

Lipomatosis Simétrica Múltiple

Pablo Young¹, Melisa Senderovsky², Christian Antelo², Maria L. O'Farrell⁵,
Bárbara C. Finn¹, Julio E. Bruetman⁴

¹ Médicos de planta del servicio

² Residente de primer año

³ Residente de tercer año

⁴ Jefe de Servicio

⁵ Médica de planta, Clínica Médica, Cooperativa Médica, Concepción del Uruguay, Entre Ríos.

^{1,2,3} Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Dr. Pablo Young

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int. 1048)

pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Resumen

La lipomatosis simétrica múltiple es un desorden raro que se caracteriza por el crecimiento simétrico de lipomas indoloros no encapsulados. Los lipomas se localizan predominantemente alrededor del cuello, en la cintura escapular y en la raíz proximal de miembros superiores e inferiores excluyendo la cara, los antebrazos y los muslos. Usualmente comienza en la edad media de la vida con predominancia en el sexo masculino. La mayoría de los pacientes presentan como antecedente una importante ingesta de alcohol. Existe un pequeño grupo de casos familiares. El análisis ultra-estructural de los adipocitos dentro del lipoma muestran características de tejido adiposo marrón más que blanco. Con respecto a las causas existen diferentes teorías. Recientemente se ha propuesto que existiría un defecto en la señal simpática lo que resultaría en una alteración de la proliferación y diferenciación de los adipocitos. Esta enfermedad se asocia con neuropatía, hepatopatía, hiperuricemia y tumores malignos del tracto orofaríngeo. El crecimiento del tejido adiposo puede causar apneas obstructivas del sueño, disnea, disfagia y compresión de los grandes vasos cervicales y mediastinales. El tratamiento dietético no tiene ningún impacto sobre el crecimiento del tejido lipomatoso. El único tratamiento aprobado es la remoción quirúrgica de las masas, pero la extirpación completa es difícil por lo cual las recaídas son frecuentes.

Palabras clave: Lipomatosis simétrica múltiple, enfermedad de Madelung.

Abstract

Multiple Symmetrical Lipomatosis

Multiple symmetrical lipomatosis is a rare disorder characterized by symmetrical growth of painless non encapsulated lipomata. The lipomata are predominantly located around the neck, shoulder girdle and proximal upper arms and legs with regularly excluding the face, the forearms and thighs. The onset of the disease is usually the middle-age with a predominance of the male sex. The majority of the patients have or have had a history of high ethanol intake. There is a small group of familial cases. In ultrastructural analysis the adipocytes within the lipomata show characteristics of brown adipose tissue rather than white adipose tissue. Concerning the etiology different theories exist. Most recently a defective sympathetic signaling resulting in altered proliferation and differentiation of adipocytes has been proposed. The disease can be associated with neuropathy, hepatopathy, hyperuricemia and malignant tumours of the oropharyngeal tract. Adipose tissue growth can cause obstructive sleep apnea syndrome, dyspnea, dysphagia and com-

pression of the great cervical and mediastinal vessels. Dietary treatment does not have any impact on lipomatous tissue growth. Surgical removal is the only proven means of therapy, but complete removal is difficult and relapses are seen. There can be seen a significant higher mortality in MSL patients. **Key words:** multiple symmetrical lipomatosis, madelung's disease.

Introducción

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM) es un tipo poco frecuente de obesidad. No hay que confundirla con las lipodistrofias las cuales describiremos en un artículo posterior. Benjamin Brodie describió por primera vez en 1846 en el St. George Hospital de Londres los aspectos típicos de la enfermedad¹. En 1888 Otto Wilhem Madelung presenta una serie de 33 casos de lipomatosis difusa del cuello y en 1898 Launois y Bensaude describen una serie de 65 pacientes con adenolipomatosis simétrica.

En la historia antigua se pueden encontrar ejemplos de LMS. La imagen de la "reina de Punt", en la tumba de la reina Hatshepsut, en Deir el-Bahari, Egipto (1450 a.C.), es considerada por algunos autores como uno de los primeros ejemplos documentados de esta entidad².

A lo largo del tiempo la LSM ha tenido diferentes denominaciones, a saber: síndrome de Launois-Bensaude, enfermedad de Brodie tipo II, enfermedad de Madelung, cuello grasoso de Madelung, lipoma difuso cervical, lipoma anular del cuello, adenolipomatosis simétrica, enfermedad de Buschke tipo II, lipomatosis simple indolora, lipomatosis benigna simétrica o lipomatosis simétrica difusa. En los últimos años, el término lipomatosis simétrica múltiple fue aceptado por la mayoría de los autores¹⁻³.

Desde 1846 hasta la fecha se publicaron más de 450 casos. Enzi y col². calcularon una incidencia de 4:100 000 en la población masculina italiana. Informes de casos recientes indican que la enfermedad no sólo se observa en los países de Europa occidental y de Norteamérica, sino que puede presentarse en todo el mundo y en todas las razas³.

La mayoría de los casos de LSM muestran un patrón de incidencia esporádica⁴, muy asociada con el abuso de alcohol, pasado o actual. Pero también se sabe de casos familiares que sugieren una forma hereditaria de la enfermedad. En casi todos estos casos se propusieron mecanismos autonómicos recesivos⁵. No obstante, se describió sólo un caso de LSM heredada por vía materna, el cual se caracte-

riza por una herencia mediada por el ADN mitocondrial. Este caso demuestra que existe una asociación con una mutación puntiforme del ADN mitocondrial en la posición 8344. Este es un defecto conocido por asociarse frecuentemente con la enfermedad mitocondrial denominada enfermedad de Fukuhara o síndrome MERRF (epilepsia mioclónica asociada con fibras rojas rasgadas [myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers])⁶. Todavía se desconoce la posible predisposición genética de los casos esporádicos de LSM.

Otra forma esporádica de lipomatosis similar a la LSM se observa en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratados con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)⁷.

La edad promedio de inicio de la LSM es de 41.8 ± 11.4 años con un intervalo de 22 a 74 años^{2,8}. El comienzo temprano es poco frecuente y se observa en los casos familiares o asociados a citopatías mitocondriales⁹. La enfermedad se presenta predominantemente los varones y, según la literatura, la relación varones-mujeres oscila entre 4:1 y 30:1.6.

Aspectos clínicos

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de depósitos grasos no encapsulados en variadas localizaciones anatómicas. El curso suele ser indolente, lentamente progresivo a lo largo de meses o años, aunque se han comunicado casos de evolución mucho más rápida.

De acuerdo con su etiología, los pacientes se clasifican en cinco grupos diferentes: 1) LSM idiopática, 2) LSM inducida por etanol, 3) LSM hereditaria o familiar, 4) LSM asociada con alteraciones del ADN mitocondrial y 5) LSM inducida por drogas. Las características clínicas de este grupo heterogéneo pueden describirse como similares pero no idénticas. Los pacientes afectados tienen en común la distribución simétrica de las masas lipomatosas, pero el grado de las manifestaciones clínicas varía, incluso se observan grandes variaciones dentro de cada grupo de LSM^{2,8,10}.

Para describir las características clínicas se pueden utilizar las clasificaciones de Enzi o de Donhauser. La primera distingue dos tipos, el I se caracteriza por tumores grasos que mantienen el aspecto de masas voluminosas redondeadas de diferente tamaño, bien circunscriptas y localizadas en la parte superior del cuerpo o enfermedad de Madelung (Fig. 1).

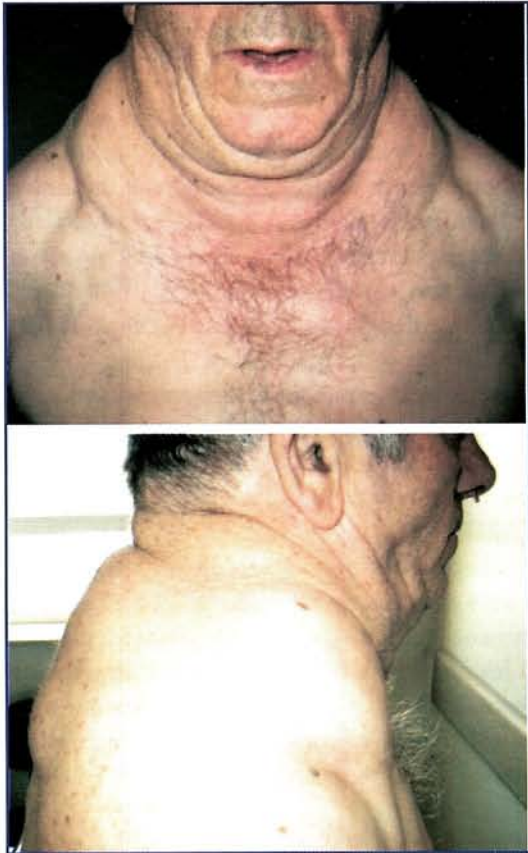


Figura 1. Lipomatosis tipo I. Enfermedad de Madelung

El crecimiento de estas masas es lento y el tejido lipomatoso frecuentemente se distribuye en las zonas profundas. El tejido adiposo no afectado generalmente está reducido e incluso atrófico. En la lipomatosis tipo II, el tejido lipomatoso se extiende y penetra en la capa grasa subcutánea del tórax, abdomen, brazos y piernas, lo que hace que los pacientes tengan el aspecto de un cuadro de obesidad simple o síndrome de Launois-Bensaude-Enzi (Fig. 2). En estos individuos el índice de masa corporal (IMC) tiende a ser elevado².

En la clasificación de Donhauser se distinguen tres tipos. El tipo I es el denominado en collarín.

Es una lipomatosis localizada, también denominada cuello graso de Madelung, equiparable al tipo I de Enzi. El tipo II se lo conoce como de cintura escapular o pseudoatlético (Fig. 2). El tipo III o de cadera-cintura también es llamado tipo ginoide¹¹.

Las localizaciones más frecuentes de las masas lipomatosas subcutáneas son el área submentoniana (92.3%), la región de la nuca (67.7%), las áreas dorsal y deltoidea (54.8%), el abdomen (45.2%), la parte proximal del brazo (41.9%), la región mamaria (32.3%) y la parte proximal de las piernas (19.4%)⁸. También se observaron localizaciones po-

co frecuentes en la región laríngea, acral y escrotal¹². Se han descrito también la lipomatosis mediastino-abdominal, la lipomatosis pélvica y la lipomatosis epidural, esta última generalmente asociada a corticoterapia y laminectomía.

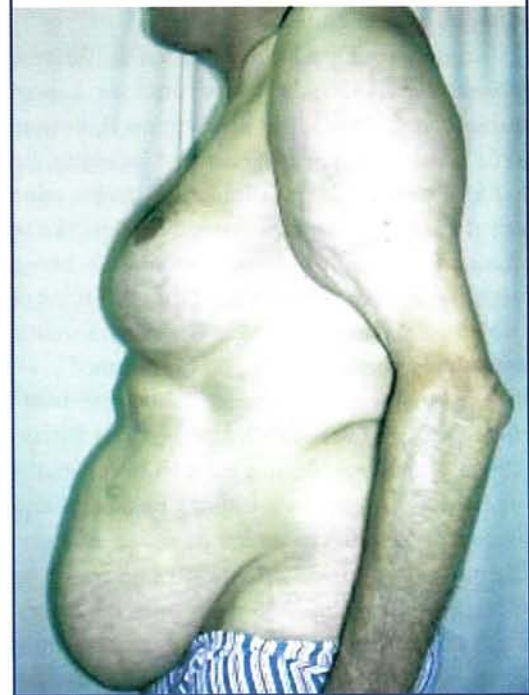


Figura 2. Lipomatosis tipo II o síndrome de Launois-Bensaude-Enzi: Masas simétricas múltiples localizadas en hombros, mamas, fosas lumbares, flancos y abdomen.

Muchas enfermedades deben ser tenidas en cuenta para el diagnóstico diferencial, especialmente du-

rante las primeras etapas.

Estas son la obesidad simple, obesidad zonal femenina, enfermedad de Cushing, lipomatosis dolorosa (enfermedad de Dercum), lipomas múltiples hereditarios, neurolipomatosis de Alsberg, lipomatosis nodular de Krabbe-Bartels, lipomatosis de Touraine-Renault, seudolipomatosis de Verneuil-Potain, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, síndrome de Frölich, enfermedades linfoproliferativas, metástasis de los nódulos linfáticos, tumores de tiroides, quistes cervicales, hemangioma, lipomixangioma, neurofibroma y la lipomatosis esteroidea^{2, 8, 13}.

Aspectos metabólicos y complicaciones

Las alteraciones del metabolismo lipídico constituyen un aspecto del síndrome metabólico frecuentemente asociado a la obesidad troncal. Estas alteraciones observadas en la obesidad simple son la hipertrigliceridemia, aumento de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hiperleptinemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina¹⁴. En 1983, Enzi y col. estudiaron un grupo de 15 pacientes con LSM e individualizaron 4 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IV y dos con el tipo V según la clasificación de Frederickson¹⁵. Los triglicéridos plasmáticos no aumentaron significativamente y el promedio de los niveles de colesterol fue normal. Los valores de los fosfolípidos plasmáticos fueron significativamente superiores y los niveles del LDL total, significativamente inferiores en comparación con los controles. Al aumentar constantemente los niveles de HDL, HDL2 y apolipoproteína A-I (apoA-I), Enzi y col. postularon que los pacientes con LSM poseían un tipo primario de hiperalfalipoproteinemia¹⁵.

En los últimos años, el tejido adiposo blanco se describió como un órgano endocrino muy activo y con una variedad de productos de secreción con actividad biológica sustancial¹⁶. Hasta el momento, la leptina es la adipocitoquina mejor descrita y se correlaciona con los depósitos grasos. En 2003, Nisolo y col. describieron que los niveles circulantes de leptina de los pacientes con LSM fueron similares a los de individuos con peso normal¹⁷. En 2004 Haap y col. publicaron resultados distintos encontrando niveles muy elevados de leptina¹⁸.

En muchos casos de LSM se informó intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 manifiesta y la alteración del metabolismo de la glucosa se consideró una pa-

tología metabólica característica de los pacientes con LSM¹¹. Sin embargo, muchos estudios llevados a cabo con un número importante de pacientes mostraron pocos individuos con diabetes 2 declarada^{3, 11}. La prevalencia de la diabetes tipo 2 en los pacientes con LSM puede ser calculada en un 10%, valor que corresponde a la prevalencia esperada para la población masculina de edad media.

Algunos pacientes con LSM tienen resistencia a la insulina pero un número significativo de individuos no está afectado por este rasgo distintivo del síndrome metabólico¹⁸.

En los pacientes con LSM no se observaron alteraciones de las funciones tiroidea, suprarrenal, hipofisaria o testicular, ni disfunciones del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal³.

Aunque la LSM es frecuentemente considerada un tipo de obesidad, puede asociarse con sobrepeso, peso normal o peso bajo.

Es importante remarcar que las complicaciones ateroscleróticas desempeñarían un papel poco importante en esta enfermedad. Esto podía deberse al aumento de las HDL y el descenso de las LDL en los pacientes con LSM. Por otra parte, no se comunicaron asociaciones con la hipertensión, u otro factor de riesgo cardiovascular principal.

Con relación a las alteraciones hepáticas y la anemia macrocítica, no se encontraron diferencias en las pruebas de funcionalidad hepática, niveles de ácido fólico y recuentos hematimétricos entre los pacientes con LSM bebedores, bebedores moderados y los controles. Entre los bebedores pesados se observaron valores anormales, los cuales recuperaron rápidamente la funcionalidad hepática cuando suspendieron la ingesta de alcohol. Esta observación sugiere una relación entre el consumo de etanol y las alteraciones hepáticas, pero parece que la LSM sola, sin abuso continuo de alcohol, no induce patología hepática per se. En la mayoría de estos pacientes se observan síntomas de neuropatía periférica, central y autonómica¹⁹. Este cuadro es una causa importante de incapacidad grave. La elevada mortalidad mostrada por los pacientes con LSM, en comparación con los controles no afectados, podría deberse a la neuropatía autonómica²⁰.

La neuropatía periférica se presenta fundamentalmente como una afección sensorial y motora de los miembros inferiores.

La alteración del sistema nervioso autónomo se caracteriza por taquicardia de reposo, anhidrosis, hiperhidrosis, sudoración, síndrome aurículotemporal (o de Frey) e impotencia^{2, 20}. La ataxia cerebelo-

sa es el hallazgo neuropático más frecuente. En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones neurológicas ocurren muchos años después de la formación de los tumores lipídicos. Pareciera existir una relación entre la gravedad de los síntomas y la duración de la enfermedad.

Los síntomas neurológicos son similares a los observados en el alcoholismo. Pero los hallazgos ultraestructurales y la existencia de neuropatías en pacientes que no consumen alcohol desalentaron la teoría de que esta enfermedad es simplemente una secuela del alcoholismo^{2,8}. El cuadro histopatológico típico de la polineuropatía inducida por el etanol es la degeneración axonal²¹, y en las biopsias de los pacientes con LSM se observa una lenta atrofia axonal progresiva, lo que orienta a un defecto de las neuronas centrales. Las alteraciones autonómicas como la sudoración, taquicardia de reposo e impotencia se consideran factores pronósticos desfavorables, debido a su asociación con la muerte súbita²⁰. Las complicaciones que resultan del crecimiento tisular son poco placenteras, si bien los lipomas por sí mismos no causan dolor, puede haber eritema y livedo reticularis inducidas por la tensión de la piel. Las masas lipomatosas pueden causar compresión de las estructuras cervicales y mediaspinales y provocar ronquidos, apnea obstructiva del sueño y ronquera²². Además, puede reducirse la movilidad de la cabeza y extremidades y los pacientes pueden padecer alteraciones para hablar y comer. Algunas condiciones como disnea, disfagia y el síndrome de compresión de la vena cava superior pueden requerir la intervención quirúrgica.

Existen pocos casos documentados de transformación maligna a liposarcoma^{23,24}. Algunos autores comunicaron una prevalencia elevada de tumores malignos del tracto orofaríngeo superior pero podría deberse al aumento de la prevalencia de alcoholismo y tabaquismo en el grupo de pacientes estudiado²⁵. No obstante, en los individuos con síntomas aéreo-digestivos, debe descartarse un carcinoma antes de atribuir este cuadro a la compresión grasa. Se ha descrito un caso asociado a síndrome de Raynaud.

Características histológicas y fisiopatológicas

En los humanos, se distingue el tejido adiposo blanco del marrón. El tejido adiposo blanco se caracte-

riza por el elevado contenido lipídico y en los adultos representa el tipo predominante. La obesidad simple es una enfermedad del tejido adiposo blanco²⁶. El tejido marrón ("grasa parda") consiste en adipocitos con múltiples vacuolas y el color marrón se debe al elevado contenido de mitocondrias. Este tejido desempeña un papel fundamental en la termorregulación²⁶. La proteína no acoplada 1 (UCP-1) contribuye a esta función del tejido adiposo. En el feto humano, la grasa parda comprende hasta el 70% de las grasas totales. Con el aumento de la edad, este tejido se transforma en tejido adiposo blanco aunque una cantidad significativa de adipocitos pardos pueden existir a lo largo de la vida. Si bien con microscopía óptica los adipocitos de la LSM parecen células monovaculares maduras, el análisis ultraestructural muestra vacuolas múltiples similares a la de los adipocitos del tejido adiposo marrón. Además, se pudo demostrar que los adipocitos de la LSM expresan la UCP-1. El tamaño promedio de estas células es más pequeño que el de los adipocitos normales, lo que sugiere que la LSM se presenta como una forma hiperplásica de obesidad acompañada por el crecimiento del tejido lipomatoso merced a la proliferación celular y diferenciación de los preadipocitos o por mecanismos similares a los neoplásicos, si bien la transformación maligna del tejido lipomatoso es extremadamente poco frecuente, como se mencionó anteriormente²⁷. En resumen, la LSM podría originarse en la proliferación casi neoplásica de los adipocitos blancos diferenciados o en remanentes del tejido pardo.

Hasta el momento existen distintas teorías que describen la fisiopatología de la LSM. Algunos autores postularon la existencia de una regulación simpática defectuosa. Kodish y col. sugirieron la denervación del tejido lipomatoso²⁸. En 1977, Enzi y col. observaron la falta casi completa de la respuesta lipolítica a las catecolaminas²⁹. Estudios posteriores arrojaron resultados distintos³⁰.

Nisoli y col. revelaron la alteración de la señalización simpática en el tejido lipomatoso, lo que indujo la desregulación de la proliferación y diferenciación de los adipocitos en la LSM, más que una falla en la lipólisis³¹.

En algunos casos de LSM, especialmente en las formas familiares y hereditarias, existiría un defecto en el ADN mitocondrial^{32,33}. Un ejemplo está dado por el síndrome MERRF, aunque también existen grupos de pacientes que no poseen características

de este síndrome pero presentan defectos del ADN mitocondrial. Por otra parte, existen formas de LSM familiar o hereditaria que no presentan alteraciones de esta estructura molecular³⁴.

La asociación con el alcoholismo en 60% a 90% de los casos forjó distintas teorías relativas al potencial fisiopatológico del alcohol.

Se sabe que el consumo prolongado de etanol disminuye la síntesis de proteínas mitocondriales.

Alternativamente, el alcohol induce la generación de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Además, se observa la degradación y depleción del ADN mitocondrial del cerebro, músculo cardíaco y esquelético. Huttunen y Kortelainen demostraron que el consumo prologado afectaba el crecimiento del tejido adiposo marrón.

Estos hallazgos sugieren la proliferación y diferenciación, inducida por el alcohol, de las células precursoras en adipocitos pardos³⁵.

Los estudios llevados a cabo en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentaron algunas características de la LSM cuando recibieron TARGA, indicaron que existen formas de la enfermedad que están determinadas genéticamente y variedades que se manifiestan ante la presencia de agentes tóxicos³⁶.

Se ha descrito el comienzo luego del trasplante hepático en un paciente.

Opciones terapéuticas

La LSM puede considerarse una enfermedad crónica de lenta progresión. Nunca se observó que los tumores desaparecieran completamente, si bien en algunos pocos casos éstos casi no pudieron ser reconocidos. Además de las complicaciones físicas debidas al crecimiento tisular, muchos pacientes se enfrentan con dilemas cosméticos y psicológicos ya que se avergüenzan de su apariencia física. Incluso

estos problemas psicológicos pueden culminar con el suicidio. Para los pacientes, la información respecto de su diagnóstico puede resultar en un alivio parcial. Obtienen una explicación de por qué los esfuerzos dietéticos, que muchos realizan durante años, no son efectivos.

A diferencia de la obesidad simple, las medidas dietéticas no tienen efecto alguno sobre la enfermedad. Incluso la caquexia debida a, por ejemplo, un carcinoma metastásico avanzado no reduce el tamaño de los lipomas³⁷. Se observó que la abstinencia de alcohol es parcialmente efectiva en la LSM y que el incremento del consumo resultó en un aumento progresivo de los depósitos grasos subcutáneos³⁸. Smola y col. comunicaron recaídas de la enfermedad luego de la resección quirúrgica solamente en aquellos casos en que se continuó el consumo elevado de alcohol³⁹.

Hasta el momento, el tratamiento médico no es exitoso. Existe un solo reporte que describió el efecto terapéutico significativo del salbutamol oral en un individuo. En 2001, Fisher y col. comunicaron la regresión de los lipomas luego de la inyección accidental de enoxaparina⁴⁰.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Existen varios estudios que incluyeron un número relativamente importante de pacientes^{41,42}.

Se realizaron liposucciones o lipectomías según el tamaño y la localización de los tumores. Las masas lipomatosas penetran en las estructuras vecinas, lo que hace dificultosa la remoción completa. La diferenciación intraquirúrgica del tejido adiposo fisiológico puede ser difícil.

El tejido remanente posquirúrgico puede permanecer quiescente durante períodos prolongados o también puede crecer rápidamente e inducir la recaída de la enfermedad.

Estudios recientes que combinaron la lipectomía con la liposucción mostraron resultados adecuados.

Conclusiones

La lipomatosis simétrica múltiple es una enfermedad poco frecuente con características clínicas definidas si bien se presenta en un grupo heterogéneo de pacientes. Aunque los individuos presentan características histológicas similares, todavía se desconoce la etiología de la enfermedad.

La LSM es un ejemplo claro de la necesidad de equipos multidisciplinarios que revelen los secretos de esta enfermedad compleja.

Bibliografía

1. Brodie BC. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. *Longman: London*; 1846: 275-6.
2. Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 56-64.
3. Lee HW, Kim TH, Cho JW, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis: Korean experience. *Dermatol Surg* 2003; 29: 235-40.
4. Klopstock T, Naumann M, Seibel P, *et al.* Mitochondrial DNA mutations in multiple symmetric lipomatosis. *Mol Cell Biochem* 1997; 174: 271-5.
5. Chalk CH, Mills KR, Jacobs JM, Donaghy M. Familial multiple symmetric lipomatosis with peripheral neuropathy. *Neurology* 1990; 40(8): 1246-1250.
6. Gamez J, Playan A, Andreu AL, *et al.* Familial multiple symmetric lipomatosis associated with the A8344G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* 1998; 51: 258-60.
7. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997; 350 (9091): 1596.
8. Enzi G, Busetto L, Ceschin E, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 253-61.
9. Castro-Gago M, Alonso A, Pintos Martínez E, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis associated to polyneuropathy, atrophy of the cerebellum and mitochondrial cytopathy. *Rev Neurol* 2003; 36: 1026-9.
10. 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: 663-74.
11. Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, Braun-Falco O. Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome. *Hautarzt* 1991; 42: 311-314.
12. Soler R, Requejo I, Fontan FJ, Lopez-Suso ME. MR of laryngeal and scrotal involvement in multiple symmetrical lipomatosis. *Eur Radiol* 1997; 7: 946-8.
13. Stavropoulos PG, Zouboulis CC, Trautmann C, Orfanos CE. Symmetric lipomatosis in female patients. *Dermatology* 1997; 194: 26-31.
14. Harsch IA, Schahin SP, Fuchs FS, *et al.* Insulin resistance, hyperleptinemia, and obstructive sleep apnea in Launois-Bensaude syndrome. *Obes Res* 2002; 10: 625-32.
15. Enzi G, Favaretto L, Martini S, *et al.* Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue with hyperlaphalipoproteinemia. *J Lip Res* 1983; 24: 566-74.
16. Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. *J Clin Invest* 2003; 111: 173-4.
17. Nisoli E, Regianini L, Briscini L, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. *J Pathol* 2002; 198: 378-87.
18. Haap M, Siewecke C, Thamer C, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis: a paradigm of metabolically innocent obesity? *Diabetes Care* 2004; 27: 794-5.
19. 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):684-686.
20. Fedele D, Bellavere F, Bosello G, Cardone C, Girardello L, Ferri M, Enzi G. Impairment of cardiovascular autonomic reflexes in multiple symmetric lipomatosis. *J Auton Nerv Syst* 1984; 11(2):181-188.
21. Neundorfer B. Alcohol polyneuropathy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69 (8): 341-345.
22. Constantinidis J, Steinhart H, Zenk J, Bohlender J, Iro H. Surgical therapy of Madelung's disease in the head and neck area. *HNO* 2003; 51 (3): 216-220.
23. Cinti S, Enzi G, Cigolini M, Bosello O. Ultrastructural features of cultured mature adipocyte precursors from adipose tissue in multiple symmetric lipomatosis. *Ultrastruct Pathol* 1983; 5 (2-3):145-152.
24. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Br J Plast Surg* 1983; 36 (2):187-189.
25. Chan ES, Ahuja AT, King AD, Lau WY. Head and neck cancers associated with Madelung's disease. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(4):395-397.
26. Ricquier D. Neonatal brown adipose tissue, UCP1 and the novel uncoupling proteins. *Biochem Soc Trans* 1998; 26 (2):120-123.
27. Nielsen S, Levine J, Clay R, Jensen MD. Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (6): 2717-2720.
28. Kodish ME, Alsever RN, Block MB. Benign symmetric lipomatosis: functional sympathetic denervation of adipose tissue and possible hypertrophy of brown fat. *Metabolism* 1974; 23 (10): 937-945.
29. Enzi G, Inelmen E, Baritussio A, Dorigo P, Prosdocimi M, Mazzoleni F. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. *J Clin Invest* 1977; 60 (6):1221-1229.
30. Kather H, Schroder F. Adrenergic regulation of fat-cell lipolysis in multiple symmetric lipomatosis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12(6):471-474.
31. Nisoli E, Clementi E, Tonello C, Sciorati C, Briscini L, Carruba MO. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br*

J Pharmacol 1998; 125 (4):888-894.

32. Berkovic SF, Andermann F, Shoubridge EA, Carpenter S, Robitaille Y, Andermann E, Melmed C, Karpati G. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29(5): 566-569.

33. Silvestri G, Ciafaloni E, Santorelli FM, Shanske S, Servi-dei S, Graf WD, Sumi M, DiMauro S. Clinical features associated with the A/G transition at nucleotide 8344 of mt DNA ("MERRF mutation"). *Neurology* 1993; 43(6):1200-1206.

34. Matthews PM, Squier MV, Chalk C, Donaghy M. Mitochondrial abnormalities are not invariably present in neurologic syndromes associated with multiple symmetric lipomatosis. *Neurology* 1995; 45(1):197-198.

35. Huttunen P, Kortelainen ML. Long-term alcohol consumption and brown adipose tissue in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 60(6):418-424.

36. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351 (9119):1881-1883.

37. Madelung OW. Ueber den Fetthals (diffuses Lipom des Halses) [About the fatty neck - diffuse lipoma of the neck]. *Archiv für klinische Chirurgie* 1888; 37:106-130.

38. Ciambelli F, Limbiati S, Mattaini R, Mozzana R. Symmetric multiple lipomatosis. A case report with an unusual onset. *Minerva Med* 2000; 91(5-6):123-126.

39. Smola MG, Scharnagl E, Deutschmann W, Beham A. Multiple symmetrical lipomatosis. A retrospective study of 14 cases and review of the literature. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1988; 20(5):234-238.

40. 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):629-630.

41. Horl C, Biemer E. Benign symmetrical lipomatosis. Lipectomy and liposuction in the treatment of Madelung's disease. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1992; 24 (2):93-96.

42. Kuipers T, Greulich M, Gubisch W. Clinical aspects and therapy of benign symmetrical lipomatosis - Madelung's disease. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1999; 31(6):393-400.

