



Disponibile online all'indirizzo [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



## CASO CLINICO

# Malattia di Madelung: descrizione di un caso clinico

## *Madelung's disease: a case report*

Lorenzo Scaglione<sup>a,\*</sup>, Renato Ariano<sup>a</sup>, Guido Rizzi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Dipartimento Specialità Mediche (Direttore: Dott. Guido Rizzi), Divisione di Medicina Interna, Ospedale di Bordighera (IM)*

<sup>b</sup> *Divisione di Medicina Interna, Ospedale di Imperia*

Ricevuto il 15 ottobre 2010; accettato il 7 marzo 2011  
disponibile online il 25 maggio 2011

### KEYWORDS

Madelung disease;  
Launois-Bensaude  
syndrome;  
Multiple symmetric  
lipomatosis.

### Summary

**Introduction:** Madelung's disease, also known as Multiple Symmetric Lipomatosis (MSL) or the Launois-Bensaude syndrome, is characterized by subcutaneous lipid deposits, which, unlike lipomas, are nonencapsulated. The disease is diagnosed mainly in Mediterranean countries, and 90% of all cases involve male alcoholics. These masses are usually found on the neck, chest, abdomen, and arms. The symptoms are the result of acute sensorimotor axonal neuropathy caused by compression. Treatment (surgical and/or medical) does not produce significant or lasting results.

**Case report:** We describe the case of a 57-year old male alcoholic (daily ethanol intake: approximately 2 L of wine), who has been treated and followed by our staff for 6 years.

**Discussion and conclusions:** As this case illustrates, management of MSL is often associated with serious difficulties related to the patient's alcoholism. The effects of adipose tissue masses on the sensitive and motor nervous system are complicated by the effects of alcoholic neuropathy, requiring complex long-term monitoring. Treatment is often compromised by poor compliance related to patient's drinking problems. Madelung's disease is currently regarded as a rare disease, although we suspect that the incidence in Italy (and in the rest of the world) has probably been underestimated for various reasons.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Introduzione

Le lipomatosi multiple familiari sono condizioni patologiche nelle quali gruppi di cellule adipose mature iniziano a crescere

spontaneamente formando tumori di grasso o lipomi nel sottocutaneo e più raramente in organi interni [1]. Questa patologia è di origine sconosciuta, anche se è stata riscontrata un'impronta genetica dovuta a mutazione del DNA

\* Corrispondenza: c.so G. Mazzini 45 - 18038 Sanremo (IM).  
E-mail: [lorenzo.s@inwind.it](mailto:lorenzo.s@inwind.it) (L. Scaglione).

mitocondriale. Vi sono forme asintomatiche e altre dolorose, come la malattia di Dercum o lipomatosi dolorosa, descritta per la prima volta nel 1888.

Una variante non dolorosa è l'adenolipomatosi simmetrica multipla definita (Multiple Symmetric Lipomatosis, MSL) nel 1898 da Pierre-Emile Launois e Raoul Bensaude [2], ancora prima da Brodie nel 1946 [3] e attualmente conosciuta anche come "malattia di Madelung" [4], patologia anch'essa piuttosto rara e di origine ignota. Sino a oggi ne sono stati descritti in letteratura alcune centinaia di casi.

La malattia è più diffusa nell'area mediterranea.

Si calcola che in Italia l'incidenza sia di 1/25.000 maschi fra i 30 e i 60 anni, con un rapporto maschi/femmine da 15:1 a 30:1 [5]. La malattia di Madelung è caratterizzata da un deposito di tessuto lipidico in diverse zone del corpo, con predilezione per il collo, e quindi gli arti superiori, le ascelle, il dorso e l'addome, che causa un habitus pseudoatletico; generalmente le neoformazioni tendono a essere più voluminose e a presentarsi inizialmente dal lato sinistro.

A differenza del vero lipoma, queste masse adipose non sono racchiuse entro una capsula membranosa. I depositi lipidici possono crescere lentamente (nell'arco di anni) o anche in pochi mesi.

Sono stati identificati tre pattern di distribuzione del tessuto lipomatoso:

- nel tipo 1 i depositi mantengono l'aspetto di masse circoscritte e protrudenti localizzate principalmente alla base del collo, in regione sopraclavicolare e a livello dei deltoidi. In questa forma è possibile l'interessamento della vena cava e della trachea, che possono venire compresse con conseguente sintomatologia di dispnea e disfagia [6–8];
- nel tipo 2 i tessuti lipomatosi si estendono al tronco e alle parti prossimali delle estremità, conferendo al paziente un aspetto grossolanamente pseudoatletico. In questo pattern l'estensione mediastinica è generalmente assente;
- nel tipo 3 le masse si localizzano alla regione pelvica (tipo ginoide) [9].

Il nostro paziente apparteneva al pattern di tipo 2.

I rapporti tra masse adipose e organi contigui sono ben evidenziate dalla TAC e dalla RMN [10,11].

La malattia colpisce prevalentemente (nel 90% dei casi) individui maschi con storia di alcolismo intorno ai 35-40 anni: circa il 60% dei pazienti è sovrappeso o obeso [12] ma forse l'obesità è correlata a fattori razziali [13]. È stata riportata anche un'associazione con esposizione al petrolio e al carbone.

La diagnosi differenziale può includere la malattia di Cushing, l'ostruzione della vena cava superiore e la malattia di Hodgkin. L'associazione con altre patologie metaboliche è rara, comunque è più tipica con l'alcolismo e patologie associate, come gotta [14] e cirrosi epatica; sono descritte anche associazioni con diabete mellito di tipo 2, obesità, ipertensione, ipertrofia dolorosa simmetrica delle parotidi.

Secondo alcuni autori il diabete potrebbe essere più una conseguenza della pancreatite alcol-indotta anziché essere correlato a resistenza insulinica da aumento del tessuto adiposo; nella maggioranza di questi pazienti, infatti, si riscontrerebbe prevalentemente adipose sottocutaneo con grasso viscerale ridotto [15]. Secondo altri autori, come pure nel nostro caso, si riscontrerebbe comunque anche un aumento del grasso epatico e viscerale [16,17].

In alcuni di tali pazienti i livelli di colesterolo HDL sono aumentati, mentre quelli di LDL sono ridotti, con incremento dell'attività della lipoproteinlipasi [18].

Non è esclusa, anche se rara, una degenerazione maligna del lipoma, la cui crescita diventa allora più rapida. Peraltro è descritto, pur nella limitatezza della casistica disponibile, un rapporto tra le malattie di Madelung e di Dercum e le neoplasie; tra i pazienti affetti da cancro si registrerebbe, infatti, una maggiore incidenza di questi noduli sottocutanei.

Diversi casi sono stati descritti tra i pazienti affetti da HIV e in terapia con farmaci inibitori delle proteasi, probabilmente come conseguenza di mutazioni del DNA mitocondriale: gli analoghi nucleosidici infatti riducono l'attività della DNA-gamma-polimerasi mitocondriale, e i livelli di DNA mitocondriale calano negli individui che sviluppano iperlattacidemia iatrogena, per cui si evidenziano cambiamenti strutturali nei mitocondri del tessuto adiposo [19].

Un'altra ipotesi riconosce come causa della malattia la presenza di un difetto noradrenergico nella modulazione del grasso bruno; i mitocondri degli adipociti del grasso bruno sarebbero chiamati in causa anche nell'ipotesi di un'alterazione dello stimolo da noradrenalina (riduzione dell'effetto antiproliferativo) [20].

La biopsia muscolare è il gold standard per diagnosticare la malattia mitocondriale in pazienti con MSL [21].

La sintomatologia descritta in alcuni casi è comunque correlata alla localizzazione delle masse adipose: problemi neurologici delle estremità tra cui vertigini, anestesia o parestesie, fenomeni neurovegetativi come flushing postprandiale, fluttuazioni pressorie e della frequenza cardiaca, asma, problemi gastrointestinali (in particolare diarrea notturna), ulcere plantari e fratture delle ossa piccole del piede [22]. Compressioni mediastiniche e cervicali possono indurre disfagia, dispnea, limitazioni della motilità nucale [23].

In particolare, la polineuropatia assonale sensitivo-motoria tende a coinvolgere le parti distali ed è simmetrica, con interessamento delle fibre sensitive larghe e del sistema autonomo; questa complicanza colpisce circa l'85% dei pazienti con MSL, è evolutiva e può progredire verso l'invalidità [24,25]. La mortalità è intorno al 25,8%, essenzialmente correlata alla severa neuropatia autonoma.

Le terapie più diffuse a tutt'oggi sono quella chirurgica e la liposuzione; sebbene non siano presenti capsule attorno ai depositi adiposi, le aree sottoposte a liposuzione rispondono come i lipomi. Questo approccio, nonostante alcuni autori riportino risultati positivi [26–29], spesso ottiene risultati temporanei, data la tendenza delle masse adipose a recidivare piuttosto rapidamente nel tempo, con la necessità di essere ripetutamente rimosse [30–35]. Di recente si sono tentati trattamenti farmacologici dapprima con salbutamolo [36], poi con fibrati sfruttando l'attività pleiotropica ipolipidica per l'azione sui recettori alfa-agonisti (PPAR-alpha) [37].

## Case report

Paziente maschio di 57 anni, di professione carpentiere, viene inviato dal medico curante al nostro Servizio di Endocrinologia e Metabolismo nel marzo 2002 per il progressivo aumento delle dimensioni del collo, nel sospetto di grosso gozzo cistico.

Anamnesi negativa per patologie pregresse di rilievo. Non fumatore. Bevitore di vino (circa 2 L/die). Negativa l'anamnesi familiare per lipomatosi.

Il paziente lamentava un graduale accrescimento di masse presenti già da diversi anni e localizzate al collo, nonché alle braccia, al torace e all'addome (figg. 1-4), ma solo quelle cervicali provocavano disturbi consistenti in dolorabilità, limitazione funzionale, parestesie, soprattutto nell'ambiente di lavoro.

L'ecografia della tiroide evidenziava una ghiandola nella norma per volume e caratteristiche morfologiche.

Gli accertamenti clinici di laboratorio avevano evidenziato funzionalità tiroidea nella norma con assenza di anticorpi antitiroidei; gli altri ormoni dosati (prolattina, DHEA-S, cortisolo, ACTH, insulina) erano risultati normali.

Marcatori tumorali (CEA, Ca19-9, Ca15-3, Ca125, ferritina e alfa-fetoproteina) normali; PSA 16,5 ng/mL; glicemia, elettroliti, profilo lipidico, esami di funzionalità renale normali; GOT 102 UI/L, gamma-GT 398 UI/L, amilasi normali. Emocromo normale con MCV 104 fL.

L'elettrocardiogramma era nella norma.

L'ecografia prostatica segnalava ghiandola di dimensioni e morfologia nei limiti per l'età del paziente. Non si evidenziavano lesioni occupanti spazio a livello della regione periferica.

La TAC del torace non evidenziava alterazioni focali né lesioni bronchiali e linfadenomegalie ilo-mediastiniche. A livello addominale non si riscontravano lesioni surrenaliche, epatiche o renali. Milza regolare. Assenza di dilatazioni aortiche.

La TAC del collo segnalava "a livello della regione cervicale bilateralmente e posteriormente voluminose masse ipodense riferibili a tessuto adiposo estendentisi fino alla regione sovraclaveare; tali formazioni non determinano compressione né infiltrazione delle strutture vascolari, mentre dislocano esternamente e anteriormente entrambi i muscoli sternocleidomastoidei".

Veniva infine effettuata una consulenza neurologica che sottolineava iporefflessia profonda diffusa, assenza di grossolani deficit agli arti, coordinazione in ordine. Il paziente riferiva impotenza funzionale all'arto superiore destro.



Figura 1 Aspetto pseudoatletico: vista frontale.

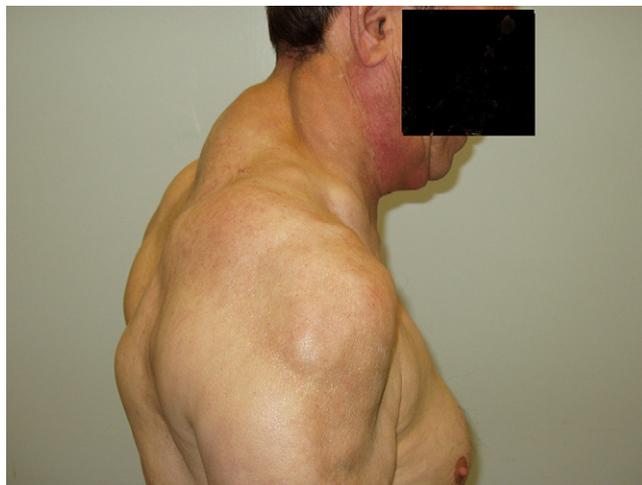


Figura 2 Lipomi alle spalle e al collo.



Figura 3 Aspetto pseudoatletico: vista laterale.



Figura 4 Lipomi al dorso e collo.

Presentava, inoltre, evidenza dei tendini palmari bilateralmente (Dupuytren).

Veniva consigliata elettromiografia dell'arto superiore destro, che il paziente rifiutava.

Il 23 aprile 2002 si procedeva ad agobiopsia della formazione laterocervicale destra, che all'esame citologico evidenziava frustoli di connettivo stromale con adesi adipociti, in quadro compatibile con diagnosi clinica di lipoma.

Per l'intensa sintomatologia algica al collo e retronucleale il paziente veniva ricoverato in UO di Chirurgia ove era sottoposto a intervento di escissione delle masse lipomatose nel luglio dello stesso 2002. L'esame istologico delle quattro masse asportate in regione cervicale posteriore e laterale ne confermava la natura lipomatosa.

Al controllo presso il nostro ambulatorio, il 29 gennaio 2003, il paziente riferiva peraltro dolenzia e dolorabilità delle formazioni analoghe alle spalle e sulle braccia, che apparivano aumentate di volume rispetto al controllo di circa un anno prima. In tale occasione al paziente veniva consigliata astensione assoluta dall'alcol e terapia con salbutamolo.

Il paziente si allontanava dal follow-up e non ha dato più notizie di sé fino a quando è stato ricontattato telefonicamente e convinto a farsi rivalutare nel nostro ambulatorio. Sebbene mostrasse sempre scarsa compliance al follow-up, alla fine di dicembre 2005 il paziente accettava di sottoporsi a check-up anche nell'intenzione di escludere la comparsa di patologia neoplastica. Anche in questo caso sia la radiografia del torace sia l'ecografia dell'addome risultavano negative per patologia neoproduttiva, così come nella norma risultavano gli esami di screening di laboratorio e una rivalutazione degli assi ormonali. Il profilo lipidico risultava anch'esso nella norma. Si segnalava peraltro fegato aumentato di volume come da epatopatia cronica fibrosteatosica senza lesioni focali, verosimilmente di origine esotossica, come confermato anche dai dati di laboratorio e dall'anamnesi.

Un'ecografia prostatica transrettale con biopsia e valutazione urologica evidenziava semplice ipertrofia, per cui il paziente veniva sottoposto a terapia con antiandrogeni.

Ai controlli successivi, nel settembre 2007 e nella primavera 2008, il paziente presentava reperti invariati a eccezione di un progressivo peggioramento della funzionalità epatica. Una proposta di intervento di liposuzione sulle formazioni del collo veniva rifiutata dal paziente stesso, che a fine 2008 si trasferiva in altra regione rendendosi irreperibile.

## Discussione

Il paziente è stato seguito per circa 6 anni. In questo arco temporale non si sono manifestati segni o sintomi di patologie subentranti, tantomeno neoplastiche, sebbene alcuni autori ne abbiano segnalato il rischio in questa lipomatosi. Purtroppo l'esiguità delle casistiche non permette di compiere valutazioni statistiche affidabili, ed è probabile che un'eventuale comparsa di lesioni neoproduttive sia correlata ad altre patologie o, come avviene in molti casi (incluso quello del nostro paziente), a conseguenze dell'abuso alcolico.

Gli effetti delle masse adipose sul sistema nervoso sensitivo e motorio si sommano a quelli della neuropatia alcolica influenzando a lungo termine la prognosi *quoad valetudinem*

e *quoad vitam*, con la necessità di un follow-up lungo e oneroso [38].

La gestione della malattia di Madelung in pazienti etilisti risulta ancora più complicata a causa della scarsa compliance che tali individui spesso mostrano nei confronti di accertamenti e terapie.

D'altra parte non è ancora stata dimostrata un'eventuale efficacia dell'astensione dall'alcol sul decorso della malattia e/o sulle complicanze, né è stata possibile fino a oggi una comparazione tra pazienti con lipomatosi simmetrica etilisti e non etilisti.

La malattia di Madelung al momento è inclusa nel gruppo delle malattie rare, sebbene a nostro parere la sua incidenza, in Italia come nel mondo, sia probabilmente sottostimata per varie ragioni; questo ovviamente rappresenta un limite nella definizione eziopatogenetica e nell'approccio terapeutico.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

## Bibliografia

- [1] Shanks JA, Paranchych W, Tuba J. Familial multiple lipomatosis. *Can Med Assoc J* 1957;77(9):881-4.
- [2] Launois PE, Bensaude R. De l'adénolipomatose symétrique. *Bull Soc Méd Hôp Paris Mémoires* 1898;1:298-318.
- [3] Brodie BC. Clinical Lectures on Surgery. Delivered at St. George's Hospital. Philadelphia, PA: Lea & Blanchard; 1846. p. 201-10.
- [4] Madelung OW. Über den Fetthals (diffuses Lipom des Halses). [von Langenbeck's]. *Archiv Klinische Chirurgie (Berlin)* 1888;37:106-30.
- [5] Guilemany JM, Romero E, Blanch JL. An aesthetic deformity: Madelung's disease. *Acta Otolaryngol* 2005;125(3):328-30.
- [6] Birnholz JC, Macmillan Jr AS. Advanced laryngeal compression due to diffuse, symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *Br J Radiol* 1973;46(544):245-9.
- [7] Chuang CC, Cheng YF, Chang HP, Lin CZ. Madelung's disease. *J Chin Med Assoc* 2004;67(11):591-4.
- [8] Moretti JA, Miller D. Laryngeal involvement in benign symmetric lipomatosis. *Arch Otolaryngol* 1973;97(6):495-6.
- [9] Mevio E, Calabrò P, Redaelli GA, Perano D, Rosso R. Benign symmetrical lipomatosis: Madelung's disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1997;17(1):64-7.
- [10] Enzi G, Biondetti PR, Fiore D, Mazzoleni F. Computed tomography of deep fat masses in multiple symmetrical lipomatosis. *Radiology* 1982;144(1):121-4.
- [11] Zhang XY, Li NY, Xiao WL. Madelung disease: manifestations of CT and MR imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):e57-64.
- [12] Topalo VM. Benign symmetrical lipomatosis with predominant localization in the neck area (Madelung's disease). *Khirurgiia (Mosk)* 1992;3:26-32.
- [13] Lee HW, Kim TH, Cho JW, Ryu BY, Kim HK, Choi CS. Multiple symmetric lipomatosis: Korean experience. *Dermatol Surg* 2003;29(3):235-40.
- [14] Greene ML, Glueck CJ, Fujimoto WY, Seegmiller JE. Benign symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude adenolipomatosis) with gout and hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1970;48(2):239-46.
- [15] Haap M, Siewecke C, Thamer C, Machann J, Schick F, Häring HU, et al. Multiple symmetric lipomatosis: a paradigm of metabolically innocent obesity? *Diabetes Care* 2004;27(3):794-5.

- [16] Harsch IA, Schahin SP, Fuchs FS, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, et al. Insulin resistance, hyperleptinemia, and obstructive sleep apnea in Launois-Bensaude syndrome. *Obes Res* 2002; 10(7):625–32.
- [17] Nemi S, Maxit M. Lipomatosis simétrica múltipla. *Revista Hospital Privado de Comunidad* 2003;6(2).
- [18] Mukhopadhyay A, Wei B, Zullo SJ, Wood LV, Weiner H. In vitro evidence of inhibition of mitochondrial protease processing by HIV-1 protease inhibitors in yeast: a possible contribution to lipodystrophy syndrome. *Mitochondrion* 2002;1(6):511–8.
- [19] Nisoli E, Regianini L, Briscini L, Bulbarelli A, Busetto L, Coin A, 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(3):378–87.
- [20] Schoffer K, Grant I. Multiple lipomas, alcoholism, and neuropathy: Madelung's disease or MERRF? *Muscle Nerve* 2006;33(1): 142–6.
- [21] Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(1):56–64.
- [22] Pollock M, Nicholson GI, Nukada H, Cameron S, Frankish P. Neuropathy in multiple symmetric lipomatosis. Madelung's disease. *Brain* 1988;111(Pt 5):1157–71.
- [23] Stopar T, Jankovic VN, Casati A. Four different airway-management strategies in patient with Launois-Bensaude syndrome or Madelung's disease undergoing surgical excision of neck lipomatosis with a complicated postoperative course. *J Clin Anesth* 2005;17(4):300–3.
- [24] Enzi G, Angelini C, Negrin P, Armani M, Pierobon S, Fedele D. Sensory, motor, and autonomic neuropathy in patients with multiple symmetric lipomatosis. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(6): 388–93.
- [25] Saiz Hervás E, Martín Llorens M, López Alvarez J. Peripheral neuropathy as the first manifestation of Madelung's disease. *Br J Dermatol* 2000;143(3):684–6.
- [26] Economides NG, Liddell HT. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *South Med J* 1986;79(8):1023–5.
- [27] Grassegger A, Häussler R, Schmalzl F. Tumescant liposuction in a patient with Launois-Bensaude syndrome and severe hepatopathy. *Dermatol Surg* 2007;33(8):982–5.
- [28] Carlin MC, Ratz JL. Multiple symmetric lipomatosis: treatment with liposuction. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(2 Pt 1):359–62.
- [29] Martínez-Escribano JA, Gonzalez R, Quecedo E, Febrer I. Efficacy of lipectomy and liposuction in the treatment of multiple symmetric lipomatosis. *Int J Dermatol* 1999;38(7):551–4.
- [30] Yoho R. Benign symmetric lipomatosis treated with tumescant liposuction. *I J Cosm Surg Aesthet Dermatol* 2000;2(2).
- [31] 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(4): 663–74.
- [32] Darsonval V, Duly T, Munin O, Houet JF. Surgical treatment of Launois-Bensaude disease. The value of liposuction. *Ann Chir Plast Esthet* 1990;35(2):128–33.
- [33] Basse P, Lohman M, Hovgaard C, Alsbjörn B. Multiple symmetric lipomatosis. *Acta Chir Plast* 1991;33(4):204–9.
- [34] Colwell JA, Cruz SR. Effect of resection of adipose tissue on the diabetes and hyperinsulinism of benign symmetric lipomatosis. *Diabetes* 1972;21(1):13–5.
- [35] Springer HA, Whitehouse JS. Launois-Bensaude adenolipomatosis. Case report. *Plast Reconstr Surg* 1972;50(3):291–4.
- [36] Leung NW, Gaer J, Beggs D, Kark AE, Holloway B, Peters TJ. Multiple symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome): effect of oral salbutamol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27(5): 601–6.
- [37] Heike Z, Gudrun UM, Frank RD, Vetter H, Walger P. Multiple benign symmetric lipomatosis. A differential diagnosis of obesity: is there a rationale for fibrate treatment? *Obes Surg* 2008; 18(2):240–2.
- [38] Enzi G, Busetto L, Ceschin E, Coin A, Digito M, Pigozzo S. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(2):253–61.