

Lipomatosis simétrica benigna (Enfermedad de Madelung): informe de un caso

Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease): Case report

Diana E. Medina Castillo¹, Mercedes Espinosa Hernández², Julio Cesar Selaya Rojas³, E. Caliope Carrera Mayor⁴, Leticia García-Pérez⁵

¹ Dermatóloga

² Endocrinóloga

³ Cirujano Plástico

⁴ Anatomopatóloga

Hospital General Regional 220 "Gral. José Vicente Villada" del Instituto Mexicano del Seguro Social en Toluca, Estado de México.

⁵ Estudiante, Licenciatura de Médico Cirujano, Cuerpo Académico de Humanidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

RESUMEN

Se describe el caso de una mujer de 30 años de edad con lipomatosis simétrica benigna (LSB). Por tratarse de una enfermedad infrecuente y de predominio masculino (15:1), este caso es de particular interés clínico.

PALABRAS CLAVE: *Lipomatosis simétrica benigna, enfermedad de Madelung.*

Introducción

La lipomatosis simétrica benigna (LSB) es una enfermedad rara y de etiología incierta, caracterizada por la presencia de masas o múltiples depósitos subcutáneos de tejido adiposo no encapsulados, distribuidos de forma simétrica en cuello, nuca, tronco, hombros y parte proximal de las extremidades (aspecto pseudoatlético), pared abdominal y región inguinal.

De crecimiento inicialmente rápido (1-2 años), los lipomas evolucionan después de manera lenta y progresiva, aunque traumatismos y cirugías pueden inducir nuevos crecimientos acelerados.

La entidad se ha clasificado en dos tipos:

- LSB tipo 1 afecta a varones con índice de masa corporal (IMC) normal o bajo. Se manifiesta con masas circunscritas que muestran atrofia progresiva del tejido graso no involucrado.
- LSB tipo 2, debe diferenciarse de la obesidad pues la infiltración grasa es más difusa y ocurre en ambos géneros. En general, IMC alto y no hay afectación de profundidad. Ambos tipos respetan antebrazos y piernas.

ABSTRACT

Case report of a 30 year-old female presenting with multiple symmetric lipomatosis (MSL), an extremely rare entity with a 15:1 male/female ratio and consequently, of great clinical interest.

KEYWORDS: *Multiple symmetric lipomatosis, Madelung's disease.*

Sin embargo, otros autores contemplan, además, una clasificación basada en la localización:

- a. lipomatosis mediastino-abdominal
- b. lipomatosis pélvica
- c. lipomatosis epidural
- d. cuando la entidad causa dolor recibe el nombre de síndrome de Dercum.^{1,2,3}

LSB debe su nombre al cirujano Otto Wilhelm Madelung, quien presentó una serie de 33 casos en 1888, si bien fue Benjamin Brodie quien presentó el primer caso en 1846, en el hospital St. George de Londres. En 1898, los franceses Launois y Bensaude expandieron la descripción con dos series de 35 y 30 casos, respectivamente y dieron al trastorno el nombre de "adenolipomatosis simétrica".

Hoy día, la enfermedad de Madelung y adenolipomatosis de Launois-Bensaude también es conocida como adenolipomatosis simétrica, lipomatosis simétrica difusa, lipomatosis *simplex indolens*, lipomatosis circunscrita múltiple, lipomatosis cefalo-torácica, lipomatosis cervical benigna familiar y síndrome de Broglie.⁴

CORRESPONDENCIA

Dra. Diana Elizabeth Medina Castillo ■ mecasdiderma@gmail.com

HGR 220 IMSS, Paseo Tollocán 620, Colonia Vértice, CP 50150, Toluca, Estado de México. Teléfono (722)2175446.

La literatura médica describe unos 200 a 300 casos, sobre todo hombres en la edad media de la vida (30-60 años), de raza blanca y en su mayoría, con antecedentes de etilismo crónico. También se ha asociado con dislipidemia, hiperuricemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus e hipertransaminasemia y puede cursar con neuropatía motora y sensitiva, neoplasias malignas de la vía aerodigestiva, polineuropatía y encefalopatía mitocondrial.⁵

En cuanto a su distribución geográfica, los casos conocidos han incidido particularmente en la región mediterránea (LSB afecta a uno de cada 25,000 varones italianos), aunque se han descrito enfermos en Rusia, Israel, China, Estados Unidos, Argentina y Croacia. También se ha documentado el caso de una niña de 14 años que presentó manifestaciones neurológicas, y un único caso de degeneración maligna (liposarcoma mixoide, descrito por Tizian y colaboradores en 1983).

Por último, se ha asociado con el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), debido a que el estrechamiento de la vía aérea superior interfiere en el funcionamiento normal de los músculos faríngeos durante el sueño.^{6,7}

Caso clínico

Paciente femenino de 30 años de edad, originaria y residente de Calimaya, estado de México, con antecedentes familiares positivos de diabetes mellitus (por línea paterna y materna) e hipertensión arterial sistémica (materna).

Sus antecedentes personales de importancia incluían: quemadura de tercer grado en brazo derecho al año de edad, la cual dejó cicatriz retráctil en hueco antecubital sin secuela articular; transfusión en el año 2004; y 2 cesáreas por desproporción céfalo-pélvica en 1998 y 2003.

El padecimiento que motivó la consulta inició 11 años antes con el diagnóstico de diabetes mellitus (controlada con metformina 850 mg/12 hrs) acompañada de aumento de volumen en labios mayores (para lo cual no recibió tratamiento), y aumento de volumen en la cara anterior del cuello.

Fue remitida de su unidad de Medicina Familiar para descartar bocio. Los servicios Medicina Interna y Endocrinología la encontraron clínicamente eutiroidea y dieron inicio a un protocolo de estudio.

Se solicitó interconsulta con el Servicio de Dermatología, donde se observó dermatosis diseminada en cuello y tronco, de aspecto monomorfo. En cuello había afectación de cara anterior y lateral derecha constituida por dos neoformaciones exofíticas, simétricas, renitentes, de 6 y 8 cm de diámetro, respectivamente; con bordes regula-

res, textura suave, color piel, desplazables y no adheridas a planos profundos; indoloras a la palpación superficial y profunda. Pese a su tamaño, no ocasionaban disnea ni disfagia (Figuras 1 y 2). Las neoformaciones de tronco comprometían, específicamente, el área vulvar, donde se observaba aumento de volumen a expensas de neoformación de 13 cm de diámetro por 4 cm ancho, con forma de herradura (Figuras 3 y 4) muy prominente, de bordes bien definidos; de superficie cutánea, con vello púbico

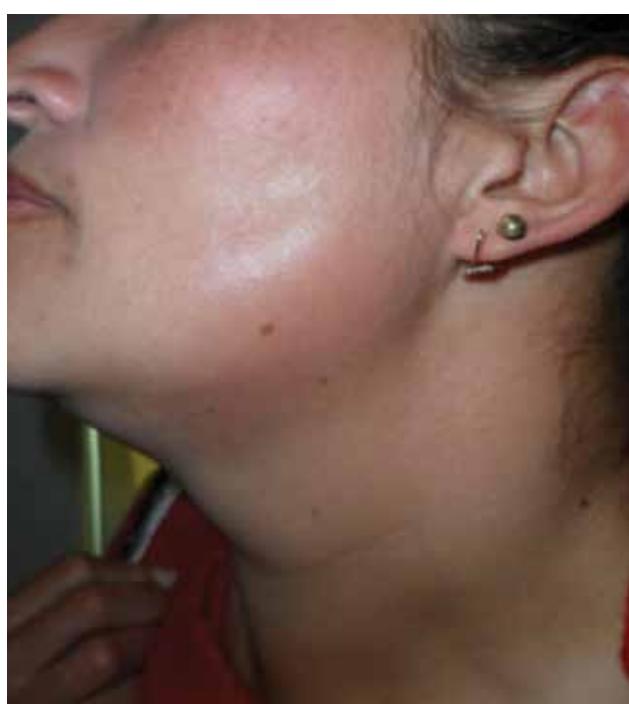


Figura 1. Cara anterior de cuello con neoformación blanda renitente.



Figura 2. Aumento de volumen en región carotídea por masa de consistencia blanda, no fija a planos profundos.



Figura 3. Neoformación vulvar con forma de herradura a expensas de tejido adiposo.



Figura 4. Vista lateral donde se aprecia el volumen de la neoformación vulvar. Nótese el grosor de las extremidades, el cual no corresponde a una paciente obesa.

de características normales, no desplazable ni dolorosa a la palpación, aunque ocasionaba dificultad para la deambulación.

Se realizó biopsia de piel para hacer diagnóstico diferencial de enfermedad de Madelung *vs.* lipodistrofia.

Los estudios de laboratorio y gabinete revelaron lo siguiente:

- Controles venosos de glicemia practicados entre los meses de marzo y julio 2011 fueron: 253 mg/dl; 151 mg/dl; 154 mg/dl; 184 mg/dl; 129 mg/dl. La última glicemia registrada (marzo 2013) fue de 224 mg/dl.
- Hemoglobina y citometría normales.
- Triglicéridos: 202 mg/dl (marzo 2011) y 172 mg/dl (control de marzo 2013); Colesterol: 140 mg/dl; HDL 30.4 mg/dl; LDL 84.7 mg/dl.

- Pruebas de función hepática y tiroidea, normales.
- Urea: 17.1 mg/dl, creatinina 0.70 mg/dl y ácido úrico 6.8 mg/dl.
- General de orina con presencia de glucosa ++ y microproteinuria 8 mg/dl.
- Se solicitó ELISA para VIH por asociación con lipodistrofias, el resultado fue negativo.
- También se realizó un estudio radiológico de tórax que no reveló alteraciones.
- El diagnóstico del ultrasonido de cuello confirmó la presencia de glándula tiroides ecográficamente normal, con hipertrofia de tejido celular subcutáneo, en tanto que el ultrasonido de vulva corroboró aumento de volumen de ambos labios mayores, con discreta heterogeneidad en su ecogenicidad, lo que correspondía a elementos grasos.
- La descripción macroscópica de la biopsia de piel fue la siguiente: fragmento irregular de 1 x 0.7 mm de superficie epidérmica grisácea con vello; dermis blanquecina y porción profunda con tejido adiposo amarillo brillante, abundante.
- Diagnóstico histopatológico: piel sin alteraciones, tejido celular subcutáneo abundante, sugestivo de lipoma subcutáneo. (Aspecto microscópico en la Figura 5).

Concluido el protocolo de estudio y dadas las características de la enfermedad, se llegó al diagnóstico de lipomatosis simétrica benigna o Enfermedad de Madelung y se envió al servicio de cirugía plástica y reconstructiva de nuestro hospital para tratamiento quirúrgico.

Por su parte, el Servicio de Endocrinología descartó bocio y emitió el diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e

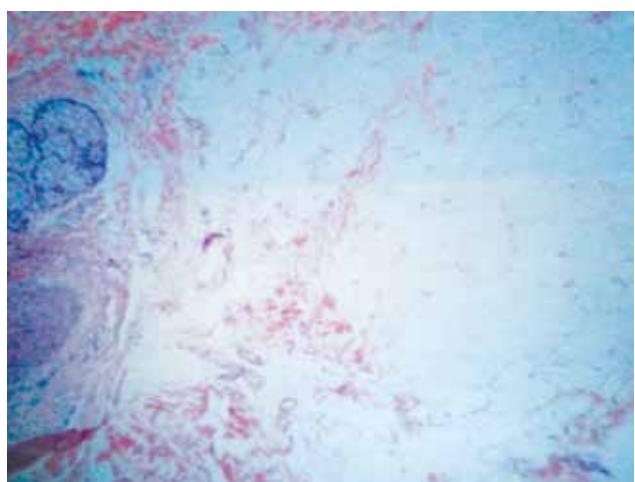


Figura 5. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina (objetivo 10X). Se observa dermis reticular con presencia de anexos cutáneos. Adyacente a estos se aprecia tejido adiposo maduro.

hipertrigliceridemia, estableciendo tratamiento dietético con 1,200 calorías, aunado a insulina glargina 15 UI diarias y metformina 850 mg en dos tomas y posteriormente, insulina NPH (un total de 30 UI divididas en dos tomas) y bezafibrato para el control de hipertrigliceridemia. Durante dos años, la paciente mantuvo la dieta hipocalórica de 1,200 calorías y se administró insulina NPH 24 UI en ayunas, así como 14 UI preprandial. A la fecha continúa esa misma dieta y ha iniciado el tratamiento con insulina lispro, según un esquema basal en bolos.

Tratamiento quirúrgico

A cargo del servicio de cirugía plástica y reconstructiva quien programa hemi-vulvectomía simple y lipectomía regional.

Los exámenes preoperatorios se encontraron normales.

Se pre-medicó a la paciente tres días antes con cefalexina 500 mg cada 12 hrs y clindamicina 300 mg cada 12 hrs, el departamento de anestesiología aplicó bloqueo epidural; previa asepsia y antisepsia, se ferulizó uretra con sonda Foley y se decide un primer tiempo quirúrgico con corte en huso vertical a la vulva, desde el monte de

Venus tomando labios mayores aproximadamente 3 cm de ancho por 8 cm longitud de cada lado, se extraen 400 gr tejido adiposo aproximadamente, con sangrado de 200 cc por conteo de gasas, en un segundo tiempo quirúrgico se realiza colgajo de avance cutáneo simple con sangrado de 100 cc, se dejaron 2 penrose para drenaje posterior el cual fue mínimo durante 6 días de estancia hospitalaria, se decide alta con adecuada evolución estética funcional. El tratamiento antibiótico se prolongó por 14 días agregando ketorolaco 10 mg cápsulas cada 12 hrs.

A un año de tratamiento quirúrgico se encuentra programada para una tercera cirugía que se prevé será solo liposucción por nuevo acúmulo de grasa a este nivel.

Se solicitaron exámenes preoperatorios de rutina los cuales fueron normales y se envía a cirugía plástica y reconstructiva específicamente por la lesión a nivel vulvar quien decide realizar lipectomía y reconstrucción vulvar con colgajo de avance de vulva y monte de venus ferulizando uretra con sonda Foley en dos tiempos quirúrgicos; bajo anestesia peridural sangrado de 200 cc y 100 cc en la segunda cirugía, con adecuada evolución estética funcional (Figuras 6 y 7) y aun queda pendiente



Figura 6. Región vulvar en postoperatorio inmediato.



Figura 7. Región vulvar en postoperatorio mediato.

un tercer tiempo quirúrgico por nuevo acúmulo de grasa a este nivel.

Durante dos años, la paciente mantuvo la dieta hipocalórica de 1,200 calorías y se administró insulina NPH 24 UI en ayunas, así como 14 UI preprandial.

A la fecha continúa esa misma dieta y ha iniciado el tratamiento con insulina lispro, según un esquema basal en bolos.

Discusión

Aunque se han utilizado tratamientos médicos como β -2 agonistas (salbutamol) e inyecciones intralesionales de enoxaparina,^{8,9} e incluso terapias preoperatorias con carboxiterapia para reducir el tamaño de las neoformaciones,¹⁰ se optó en este caso, recurrir directamente a la cirugía.

Una vez confirmado el diagnóstico clínico, se realizó lipectomía con resección de excedente de piel para reconstrucción vulvar. La hemorragia fue moderada, según lo previsto, debido a la hipervascularidad característica de la lipomatosis. Por ello, fue necesario dejar dos drenajes laterales penrose que se retiraron luego de 6 días, observando una evolución satisfactoria. Sin embargo, luego de un año en que la paciente no regresó al servicio para revisión, fue posible observar una nueva acumulación de tejido graso en vulva y en cara posterior de tórax superior.

El departamento de Medicina Familiar volvió a considerar el diagnóstico de bocio endémico dada la localización del tejido graso en cara anterior de cuello, pero Endocrinología descartó la posibilidad y corroboró su diagnóstico con pruebas séricas de función tiroidea y ultrasonografía de cuello. Además, los niveles de hormonas tiroideas y la palpación de tiroides fueron normales, lo que descartó, clínicamente, la posibilidad de patología en esa glándula (bocio y neoplasias). Por último, el ultrasónido de cuello confirmó la presencia de lóbulos tiroideos normales y demostró la acumulación de tejido graso, eliminando la posibilidad de quistes cervicales o linfoma.

Por otra parte, la biopsia de piel descartó tumores benignos y malignos (hemangiomas, hemolinfangiomas, etcétera), así como enfermedades linfoproliferativas y metástasis linfáticas.

Es importante tomar en cuenta que el diagnóstico diferencial de LSB debe incluir, entre otras: la enfermedad de Dercum, algunas formas de distrofia muscular, neurofibromatosis tipo I, neurolipomatosis de ALSBerg, lipomatosis nodular de Krabbe y Bartels, lipomatosis de Touraine y Renault, pseudolipomatosis de Verneuil y Pottain, síndrome de neoplasias múltiples (MEN I), síndrome del nevus epidérmico, acrocordones-símiles, nevus melanocítico congénito y macrodistrofia lipomatosa.¹¹

Aunque la paciente no tenía antecedentes familiares, se ha propuesto que este trastorno puede manifestarse como herencia autosómica dominante y hay algunos casos descritos como herencia autosómica recesiva, si bien no nos fue posible confirmar esta información con estudios genéticos.

No existe hasta el momento una hipótesis aceptada que explique esta acumulación de grasa pero se postula que haya un defecto adrenérgico en la lipólisis que condicione autonomía del adipocito y que éste sufra hipertrofia o hiperplasia¹²

Hasta ahora se desconoce la causa de la acumulación de grasa en zonas específicas del organismo. Algunos autores han aventurado hipótesis sobre un defecto del estímulo adrenérgico de la lipolisis que favorece el desarrollo de autonomía en los adipocitos. De ser así, se trataría de un defecto en la movilización de triglicéridos limitado a las zonas afectadas, el cual ha derivado en intentos de tratamiento fallidos con agonistas β -2.¹² Otra teoría propone que una adrenorresistencia de los adipocitos ocasiona hipertrofia de las células grasas. También se ha sugerido que los triglicéridos se acumulan en áreas de residuos embrionarios del tejido adiposo pardo. Los adipocitos de las zonas de las lipomatosis son de características normales, pero de menor tamaño y multivacuolados, lo que sugiere hiperplasia celular.

También se ha sugerido que el alcoholismo crónico puede ser un factor patogénico importante, pero no esencial, a pesar de que en algunas casuísticas se presentó en 60-90% de los pacientes,¹³ lo cual explicaría porqué la disfunción hepática debida al alcohol produce un efecto lipogénico y antilipolítico. Así mismo, se ha observado una lipogénesis anormal inducida por las catecolaminas y una posible asociación con lesiones hipofisarias e hipotalámicas tales como adenomas endocrinos, hipotiroidismo, acidosis tubular renal e hipertrigliceridemia.¹⁴

Una serie de factores indica que puede tratarse de un trastorno mitocondrial, observándose fibras musculares rojas desorganizadas, alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial y delecciones o mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial, como A8344G_{3,6,17-19} y G8363A₂₀. Un argumento a favor de esta teoría es que algunos pacientes con el síndrome "MERRF" (Myoclonic Epilepsy and Ragged-Red Fibers), cuyo origen es una disfunción mitocondrial, presentan lipomatosis similares a LSB.¹⁵

En este caso particular, no fue posible una genealogía familiar de antepasados mediterráneos. Por otra parte, es importante señalar que esta lipomatosis se asocia, en más de la mitad de los casos, con una amplia variedad de alteraciones de los sistemas nerviosos central y periférico:

neuropatías, miopatía proximal, ataxia, mioclonias, signos piramidales, atrofia del nervio óptico y pérdida de la audición,¹⁶ y esta paciente no presentaba sintomatología neuromuscular alguna.

Se describe el presente caso debido a su dificultad diagnóstica, por la presentación en un individuo de género femenino y por la posibilidad que brindó a la interacción de diversos especialistas.

REFERENCIAS

- Deben M, Veloso M, Perez C, Pita L. "Lipomatosis simétrica múltiple: presentación de dos formas clínicas diferentes y revisión de la literatura". *An Med Interna* 2003; 20: 243-246.
- Uglesic V, Knezevic P, Milic M, Jokic D, Kosutic D. "Madelung syndrome (benign lipomatosis): clinical course and treatment". *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004; 38: 240-243.
- Huczak L, Driban NE. "Lipoma y lipomatosis". *Rev Argent Dermatol* 2007; 88: 56-66.
- Bojanic P, Simovic I. "Launois-Bensaude syndrome (Madelung's disease)". *Dermatol Online J* 2001; 7(2): 9.
- Rodriguez C, Diaz R, Fernandez R, Tejeira S, Fachal C. "Lipomatosis simétrica múltiple: Aportación de un caso y revisión de la literatura". *Rev Intern Dermatol Dermocosm Clínica* 2001; 4: 467-471.
- 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.
- Segura SJ, Pareja MMJ, Garcia EA, "Vargas de los Monteros MT, Gonzalez CR, Liposarcoma Aspectos clínico-patológico y moleculares". *Rev Esp Patol* 2006; 39:135-148.
- Leung NWY, Gaer J, Beggs D, Kark AE, Holloway B, Peters TJ. "Multiple symmetrical lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome): effect of Oral Salbutamol". *Clin Endocrinol* 1987;7:601-606.
- Fischer M, Wohlrab J, Taube KM, Marsch WC. "Intralesional injection of enoxaparin in benign symmetrical lipomatosis: an alternative to surgery?" *Br J Dermatol* 2001;144:629-630.
- Kounthá N. "Carboxytherapy a new non invasive method in aesthetic medicin". *Cas Lek Česk* 2006; 145:841-843.
- Jimenez AF, Morales PJM, Corzón PT. "Madelung's disease". *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64:166-167.
- Morimaka S, Sato T, Miyoshi H, Iwashita K. "A case of multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease)". *Auris Nasus Larynx* 1999; 26(3): 349-353.
- Foster DW. "Metabolismo de los lípidos". En: *Principios de Medicina Interna*. Madrid 14^a. Edición Harrison, 1998; 2514-2519.
- Nielsen S, Levine J, Clay R, Jensen M. "Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis". *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2717-2720.
- Muñoz A, Bautista J, Salazar JA, Aguilera I, Garcia R, Chinchon I et al. "Lipomatosis, proximal myopathy, and the mitochondrial 8344 mutation. A lipid storage myopathy?" *Muscle Nerve* 2000; 23: 538-542.
- Klopstock T, Naumann M, Schalke B, Bischof P, 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): 862-866.