

# O Guerreiro Capestrano em Portugal Doença de Madelung: casos clínicos e revisão da literatura

*Capestrano Warrior in Portugal*

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

Raquel Cavaco, Márcia Man, Ana Nunes, Célia Machado, João Pedro Gorjão Clara

## Resumo

A doença de Madelung é uma patologia rara de etiologia desconhecida, caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de tecido adiposo subcutâneo não capsulado a nível do pescoço, ombros, braços e tronco. Apesar de benigno, o envolvimento do pescoço e do mediastino pode causar síndromes compressivas da traqueia e da veia cava superior condicionando dispneia, disfagia e disфония. Afecta predominantemente homens, com idade compreendida entre os 30 e os 60 anos, de origem mediterrânica e com antecedentes de hábitos alcoólicos. Pode estar associada a hiperlipoproteinemia, hiperuricemia, diabetes mellitus e hipotireoidismo. O único tratamento eficaz é a lipectomia ou a lipoaspiração, mas a recorrência é comum. São apresentados dois casos clínicos de doentes do sexo masculino com aparência pseudoatlética e história de consumo excessivo de álcool.

Palavras chave: Doença Madelung, lipomatose simétrica benigna, síndrome Lanois-Bensaude, alcoolismo crónico, lipectomia

## Abstract

*Madelung's disease is a rare disorder of unknown aetiology, characterized by a progressive development of non capsulated subcutaneous adipose tissue on the neck, shoulders, arms and the upper parts of the trunk. Although of a benign nature, neck or mediastinum involvement can cause compression syndromes of the trachea and superior vena cava causing dyspnea, dysphagia and dysphonia. It predominantly affects men in the 30 to 60 years-old range, of Mediterranean origin and with a history of alcohol abuse. The disorder can also be associated with hyperlipoproteinemia, hyperuricemia, diabetes mellitus and hypothyroidism. The only effective treatment is surgical removal or liposuction, but recurrences are common.*

*Key words: Madelung's disease, benign symmetric adipose masses, Lanois-Bensaude syndrome, chronic alcoholism, surgical removal*

## INTRODUÇÃO

A doença de Madelung (DM), também designada por lipomatose simétrica múltipla, lipomatose simétrica benigna ou síndrome de Lanois-Bensaude, é uma condição clínica rara, caracterizada por volumosos depósitos simétricos de tecido adiposo não capsulado, não dolorosos, a nível do pescoço, ombros e tronco superior, que se desenvolvem durante meses ou anos.<sup>1,2</sup> O envolvimento supra-escapular e supra-clavicular é frequente e pode, ocasionalmente, envolver a região parotídea e retro-auricular. A face e extremidades distais são geralmente poupadas.

Em alguns doentes é descrita a perda de tecido adiposo a nível das coxas e outras áreas não envol-

vidas pelos lipomas (DM tipo 1), enquanto noutros existe sobreposição de tecido adiposo num fenótipo de obesidade generalizada (DM tipo 2).<sup>3,4,5</sup>

A distribuição do tecido adiposo assemelha-se à de uma estátua conhecida por guerreiro Capestrano (Fig. 1). Esta semelhança pode representar, na opinião de alguns autores, uma relação genética.<sup>1,3</sup> Afecta mais frequentemente homens com idades compreendidas entre os 30-60 anos. É uma condição hereditária rara, mais frequente em países da Europa Mediterrânica.<sup>2,4</sup>

Os doentes procuram assistência médica, mais frequentemente, por razões estéticas. Contudo o crescimento progressivo dos lipomas pode condicionar dispneia, disfagia ou mesmo compressão radicular.<sup>4</sup> Para além de fortemente associada ao consumo excessivo e crónico de álcool e respectivas consequências, doença hepática alcoólica, anemia macrocítica e neuropatia periférica, está frequentemente associada a diabetes mellitus, dislipidemia e hipotireoidismo.<sup>2,4</sup>

Serviço de Medicina Interna IV do Centro Hospitalar Lisboa Norte

Recebido para publicação a 20.10.09  
Aceite para publicação a 22.04.13

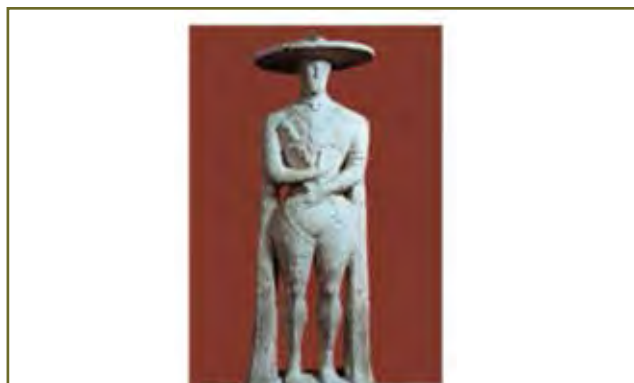


Imagem do Guerreiro Capetrano, estátua encontrada num local arqueológico em *Abruzzi* – Itália e data do século VI a.c.

FIG. 1

O diagnóstico é clínico e tem por base a existência de massas lipomatosas simétricas não capsuladas e não dolorosas, nas localizações acima referidas e com evolução benigna.

Apresentamos de seguida os casos clínicos de dois doentes com história de alcoolismo crónico e massas lipomatosas múltiplas simétricas que se desenvolveram ao longo de anos.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso clínico nº1

Doente de 50 anos admitido pelo serviço de urgência por quadro de aparentes lipotímias de repetição. Da história actual apurou-se quadro de quedas repetidas, sem aparente perda de conhecimento, que resultavam em quedas e traumatismos, o último cranioencefálico posterior. O doente referia que estes episódios eram precedidos por uma sensação de “fraqueza nas pernas”, negando embriaguez. Tratava-se de um doente operário da construção civil, com antecedentes de hábitos alcoólicos crónicos e marcados – ingestão diária de 80 a 100g álcool/dia desde há 20 anos. Negava outros antecedentes pessoais, nomeadamente, ingestão de quaisquer drogas, patologia cardíaca ou neurológica prévia.

Ao exame objectivo apresentava índice de massa corporal 18 Kg/m<sup>2</sup>, escleróticas sub-ictérica, atrofia muscular generalizada e volumosas massas de consistência mole elástica, não dolorosas, não aderentes aos planos profundos, com localização aproximadamente simétrica ao nível das regiões cervicais anterior e posterior, supra-claviculares, torácica posteriores e



Fotografias das massas localizadas ao nível das regiões cervicais, anterior e laterais, dorsal e lombar, descritas no texto.

FIG. 2

lombares, as de maior dimensões à direita (Fig. 2); abdómen mole, depressível e indolor, sem massas ou organomegalias. Estas massas cresceram progressivamente ao longo de 3 anos, negando o doente qualquer queixa relacionada com as mesmas, nomeadamente, dispneia ou disfagia. O exame neurológico realizado revelou alteração da sensibilidade proprioceptiva a nível dos dedos dos pés e diminuição da força muscular distal dos membros inferiores.

Da avaliação analítica realizada salienta-se: normoglicemia; anemia macrocítica; trombocitopenia; discreto aumento das transaminases e da  $\gamma$ -GT; aumento da bilirrubina total; e lipidograma, albumina, ácido úrico, vitamina B12, ácido fólico, creatino fosfoquinase, coagulação e função tiroideia sem alterações (Quadro I). Dos restantes exames complementares de diagnósticos salientam-se: Electrocardiograma – rit-

## QUADRO I

Dados laboratoriais alterados referentes ao doente do caso clínico nº 1.

Glicémia jejum	76mg/dl
Hemoglobina	10,1g/dl
VGM	103fL
Plaquetas	97000
$\gamma$ -GT	143U/L
Bilirrubina total	2,6mg/dl
AST	76U/L
ALT	47U/L

mo sinusal, frequência cardíaca 80ppm; Radiografia do tórax – sem alterações; Ecocardiograma – insuficiência mitral e tricúspide mínimas; Ecografia abdominal – esteatose hepática; Holter 24 horas – ritmo sinusal de base, 637 extrasístoles supraventriculares isoladas, algumas com aberrância de condução, 20 pares e 2 salvas, a maior de 8 complexos; Ecodoppler carotídeo e vertebral – ausência de estenoses hemodinamicamente significativas nos trajectos visualizados; Ecografia das partes moles – massas lipomatosas em diferentes topografias, as de maior expressão localizadas em topografia cervical direita com extensão ao espaço supraclavicular e lombar direitos; TAC cranioencefálica – atrofia cortico-subcortical difusa, com acentuação das cisternas basais; TAC toraco-abdominal – aumento do volume de gordura do tecido celular subcutâneo, atingindo predominantemente as regiões cervicais posterior, axilar e toraco-abdominal posterior, de forma simétrica; Electromiograma dos membros inferiores – polineuropatia sensitivo-motora distal e simétrica.

Do estudo realizado admitimos que as quedas estavam em relação com a miopatia alcoólica, a fusão da massa muscular e a neuropatia postural secundária ao alcoolismo crónico do doente. Paralelamente a presença de lipomas simétricos múltiplos e benignos em doente com hábitos alcoólicos permitiu-nos diagnosticar lipomatose simétrica múltipla/ doença Madelung.

### Caso clínico nº2

Doente de 37 anos admitido pelo serviço de urgência com a hipótese de diagnóstico de febre escarotodular. Da história actual apurou-se quadro de febre quantificada em 38-39°C, que cedia aos anti-piréticos, com cerca de uma semana de evolução e de lesões cutâneas máculo-papulares generalizadas com envolvimento palmo-plantar, com aparecimento na véspera do dia do internamento. Quando questionado confirmava contacto com animais. Tratava-se de um doente desempregado, com antecedentes de hábitos alcoólicos mantidos e marcados – ingestão diária de cerca de 120g álcool/dia desde há cerca de 10 anos e hábitos tabágicos de 20 Unidade Maço Ano (UMA).

Ao exame objectivo apresentava: índice de massa corporal 28 Kg/m<sup>2</sup>; exantema máculo-papular generalizado com extensão à palma das mãos e planta dos pés; e volumosas massas de consistência mole elástica, não dolorosas, não aderentes aos planos profundos,



Fotografias das massas localizadas a nível das regiões cervicais, anteriores e posterior, axilares, mamas, abdominais e coxas, descritas no texto.

FIG. 3

com localização aproximadamente simétrica ao nível das regiões cervicais, anterior e posterior, parotídeas, axilar e face interna dos braços, mamas, parede abdominal antero-inferior e face interna das coxas (Fig. 3). Abdómen mole, depressível e indolor, sem massas ou organomegalias. O exame neurológico não revelou alterações.

Quando questionado referiu que as massas descritas cresceram progressivamente ao longo de 2 anos. O doente fez referência a preocupações do ponto de vista estético, atribuindo a dificuldade em encontrar trabalho ao seu aspecto físico. Negou outras queixas nomeadamente, dispneia, disfagia e disфония.

Iniciou antibioterapia com doxiciclina com franca melhoria clínica. Dados os achados no exame objectivo, massas múltiplas e hábitos alcoólicos, foram realizados exames complementares de diagnóstico para esclarecimento da situação. Da avaliação analítica realizada salienta-se: normoglicemia; leucocitose com neutrofilia e PCR aumentada; aumento da  $\gamma$ -GT; e lipidograma, albumina, coagulação e função tiroideia sem alterações. Dos restantes exames complementares de diagnósticos salientam-se: Ecografia abdominal – esteatose hepática; TAC toraco-abdomino-pélvica – aumento do volume de gordura do tecido celular subcutâneo, atingindo predominantemente as regiões cervicais, anterior e posterior, axilares, torácica anterior e abdominal anterior, de forma simétrica; Electromiograma dos membros superiores e inferiores – sem alterações.

A presença de lipomas simétricos múltiplos, aparentemente benignos, em doente com hábitos

alcoólicos marcou permitiu-nos estabelecer o diagnóstico de doença de Madelung.

Ambos os doentes foram referenciados a consulta de cirurgia geral com intuito de terapêutica cirúrgica – lipectomia e a consulta de cessação alcoólica.

### DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A doença de Madelung é uma doença hereditária rara, definida pela presença de múltiplas massas lipomatosas simétricas, não dolorosas, não pulsáteis e de consistência mole-elástica à palpação, envolvendo habitualmente o pescoço e o tronco superior. Ao contrário da maioria dos lipomas subcutâneos únicos, o tecido lipomatoso não é encapsulado, tendo a capacidade de infiltrar espaços entre estruturas subcutâneas e musculares adjacentes, o que explica frequentemente os bordos irregulares e limites mal definidos à palpação. Apesar de afectar predominantemente homens de idade média, de origem mediterrânica e com história de hábitos alcoólicos, foram reportados raros casos em crianças,<sup>2,4</sup> Kratz, C. *et al.* (2000) apresenta a primeira descrição em duas crianças com 9 e 13 anos, e no sexo feminino numa proporção que varia de 1:15 até cerca de 1: 30.

A variante mais comum é o tipo 1, com maior incidência no sexo masculino. No sexo feminino é mais frequente o tipo 2 pois o tecido lipomatoso apresenta um padrão de distribuição mais difuso e acompanha-se frequentemente de um IMC alto.<sup>5</sup>

Esta doença foi inicialmente descrita por *Sir Benjamin Brodie* em 1846,<sup>6</sup> no St. George Hospital de Londres, apesar da aparência de uma estátua de um guerreiro Capestrano do século VI a.c., encontrada em Itália na região de Abruzzi, já sugerir a existência da doença em tempos remotos.<sup>1,3</sup> Em 1888, *Otto Madelung* reportou a primeira série de 33 doentes com lipomas associados ao alcoolismo,<sup>7</sup> e no ano seguinte *Launois* e *Bensaude* apresentaram um total de 65 doentes.<sup>3</sup> Desde então foram descritos na literatura mundial apenas mais cerca de 200 casos. Parece-nos que este número subestima o número real de doentes com doença de Madelung, não só porque esta não constitui motivo de internamento, o doente raramente procura o médico por este motivo, sendo, na grande maioria das situações, um achado do exame objectivo completo, como também porque, provavelmente, é sub-reportada pela população médica.

Os casos clínicos nºs 1 e 2 correspondem ao fe-

nótipo 1 e 2, respectivamente. O caso clínico nº 1 é caracterizado pelo envolvimento do pescoço, tronco e região lombar posterior, num homem com mau estado de nutrição. O caso clínico nº 2 é caracterizado por doente obeso, com lipomas localizados ao pescoço, regiões parotídeas, axilas, braços e coxas.

Apesar de ser habitualmente benigna, o envolvimento do pescoço e do mediastino pode condicionar síndromas compressivos caracterizados por dispneia, disfagia e disфонia.<sup>8-9</sup> Nenhum destes sintomas estava presente nos doentes descritos.

Quando uma massa lipomatosa não cumpre todos os critérios de diagnóstico para lipoma, deve ser considerado o diagnóstico presuntivo de lipossarcoma. Por outro lado, como o lipossarcoma é frequentemente um diagnóstico de exclusão, há um conjunto de outros diagnósticos a ter em consideração no diagnóstico diferencial destas massas nomeadamente: Lipossarcoma; Neurofibroma; Lipodistrofia, particularmente em doentes com infecção VIH 1 sob terapêutica com Indinavir ou Lamivudina; Lipoblastoma; e Lipomatose Múltipla Familiar.

A avaliação histológica destas lesões é caracterizada por tecido adiposo não capsulado, com extensão às estruturas vizinhas, com adipócitos pequenos ou de tamanho normal.<sup>10,11</sup> Apesar de rara, já foram descritos na literatura, casos de transformação maligna, pelo que a citologia aspirativa com agulha fina deve ser considerada, particularmente, em lipomas de crescimento rápido ou na presença de alterações das características morfológicas dos lipomas.<sup>12, 13</sup>

Apesar da etiologia da DM ser ainda desconhecida, os dois casos descritos confirmam a forte associação com o consumo excessivo e crónico de álcool. De facto, o consumo de álcool superior a 80g por dia durante pelo menos 10 anos, descrito na literatura como estando presente em mais de 90% dos casos de DM, estava também presente nos dois doentes descritos.<sup>14, 15</sup>

Contudo, há alguns doentes que não apresentam história de alcoolismo associada, o que pressupõe a existência de um mecanismo patogénico não ligado ao alcoolismo para justificar o aparecimento dos lipomas nestes doentes. Também se tem encontrado associação da DM com alterações do metabolismo lipídico (dislipidemias), intolerância à glicose, diabetes *mellitus*, alterações da função hepática, macrocitose com ou sem anemia, alterações estas que frequentemente são atribuíveis ao alcoolismo,

sendo por isso, mais frequentes em indivíduos com história de hábitos alcoólicos severos.

Associações com hiperuricemia, gota, hipotirodismo, acidose tubular renal, síndrome nefrótica, púrpura trombocitopénica idiopática, função anormal das glândulas supra-renais, hipófise, testículos e com determinados tumores da cabeça e pescoço, também têm sido descritas. Não se verifica, contudo, nenhuma relação específica com a DM, pelo que não é possível estabelecer uma relação causal.

Deste modo, tudo leva a crer que a DM é uma entidade primária e específica do tecido adiposo. Já não é questionável o facto de resultar de um distúrbio do metabolismo dos lípidos. A grande dificuldade, ainda hoje por esclarecer, está na determinação dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esse distúrbio. Várias são as teorias e hipóteses que tentam explicar esses mecanismos. Uma das mais antigas e aceites admite que o álcool actua como cofactor na patogénese dos lipomas sob diferentes formas: pode reduzir o número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, inibindo a estimulação noradrenérgica da lipólise; e inibe a  $\beta$ -oxidação, condicionando diminuição da lipólise e promoção da lipogénese.<sup>16-22</sup>

Apesar de muito frequente em algumas séries, descrita como presente em 85% dos doentes, a polineuropatia periférica, descrita como podendo ser sensitiva, motora ou autonómica, esteve presente em apenas um dos casos clínicos. Geralmente desenvolve-se vários anos após o aparecimento dos lipomas. Estudos histológicos realizados revelaram alterações semelhantes às descritas na neuropatia por alcoolismo crónico.<sup>23</sup> Tal como acontece nestes casos não há regressão ou melhoria com a interrupção dos hábitos alcoólicos e não existe ainda tratamento eficaz.

Apesar de descritos na literatura não encontramos associação com hiperuricemia, hipertirodismo ou diabetes.<sup>10, 24</sup>

Relativamente ao tratamento, a alteração da dieta não têm qualquer eficácia e a abstinência alcoólica parece apenas prevenir a progressão do aumento de tamanho dos lipomas. Os tratamentos de primeira linha são a lipectomia e a lipoaspiração. A lipoaspiração permite a realização de anestesia local, evitando o uso de anestesia geral em doentes com doença hepática e potencial risco hemorrágico.<sup>25,26</sup> A terapêutica médica com vitaminas e salbutamol (para estimulação da lipólise) mostrou-se ineficaz.<sup>27</sup> ■

## Bibliografia

1. Feliciani C, Amerio P: Madelung's disease: inherited from a Mediterranean population? *N Engl J Med* 1999; 340: 1481.
2. Kratz C, Lenard HG, Ruzicka T, Gartner J: Multiple symmetrical lipomatosis: an unusual cause of childhood obesity and mental retardation. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4: 63-67.
3. Bulum T, Duvnjak L, Car N, Metelko Z: Madelung's disease: Case report and review of the literature. *Diabetologia Croatica* 2007; 36-2: 25-30.
4. Josephson GD, Selafani AP, Stern J: Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115: 170.
5. Enzi G: Multiple symmetrical lipomatosis. An updated clinical report. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 56.
6. Brodie BC: Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. London: Longman, Brown, Green, and Longman, 1846: 275-282.
7. Otto Wilhelm Madelung: Veber den Fetthals; *Arch. Klin. Chir.* 1888; 37: 106-130.
8. Borges A, Torrinha F, Lufkin RB, Abemayor E: Laryngeal involvement in multiple symmetric lipomatosis. The role of computed tomography in diagnosis. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 127.
9. Vargás-Diez E, Daudén E, Junes-Callero M, García-Diez A: Madelung's disease involving the tongue. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 511-513.
10. Crepaldi G: Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue with hyperalphalipoproteinaemia. *J Lipid Res* 1983; 36: 187.
11. Nielsen S, Levine J, Clay R, Jensen MD: Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2717-2720.
12. Tizian C, Berger A, Vykoupek K: Malignant degeneration in Madelung's disease. *Br J Plast Surg* 1983; 36: 187.
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: 191-192.
14. Klopstock T, Naumann M, Schälke B et al: Multiple symmetric lipomatosis: abnormalities in complex IV and multiple deletions in mitochondrial DNA. *Neurology* 1994; 44: 862-866.
15. Berkovic SF, Andermann F, Shoubridge EA et al: Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 566-569.
16. Morinaka S, Sato T, Miyoshi H, Iwashita K: A case of multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). *Auris Nasus Larynx* 1999; 26: 349-353.
17. Jonh DG, Fung HK, Van Hasselt CA, King WW: Multiple symmetrical lipomatosis in the neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249: 277-288.
18. Kohan D, Miller PJ, Rothdtein SG, Kaufman D: Madelung's disease: case reports and literature review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 156-159.
19. Lieber CS: Ethanol metabolism. Cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta* 1997; 257: 96-102.
20. Morelli F: Alcoholism as a trigger of multiple symmetric lipomatosis? *Dermatol Venereol* 2003; 17(3): 367-369.
21. Naumann M, Schälke B, Klopstock T et al: Neurological multisystem manifestation in multiple symmetric lipomatosis: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve* 1995; 18: 693-699.
22. Boozan JA, Maves MD, Schuller DE: Surgical management of massive benign symmetric lipomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102: 94.
23. Saiz-Hervas E, Martín Llorens M, Lopez Alvarez J: Peripheral neuropathy as the first manifestation of Madelung's disease. *Br J Dermatol* 2000; 143: 684.
24. Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, Braun-Falco O: Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. Report of ten cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 663-674.
25. Ujjal M, Nemeth S, Reichwien A et al: Long term results following surgical treatment of benign lipomatosis (BSL). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 479.
26. 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: 181.
27. Leung NW, Gaer D, Beggs D, Kark A et al: Multiple symmetrical lipomatosis. Effect of oral salbutamol. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 601.