Italian descendents. The authors report three cases of type I Madelung's disease, with cosmetic deformities, decrease of neck mobility and no aerodigestive tract complaints. The patients were treated by surgical excision, with good cosmetic results and without early complications, showing how the surgery is an effective treatment. We also conducted a literature review.

mon among male Italian descendents. The authors report three cases of type I Madelung's disease, with cosmetic deformities, decrease of neck mobility and no aerodigestive tract complaints. The patients were treated by surgical excision, with good cosmetic results and without early complications, showing how the surgery is an effective treatment. We also conducted a literature review.

¹ Diretor do Núcleo de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de São Paulo.

² Médico Assistente do Núcleo de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de São Paulo.

³ Médicos Residentes do Núcleo de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de São Paulo.

Trabalho realizado no Núcleo de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de São Paulo.

Endereço para correspondência: José Antonio Pinto – Alameda dos Nhambiquaras, 159 Moema 04090-010 São Paulo SP

Tel/Fax (0xx11) 5573-1970 – E-mail: japorl@cepa.com.br

Artigo recebido em 10 de abril de 2002. Artigo aceito em 04 de julho de 2002.

INTRODUÇÃO

A Doença de Madelung, também conhecida como Lipomatose Simétrica Múltipla (LSM), Lipomatose Simétrica Benigna ou Adenolipomatose de Lanouis-Bernard constitui uma entidade benigna rara, de etiologia desconhecida, caracterizada clinicamente pela deposição de múltiplas massas de tecido adiposo não encapsulado, localizadas na região cervical e tronco superior, distribuídas de forma simétrica^{1,2}.

Foi relatada inicialmente por Benjamin Brodie (1846), o qual descreveu um paciente que apresentava acúmulos de tecido adiposo nas regiões submentoniana, retroauricular e nugal, de forma simétrica e anular. Em 1888, Otto W. Madelung, em um estudo envolvendo 33 pacientes, relatou a clássica distribuição cervical em “colar de cavalo” (*horse collar*) dos lipomas³⁻⁵. Em 1898, numa extensa revisão de uma série de 65 pacientes, Launois e Bensaude terminaram a descrição da síndrome, caracterizando-a como distinta e por vezes disseminada, tendo como principal característica a formação de acúmulos de gordura difusos e simétricos na região cervical^{6,7,8}.

Existem apenas cerca de 200 casos relatados na literatura. É mais freqüente em homens adultos, com hábito etilista e nos países do Mediterrâneo, com possível herança autossômica dominante. É rara em mulheres e em não etilistas^{7,9,10}.

Associa-se com freqüência a alterações sistêmicas como hepatopatia, intolerância a glicose, diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia, hipotireoidismo, anemia macrocítica, polineuropatia, acidose tubular aguda e tumores malignos das vias aéreas superiores^{7,9}. A excisão cirúrgica constitui a única forma comprovadamente eficaz de tratamento, sendo freqüente as recorrências³.

No presente estudo, os autores descrevem 3 casos da Doença de Madelung e fazem uma revisão da literatura com ênfase na epidemiologia, etiopatogenia, quadro clínico, tratamento e prognóstico da doença.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Três pacientes do sexo masculino, de cor branca, respectivamente com 45, 48 e 55 anos, residentes no Estado de São Paulo, foram tratados no Núcleo de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de São Paulo no período de 1987 a 1997, apresentando acúmulos simétricos de tecido gorduroso na região cervical e torácica.

Referiam início deste acúmulo já na idade adulta, crescendo lentamente através dos anos. Um dos pacientes, etilista crônico, relatava crescimento mais rápido da massa cervical nos últimos 6 meses da primeira consulta. Outro paciente era diabético compensado. Dois pacientes eram tabagistas crônicos. No mais, os exames clínicos e laboratoriais eram normais.

A queixa principal dos pacientes era de deformidade estética, queixando-se de dificuldade na movimentação do pescoço e no uso de vestimentas que se tornavam apertadas. Nenhum deles referiu disfonia, dispnéia, estridor ou disfagia.

Apresentavam ao exame físico LSM do tipo I, com lipomas na região cervical (colar de cavalo), deltóidea, torácica e no dorso. (Figuras 1, 2 e 3)



Figuras 1, 2, 3. Paciente portador de LSM tipo I com acúmulos lipomatosos simétricos em região cervical, dorso, região deltóidea e região torácica superior.

Todos foram submetidos à excisão cirúrgica da lipomatose cervical, sob anestesia geral, através de incisão em colar no pescoço, com dissecação cuidadosa de massa lipomatosa difusa, irregular e não encapsulada. Um dos pacientes foi submetido também a exérese de massa lipomatosa na região nugal. Os pacientes evoluíram bem e não observamos recidiva em acompanhamento até seis meses. (Figuras 4, 5 e 6)

DISCUSSÃO

A Doença de Madelung caracteriza-se fundamentalmente pela formação de acúmulos de tecido adiposo difusos e simétricos na região cervical, podendo também acometer ombros, dorso e membros superiores. Eventualmente surge em porções mais caudais do corpo, como axila, região inguinal e face interna da coxa. Via de regra, a face, mãos e pés não se encontram acometidos⁵. O curso clínico da doença é variável. Usualmente envolve um período inicial de crescimento rápido por meses ou até anos seguido por um longo período de estabilização ou progressão lenta da doença⁶.

Afeta predominantemente homens brancos (15H:1M), com maior incidência entre os povos do Mediterrâneo, sendo que 1 em cada 25.000 italianos desenvolve a doença. Os depósitos de gordura aparecem depois dos 20 anos de idade, mais comumente entre os 30 e 60 anos. Cerca de 60 a 90% dos pacientes tem história pregressa de etilismo moderado a pesado^{5,6,7,10}. Somente um dos nossos três pacientes era etilista crônico. Acredita-se que os efeitos da lipogênese, antilipólise e diminuição da oxidação lipídica do álcool desempenham um importante papel no desenvolvimento da hiperplasia dos adipócitos em indivíduos suscetíveis⁶.

Izu et al. relatam um caso de associação entre LSM e rinofima (hipertrofia benigna e progressiva do nariz envolvendo tecido conectivo, glândulas sebáceas, vasos sanguíneos e tecido adiposo), doença esta que também mostra uma íntima associação com o abuso do álcool¹.

Enzi classificou a LSM em 2 tipos: no tipo I, os depósitos de gordura são circunscritos, formando massas não-encapsuladas distribuídas simetricamente na porção superior do corpo. Formam-se lipomas nas regiões cervical (colar de cavalo – *horse collar*), deltóidea (aparência pseudo-atlética) e no dorso, dando a falsa impressão que o paciente apresenta cifose de coluna vertebral^{5,11,12} (*humpback*).

Os depósitos de gordura crescem lentamente durante anos, sendo que os pacientes procuram auxílio médico principalmente devido à deformidade estética. Em casos avançados pode ocorrer compressão do trato aerodigestivo, ocasionando dispnéia, estridor e disfagia, que são as complicações mais graves da doença⁵. Os depósitos lipomatosos podem infiltrar o mediastino e comprimir a traquéia e a veia cava e, em alguns casos, pode acometer as pregas vocais e o nervo laríngeo recorrente levando a disфонia^{5,11,12}. Observa-se comumente uma atrofia do tecido



Figura 4. Aspecto pós-operatório imediato. Observar a significativa melhora estética.



Figura 5. Massa lipomatosa irregular cervical não-encapsulada, medindo no seu maior eixo 12 cm e pesando cerca de 900 gramas.

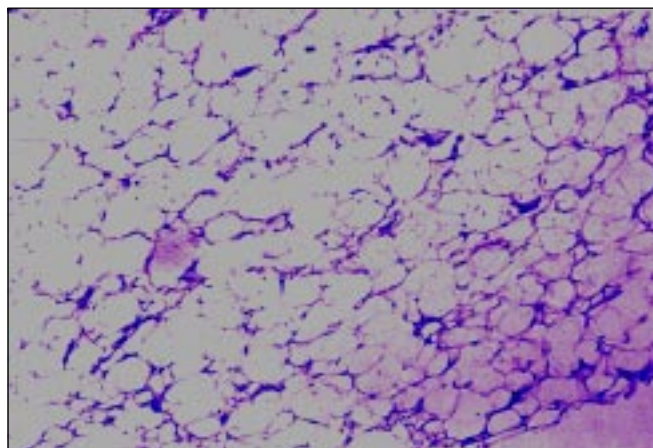


Figura 6. Estudo histopatológico da massa cervical lipomatosa demonstra tecido adiposo bem diferenciado, compatível com Lipoma.

adiposo não-lipomatoso, de tal forma que o índice de massa corporal (IMC) encontra-se diminuído⁵. Os 3 casos relatados neste estudo foram classificados como do tipo I.

No tipo II, a distribuição dos lipomas é mais difusa, sendo que muitas vezes o paciente apresenta aspecto de simples obesidade. Além da porção superior do corpo, as regiões inguinal e abdominal são freqüentemente envolvidas, não havendo acometimento do mediastino ou compressão do trato aerodigestivo. O IMC encontra-se aumentado^{5,6,11,12}.

Carlsen et al. sugeriram a existência de uma terceira variante da doença, que representaria a sua forma congênita, localizando-se predominantemente ao redor do tronco⁶.

Segundo Enzi, os locais de maior freqüência de aparecimento dos lipomas na LSM são: regiões cervical anterior e posterior (100% dos casos), retroauricular (95%), região deltóidea (84%), tronco (60%), região abdominal (58%), inguinal (42%) e parte superior de membros inferiores (42%)⁹.

Existem casos descritos na literatura de infiltração gordurosa da língua, como foi relatado por Vargas Diez et al., os quais descreveram um caso de Doença de Madelung que evoluiu com aumento simétrico e gradual da língua (macroglossia), acarretando dificuldades de deglutição e da fala¹⁰.

O envolvimento laríngeo foi primeiramente descrito na literatura francesa – um caso de lipomatose envolvendo as pregas ventriculares e a comissura posterior. Moretti e Miller, em 1973, descreveram um caso de Doença de Madelung associado a um edema moderado da mucosa laríngea, especialmente em epiglote e supraglote, com pregas ventriculares intumescidas e de aspecto amarelado, com significativa redução do lúmen laríngeo².

Outras alterações e condições patológicas têm sido descritas associadas à Doença de Madelung, como transtornos hematológicos (em especial a anemia macrocítica), hepáticos, endócrinos, renais, do metabolismo e neuropatia periférica. Acredita-se, entretanto, que tais condições devam-se ao uso abusivo do álcool e nicotina. Da mesma forma, podem ser encontradas, subjacentes a Doença de Madelung, os carcinomas de hipofaringe, língua e o carcinoma broncogênico de pequenas células (*oat cell*) metastático^{5,13}. Dos 3 pacientes tratados em nosso serviço, dois deles tinham hábito tabagista crônico, sendo que um deles era diabético compensado. Ao exame clínico e laboratorial, não apresentavam nenhuma outra condição patológica.

A neuropatia periférica, devido a sua elevada prevalência e morbidade, constitui um achado clínico importante nesses pacientes. Pode ser sensitiva, motora ou mista. Manifestações autonômicas podem estar presentes, acometendo preferencialmente os membros inferiores. Os achados mais comuns incluem diminuição da sensibilidade vibratória (75%), diminuição da força muscular (66%), diminuição dos reflexos osteotendinosos (66%), atrofia

musculares (59%) e hipoestésias (40%). Dentre as alterações neurovegetativas, destaca-se a sudorese excessiva, taquicardia em repouso, alterações gustatórias e impotência sexual que, quando presentes, constituem marcadores de mau prognóstico, podendo-se associar a morte súbita^{5,9}.

O diagnóstico é usualmente estabelecido pela história clínica e exame físico. Entretanto, exames complementares devem ser realizados para afastar outras patologias como angioliomas, neurofibromas, lipomatose difusa do tronco ou dos membros e, principalmente, o lipossarcoma¹⁴. Os exames de imagem solicitados são a tomografia computadorizada e/ou a ressonância nuclear magnética, sendo os achados mais comuns, a lipomatose nos locais característicos, calcificação ou ossificação dentro dos lipomas, deformidade ou estreitamento da traquéia, estase venosa em parede torácica e ausência de massas abdominais, retroperitoneais ou pericárdicas⁵.

A biópsia é fundamental para se excluir eventuais malignidades. Existe apenas um caso descrito de degeneração maligna da doença para lipossarcoma mixóide^{5,10}. Hojaj et al. relataram um caso de Doença de Madelung associada a carcinoma epidermóide do seio piriforme, no qual o paciente, tabagista e etilista inveterado há 35 anos, apresentava uma massa tumoral cervical há pelo menos 10 anos e disfonia há dois meses. Ao exame laringoscópico, evidenciou-se uma lesão úlcero-infiltrativa em seio piriforme direito com paresia de prega vocal ipsilateral, confirmado pela biópsia como sendo de grau I, comprovando o freqüente sincronismo da Doença de Madelung com tumores do trato aerodigestivo superior⁸.

O diagnóstico diferencial deve incluir os lipomas (neoplasia mesenquimal mais freqüente, geralmente localizada e em pequeno número), angioliomas, neurofibromas, hiperbenomas e o hiperaldosteronismo. Suspeita-se desta última condição clínica no período inicial da doença, quando somente a deformidade em “dorso de búfalo” pode estar presente^{5,6}. Leffell et al. ressaltam ainda a importância em diferenciar a LSM da Lipomatose Familiar Múltipla (LFM). A LFM aparece mais comumente na terceira década de vida, envolvendo predominantemente os antebraços e coxas; de caráter hereditário, sem relação com o alcoolismo e, apesar de afetar preferencialmente homens (2H:1M), existem casos familiares descritos em que todos os membros do sexo feminino foram afetados¹⁵.

Uma outra entidade que faz parte do diagnóstico diferencial com LSM é a Lipomatose dolorosa Decrum, caracterizada pelo quadro algíco que acarreta e pela preferência pelo sexo feminino, particularmente durante a menopausa¹³.

A etiopatogenia da LSM permanece obscura. Análises bioquímicas e estudos anatomopatológicos revelam, entretanto, alguns aspectos interessantes. A proliferação do tecido lipomatoso deve-se tanto a diferenciação dos adipócitos pré-existentes quanto pela

replicação celular neoplásica. Este distúrbio estaria relacionado a um defeito na lipólise adrenérgica, fato este atribuído à disfunção do AMP cíclico dos adipócitos, fazendo com que estas células tornem-se autônomas, expandindo-se de maneira desordenada. Os neoadipócitos são menores que as células adiposas não envolvidas no processo e são estruturalmente idênticas às células normais da gordura marrom^{5,8}.

Uma outra teoria refere-se a localização dos lipomas que corresponde aos locais de depósito da gordura marrom fetal⁸. A persistência e hiperplasia deste tecido após a infância levaria ao desenvolvimento da doença, fato este relacionado a uma denervação simpática funcional do tecido adiposo, levando a um acúmulo de triglicérides no interior dos adipócitos marrons e conseqüente hiperplasia⁵. Notou-se também degenerações axonais, relacionadas ou não ao álcool e alterações no DNA mitocondrial, observadas nas células tumorais, apontadas como provável causa da doença⁸.

Existe um caso de LSM descrito na literatura de um paciente não-etilista e não-diabético, sem outras alterações sistêmicas e sem história familiar da doença, portador de dermatite actínica crônica, em uso de altas doses de corticosteróides (acima de 40mg/dia), mostrando um outro possível componente etiopatogênico¹¹.

Histologicamente, as células do tecido lipomatoso são indistinguíveis das células da gordura normal, apesar dos estudos ultraestruturais terem mostrado que os adipócitos na LSM são menores e multivacuolados. Além disso, existem relatos da existência de septos de tecido fibroso que se estendem dos acúmulos lipomatosos em direção a estruturas cicunvizinhas, sendo responsáveis pela reconhecida dificuldade de dissecação cirúrgica das massas lipomatosas. A análise bioquímica revelou uma elevada concentração de triglicérides nos adipócitos dos depósitos lipomatosos, quando comparados com as células do tecido adiposo normal num mesmo paciente com a Doença de Madelung^{2,6,10}.

O tratamento apresenta três modalidades: clínico, cirúrgico e lipossucção. No clínico se usam agonistas β_2 -adrenérgicos (Albuterol) para aumentar a lipólise e reduzir a taxa de acúmulo gorduroso, com eficácia questionável. Orienta-se também o paciente para abstinência alcoólica, perda de peso e a correção de anormalidades endócrinas e metabólicas associadas, sendo que este tipo de tratamento não reverte ou pára a progressão da doença uma vez já estabelecida^{5,7}.

A excisão cirúrgica dos lipomas é o tratamento padrão para a Doença de Madelung, tendo como indicações absolutas a presença de deformidades cosméticas severas e sinais de compressão do trato aerodigestivo (dispnéia e/ou disfagia). A lipossucção tem a vantagem de apresentar menor mortalidade peri-operatória que a cirurgia convencional. Isto é de suma importância nesses pacientes, pois frequen-

temente são tabagistas e etilistas pesados, além de possuírem neuropatias associadas. A lipossucção tem valor principalmente como terapia complementar, isto é, após a excisão cirúrgica dos depósitos lipomatosos, quando existirem acúmulos residuais de gordura⁵⁻⁷.

Os 3 casos deste estudo foram tratados cirurgicamente através de uma incisão cervical anterior em colar. Em um deles foi realizada uma incisão interescapular posterior combinada para ressecção de massa lipomatosa na região da nuca. Os pacientes evoluíram bem clinicamente, sem complicações no pós-operatório imediato e tardio, com bom resultado estético, não sendo observado recidivas num acompanhamento de até 6 meses.

A Doença de Madelung acarreta muitas seqüelas, com morbidade elevada. A recorrência dos lipomas é comum por serem altamente infiltrativos, sendo de importância prognóstica a determinação do tamanho, da localização e da extensão dos acúmulos lipomatosos. A presença de neuropatia periférica acarreta uma pior evolução, já que aumenta a morbidade⁵.

A morte decorre normalmente de complicações do abuso alcoólico: hipertensão portal e atrofia cerebral, e não por uma complicação direta dos depósitos gordurosos⁶.

CONCLUSÃO

A Doença de Madelung é uma condição relativamente rara. Suas características principais como simetria, localização das lesões e a difusão natural dos depósitos de gordura fazem da doença uma entidade clínica distinta. É mais freqüente em homens brancos descendentes de italianos e de meia idade. O padrão histológico é benigno. Sua etiologia é incerta, porém a associação com o álcool é clara.

Os principais problemas causados pela doença são estéticos, seguidos pela diminuição da movimentação do pescoço. Podem ocorrer complicações decorrentes da compressão do trato aerodigestivo (dispnéia, estridor e disfagia) e, ainda, com menor freqüência, sinais e sintomas da compressão da veia cava superior e disфонia pelo envolvimento do nervo laríngeo recorrente. O diagnóstico é eminentemente clínico. Os exames de imagem têm importante valor prognóstico para determinar a topografia e a extensão das lesões, devido à alta incidência de recorrências.

A excisão cirúrgica foi o tratamento de escolha em nosso serviço para os 3 casos, mostrando-se eficaz e com bom resultado estético. A lipossucção pode ser utilizada como tratamento complementar e para os casos de contra-indicação cirúrgica. O tratamento clínico não é efetivo e a abstinência alcoólica não causa regressão espontânea dos lipomas.

Finalmente, como o risco de malignização é baixo, o seguimento clínico é suficiente quando não se evidencia sinais de infiltração do tecido lipomatoso, sendo desnecessário o acompanhamento por métodos de imagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Izu R, Gardeazabal J, Béjar J et al. Acase of elephant man phenotype with giant rhinophyma and benign symmetric lipomatosis. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994;19:531-533.
2. Moretti J, Miller D. Laryngeal Involvement in Benign Symmetric Lipomatosis. *Arch Otolaryngol* June 1973;97:495-496.
3. Boozan J, Maves M, Schuller D. Surgical Management of Massive Benign Symmetric Lipomatosis. *Laryngoscope* January 1992;102:94-99.
4. Gabriel Y, Chew D, Wedderburn R. Multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). *Surgery* 2001;117-118.
5. Oliveira B, Ramos G, Tomasich F et al. Lipomatose Simétrica Múltipla (Síndrome de Madelung): Relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço* jan/ago. 1999;23(1-2):29-36.
6. Parmar S, Blackburn C. Madelung's Disease: an uncommon disorder of unknown aetiology? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1996;34:467-470.
7. Adamo C, Vescio G, Battaglia M. et al. Madelung's Disease: Case report and discussion of treatment options. *Ann Plast Surg* 2001;46:43-45.
8. Hojaij F, Cernea C, Nishio S, Vanderlei F. Doença de Madelung associada a Carcinoma Epidermóide do seio piriforme: relato de caso. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço* jan./ago. 1999;23(1-2):37-38.
9. Araújo L, Rêgo V, Dias N et al. Lipomatose simétrica benigna (Doença de Madelung): relato de caso. *Rio de Janeiro: An bras Dermatol nov/dez.* 1996;71 (6):495-498.
10. Vargas-Díez E, Daudén E, Jones-Caballero M and García-Diez A. Madelung's disease involving the tongue. *J Am Acad Dermatol* 2000;42 (3):511-513.
11. Khanna N, Dogra D, Rathi S, Ravindraprasad J. Multiple Symmetrical Lipomatosis in a Patient on Long-term Corticosteroid Therapy. *Acta Derm Venereol* December, 1995 (Stockh) 76:245-246.
12. Nielsen S, Levine J, Clay R, Jensen M. Adipose Tissue Metabolism in Benign Symmetric Lipomatosis. *J Clinical Endocrinol ans Metabolism* March 2001;86 (6) :2717-2720.
13. Dusková M, Topinka H. Lipomatosis Benigna Symmetrica – Syndrom Launois-Bensaude (Case report). *Acta Chirurgiae Plasticae* 1994;36(2):61-63.
14. Uhlin S. Benign Symmetric Lipomatosis. *Arch Dermatol* Jan 1979; (115):94-95.
15. Leffell D, Braverman M. Familial multiple lipomatosis: report a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:275-279.