

## PRACA POGLĄDOWA

## Łagodna symetryczna tłuszczakowatość – choroba metaboliczna o nieznannej etiologii

### Benign symmetrical lipomatosis – a metabolic disease of unknown etiology

Dariusz Waniczek<sup>1</sup>, Elżbieta Kamińska<sup>2</sup>, Tomasz Kamiński<sup>2</sup>, Jan Pilch<sup>2</sup>,  
Paweł Nawrocki<sup>3</sup>

## STRESZCZENIE

Łagodna symetryczna tłuszczakowatość (*benign symmetrical lipomatosis* – BSL) jest znana również pod nazwami: choroba Madelunga, zespół Launois-Bensaude (*Launois-Bensaude syndrome* – LBS) czy też liczna symetryczna tłuszczakowatość (*multiple symmetrical lipomatosis* – MSL). Jest to rzadka choroba metaboliczna o nieznannej etiologii. Najczęściej ujawnia się między 30. a 60. rokiem życia, rozwija się w okresie od kilku miesięcy do kilku lat, 15–30 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Głównie dotyczy osób długotrwale nadużywających alkoholu. Charakteryzuje się symetrycznym gromadzeniem nieotorebkowanych mas tłuszczakowych głównie w okolicy głowy i szyi, ale także w innych okolicach, z wyjątkiem przedramion, podudzi i twarzy. Obok zaburzeń neurologicznych o charakterze polineuropatii, w chorobie występują marskość stłuszczeniowa wątroby oraz uszkodzenie kanalików nerkowych, a także nietolerancja glukozy lub cukrzyca. Molekularne badania genetyczne chorych na BSL potwierdzają liczne delecje mitochondrialnego DNA w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, które są także wywołane wpływem alkoholu. Rozpoznanie ustala się głównie na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. Nie ma żadnego specyficznego parametru laboratoryjnego charakteryzującego BSL. Pomocnymi metodami diagnostycznymi są USG z możliwością BAC, TK oraz MRI. Głównymi wskazaniami do leczenia BSL są duszność, zaburzenia połykania, trudności w poruszaniu głową i szyją, względy estetyczne. Podstawową metodą leczenia jest chirurgiczne usunięcie patologicznych tkanek. Choroba ma charakter postępujący, po usunięciu tkanek często obserwuje się nawroty.

## SŁOWA KLUCZOWE

łagodna symetryczna tłuszczakowatość BSL, choroba Madelunga, zespół Launois-Bensaude LBS, liczna symetryczna tłuszczakowatość MSL

<sup>1</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
<sup>2</sup>Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
<sup>3</sup>Zakład Anatomii i Antropologii Katedry Nauk Fizjologiczno-Medycznych Akademii Wychowania Fizycznego w Katowicach  
<sup>3</sup>Oddział Chirurgii Ogólnej, 106 Szpital Wojskowy w Gliwicach

## ADRES

## DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Tomasz Kamiński  
Zakład Anatomii i Antropologii  
Katedry Nauk Fizjologiczno-Medycznych  
Akademii Wychowania Fizycznego  
w Katowicach  
ul. Raciborska 1  
40-074 Katowice  
tel. +48 606 826 699  
e-mail: t.kaminski@awf.katowice.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 6, 85–90  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

## ABSTRACT

Benign symmetrical lipomatosis (BSL) is known as Madelung's disease or the Launois-Bensaude syndrome (LBS) and Multiple symmetrical lipomatosis (MSL) as well. It is a rare metabolic disorder, whose etiology remains unknown. The condition mainly affects 30–60 year-old people, 15–30 times more males than females. Typically BSL progression occurs during the period of a few months to a few years in patients who have or have had a history of alcohol abuse. The patient's appearance is characterized by symmetrical, multiple, nonencapsulated masses of lipomata mainly around the head and neck but also in other regions excluding the face, forearms and legs. Neurological disturbances in the form of polyneuropathy in BSL are accompanied by hepatopathy, nephropathy, glucose intolerance or diabetes. The molecular genetic examinations of patients with BSL showed numerous deletions of mitochondrial DNA in muscle and tissue cells due to alcohol abuse as well. The diagnosis of BSL confirms the unique appearance of the patients and anamnesis. No laboratory parameters specific to the condition exist. USG with biopsy, cross-sectional imaging with CT or MR imaging confirm the diagnosis. The main indications for the treatment of BSL are shortness of breath, swallowing disorders, restriction of head and neck motion and aesthetic considerations. The standard treatment is surgical excision of the pathological tissues. The disease is progressive and relapses after removal are often observed.

## KEY WORDS

benign symmetric lipomatosis BSL, Madelung's disease, Launois-Bensaude syndrome LBS, Multiple symmetrical lipomatosis MSL

Łagodna symetryczna tłuszczakowatość (*benign symmetric lipomatosis* – BSL) jest znana również pod nazwami chorobą Madelunga (ChM), zespół LBS (Launois-Bensaude syndrome) czy też liczna symetryczna tłuszczakowatość (*multiple symmetrical lipomatosis* – MSL). Jest to niezwykle rzadko występująca choroba metaboliczna charakteryzująca się nadmiernym, symetrycznym odkładaniem się wielkiej ilości nieotorebkowanych mas tłuszczakowatych w różnych okolicach ciała, z wyjątkiem twarzy, przedramion i podudzi [1,2,3].

Jako pierwszy BSL opisał Brodie w 1846 r. [3]. W 1888 r. Madelung przedstawił opis 35 przypadków tej choroby, a w 1898 r. Launois i Bensaude wzbogacili opis tej jednostki chorobowej o kolejne 65 przypadków [4,5]. Do chwili obecnej opisano ponad 300 przypadków BSL [6]. Choroba ujawnia się najczęściej między 30. a 60. rokiem życia, rozwija się w okresie od kilku miesięcy do kilku lat, 15–30 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [5]. Dotyczy głównie osób długotrwale nadużywających alkoholu [7]. U ponad 90% chorych obserwuje się jednocześnie chorobę alkoholową. Wydaje się również, że obserwowane czasem w BSL zaburzenia neurologiczne o charakterze polineuropatii są spowodowane poalkoholo-

wą demielinizacją i degeneracją aksonalnych włókien nerwowych [7,8,9,10,11]. Pewien wpływ mają tu również sterydoterapia, a także podłoże genetyczne [7,10,12,13,14].

Chorobę stwierdza się najczęściej u mieszkańców Europy (rejon Morza Śródziemnego) oraz Azji [4]. Stosunkowo często występuje we Włoszech – według szacunków 1 przypadek na 25 tys. mężczyzn [7]. Bardzo niewiele jest doniesień na temat zachorowań na obszarze Ameryki Północnej [15,16]. Choroba dotyczy głównie rasy białej.

Prawdopodobnie BSL ma związek z zaburzeniem zależnej od katecholamin lipolizy prowadzącej do niekontrolowanego odkładania się mas tłuszczowych w różnych częściach ciała [7,9,14,17,18,19,20]. Choroba może rozwinąć się zarówno u osób z prawidłową masą ciała, jak i otyłych. Zaobserwowano ponadto, że wzrost masy tłuszczowej związany jest nie z przerostem komórek tłuszczowych, tylko ze wzrostem ich liczby [20,21].

U chorych na BSL obserwuje się inne dolegliwości będące skutkiem nadużywania alkoholu. Obok zaburzeń neurologicznych o charakterze polineuropatii, wątroba może być objęta marskością tłuszczaczeniową, a w nerkach może dojść do uszkodzenia kanalików nefronalnych

[22,23]. Zarówno otyłości, jak i alkoholizmi często towarzyszą nietolerancja glukozy czy cukrzyca. Molekularne badania genetyczne chorych na BSL potwierdzają liczne delecje mitochondrialnego DNA w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, które są także wywołane wpływem alkoholu [7].

Gromadzące się w okolicy szyi i głowy nietorebkowane masy tłuszczakowate oblepiają i przenikają znajdujące się tam narządy, doprowadzając stopniowo do ich ucisku, co zaburza ich funkcjonowanie. Najbardziej dramatycznie wyraża się ucisk mas tłuszczakowatych na drogi oddechowe. Jednak równie niebezpieczny jest ucisk przełyku, dużych naczyń żylnych, płuc czy np. mózgowia. Naciek narządów układu ruchu i tkanki podskórnej doprowadza do znacznego ograniczenia ruchomości, zwłaszcza w obrębie głowy i szyi [24].

Chorzy zgłaszają się do lekarza głównie z powodu duszności i zaburzeń połykania, a także z powodu utrudnionego poruszania głową i szyją. Najczęściej skarżą się na chrypkę i suchy kaszel, łatwą męczliwość i osłabienie oraz zaburzenia czucia, uczucie mrowienia i pieczenia w obrębie kończyn. Często zgłaszanym objawem jest również zaczerwienienie twarzy oraz występujące podczas jedzenia ślinotok i nadmierne pocenie [6]. Chorzy obawiają się choroby nowotworowej i są niezadowoleni ze swojego wyglądu, zwłaszcza że choroba ma charakter postępujący [15,22,25].

Dolegliwości zgłaszane przez pacjenta można pogrupować w następujące zespoły:

- monstualny wygląd, wpływający na stan psychiczny pacjenta (niezadowolenie, przygnębienie, dysmorfobia) [26],
- obniżenie sprawności ruchowej, wynikające z ograniczenia ruchomości głowy, szyi, obręczy barkowej i biodrowej, spowodowane nagromadzeniem olbrzymiej ilości mas dystroficznej tkanki tłuszczowej w tych okolicach,
- problemy krążeniowo-oddechowe pod postacią skoków ciśnienia tętniczego, dużej amplitudy ciśnienia, tachykardii oraz napadów duszności, wynikających nie tylko z ucisku mas tłuszczakowatych na drogi oddechowe, ale też spazmu oskrzelowego; osobnymi problemami są chrypka, suchy kaszel wynikający z ucisku na nerw krtaniowy wsteczny oraz chrapanie z nocnym bezdechem (*obstructive sleep apnea*) [22,23],
- trudności w połykaniu wynikające z ucisku na gardło i przełyk,

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią biegunek nocnych, problemy dermatologiczne i flebologiczne wynikające z zaburzenia krążenia chłonnego i żylnego w obrębie kończyn dolnych, charakterystyczne owrzodzenia grzbietów stóp i patologiczna łamliwość kości stóp,
- zaburzenia neurologiczne pod postacią napadów padaczkowych, parestezji w obrębie kończyn, osłabienia czucia powierzchownego wynikające z polineuropatii, a także objawy ze strony układu autonomicznego, takie jak ślinotok, pocenie się zwłaszcza podczas jedzenia, zaczerwienienie twarzy,
- zaburzenia hormonalne pod postacią objawów niedoczynności tarczycy [21].

Rozpoznanie opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Wykonuje się także badania laboratoryjne i obrazowe. W podstawowych badaniach laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej z rozmazem oraz badanie moczu) najczęściej nie spostrzega się odchyień od normy, u niektórych może występować anemia makrocytarna [22,23]. Częste są objawy nietolerancji glukozy wynikającej z właściwej dla otyłości oporności insulinowej. Ponieważ choroba występuje przeważnie u otyłych i nadużywających alkoholu, mogą jej towarzyszyć zmiany charakterystyczne dla uszkodzenia wątroby i neuropatii obwodowej, cewkowej kwasicy nerkowej (*renal tubular acidosis*), a także hiperlipidemia, hiperurikemia, hiperleptynemia [22,23].

W rozpoznaniu choroby pomocne są następujące badania obrazowe: ultrasonografia (USG) z możliwością celowanej biopsji cienkoigłowej (BAC), tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (MRI). Obok różnicowania pomagają one w lokalizacji nadmiernych mas tłuszczakowatych, zwłaszcza w jamach ciała, i określeniu ich rozmieszczenia oraz przenikania głębiej leżących struktur, np. mięśni. Pozwalają też ustalić, czy nerwy, duże naczynia bądź drogi oddechowe zostały przez nie uciśnięte [24]. Szczególnie istotne jest to w planowaniu postępowania chirurgicznego. Najczęściej masy tłuszczakowate rozmieszczone są w tkance podskórnej karku i szyi, pod mięśniem czworobocznym i mostkowo-obojęczkowo-sutkowym oraz w dole nadobojczykowym, okolicy gnykowej, przedtchawiczej i górnym śródpiersiu, także okolicy przedkręgosłupowej [24].

W obrębie mas tłuszczakowatych badanych pod mikroskopem stwierdza się liczne małe lub przeciętnej wielkości adipocyty, inaczej niż

w zwykłej otyłości, w której dochodzi do zwiększenia wielkości komórek tłuszczowych, czyli hipertrofii. Masy tłuszczakowate są bardzo dobrze unaczynione, lepiej niż zwykłe tłuszczaki powłok ciała, nie są otorebkowane, mają wiśniowoczerwony kolor i gumową konsystencję. W obrębie mas tłuszczakowatych centralnie występować mogą zwapnienia, a nawet skostnienia [24]. Masy tłuszczakowate naciekają i przenikają sąsiadujące tkanki, narządy i ich okolice, co sprawia, że ich chirurgiczne usunięcie wiąże się z wieloma problemami. Niekiedy brak możliwości bezpiecznego, doszczętnego ich usunięcia.

Zezłośliwienie zmian w kierunku mięsaka (*liposarcoma*) jest niezmiernie rzadkie, natomiast stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia u tych chorych raka gardła i krtani (*hypopharynx, oropharyngeal carcinoma*), co może wynikać z nadużywania alkoholu [7,27].

Trzeba pamiętać, że u niektórych chorych może występować nietypowa konfiguracja objawów, a także inne rzadkie objawy, takie jak utrata słuchu czy mowa skandowana [6].

Chorobę należy różnicować przede wszystkim z wrodzoną rodzinną mnogą tłuszczakowatością (*familial multiple lipomatosis – FML*), otyłością prostą i posteroïdową, a także z mięsakotłuszczakiem [28]. W przypadku najczęstszej lokalizacji diagnostyka różnicowa obejmuje również torbiele szyi, białaczkę, schorzenia gruczołów ślinowych, raka tarczycy.

Rodzinną mnogą tłuszczakowatość jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie dominującą, występującą głównie u mężczyzn. Nie stwierdza się w niej żadnych uwarunkowań środowiskowych, np. alkoholizmu. U chorych na FML w obrębie tułowia i kończyn dochodzi do odkładania licznych tłuszczaków, które są otorebkowane, ruchome względem podłoża i ograniczone, występują, inaczej niż w BSL, także na przedramionach i podudziach. Choroba ujawnia się wcześniej niż BSL, bo około 30. roku życia i tylko 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [6]. Różnicowanie BSL z otyłością prostą i posteroïdową opiera się głównie na dokładnych badaniach podmiotowym i przedmiotowym oraz podstawowych badaniach dodatkowych [6].

W przypadku mięsakotłuszczaka prawidłowe rozpoznanie pozwalają ustalić rezonans magnetyczny oraz biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna [24].

Leczenie BSL jest trudne i często nie daje zadowalającego, trwałego wyniku. Polega ono na

chirurgicznym usunięciu patologicznych tkanek. Jest właściwie jedynym i najczęściej wyłącznie paliatywnym sposobem postępowania [8].

Wybór rodzaju operacji zależy przede wszystkim od rozległości i lokalizacji mas tłuszczakowatych oraz stanu chorego. W większości opisanych przypadków operacja chirurgiczna była przeprowadzona z rozległych cięć na szyi i tułowiu oraz z otwarciem jam ciała (klatki piersiowej, śródpiersia), gdyż operowani byli już w zaawansowanym stadium choroby [8,13,15,25]. Operacje były trudne z uwagi na naciekanie nieotorebkowanych mas tłuszczakowatych ważnych naczyń i narządów ciała, a także z uwagi na gumową konsystencję i bardzo dobre unaczynienie usuwanych mas. Zwykle po operacjach przez dłuższy czas utrzymywał się obfity wypływ treści surowiczokrwistej przez dren, dlatego istotne znaczenie wydaje się mieć utrzymywanie w okresie pooperacyjnym przez długi czas drożnego drenażu [6,29]. W niektórych opisywanych zaawansowanych przypadkach BSL zastosowano taktykę dwu- lub trój etapowych operacji. Z powodu bardzo częstych nawrotów choroby na BSL i tak są operowani wielokrotnie [13].

Stosowana jest również liposukcja, ma ona jednak raczej charakter zabiegu uzupełniającego operację klasyczną [6,8,15,29,30,31]. Odsysanie tkanki tłuszczowej pod kontrolą USG jako zabieg podstawowy ma zastosowanie tylko w przypadku małych zmian powierzchownych. Jest także stosowane, gdy niewydolność krążeniowo-oddechowa uniemożliwia poważniejszą operację [6]. Prowadzone są badania nad wpływem terapii ozonowej na odłożone masy tłuszczowe [32]. Zaprzestanie nadużywania alkoholu nie ma, jak się wydaje, wpływu na przebieg choroby. Efektu nie przynosi również leczenie dietetyczne, zmiany nie cofają się nawet przy wyniszczeniu nowotworowym [27,29,33,34].

Leczenie farmakologiczne ma znaczenie w walce z takimi objawami, jak utrzymujący się spazm oskrzelowy czy nadciśnienie, cukrzyca lub niewydolność wątroby.

#### DYSKUSJA

Współcześnie Donhauser i wsp. [5] przedstawili podział BSL na trzy różne typy. Typ I to postać, którą nazwano chorobą Madelunga, w której tłuszczakowate masy gromadzą się

pod postacią „końskiego chomąta” w obrębie głowy i szyi. Taką właśnie postać choroby opisał w 1888 r. Madelung. Typ II to gromadzenie się mas tłuszczakowatych w obrębie obręczy barkowej, ramion, ud, klatki piersiowej i brzucha, co nadaje sylwetce chorych wygląd pseudoatletyczny. Typ III – ginekoidalny, to postać, w której masy tłuszczu gromadzą się głównie w okolicy podbrzusza, bioder i ud.

Część autorów dzieli łagodną symetryczną tłuszczakowatość na dwie postaci [20]. Pierwsza charakteryzuje się utratą masy ciała oraz rozmieszczeniem mas tłuszczakowatych w obrębie górnej części ciała, a także wewnątrz jam ciała (najczęściej w śródpiersiu). Druga charakteryzuje się przyrostem masy ciała, rozmieszczeniem mas tłuszczakowatych w obrębie całego ciała, bez obecności wewnątrz jam ciała [35].

Stavropoulos i wsp. [36] wskazują na występowanie dwóch fenotypów klinicznych BSL. Pierwszy dotyczy przede wszystkim mężczyzn, u których masy tłuszczakowate gromadzą się głównie w obrębie głowy, szyi i obręczy barkowej. Typ drugi dotyczy obu płci, masy tłuszczakowate gromadzą się na tułowiu, na obręczy barkowej i ramionach oraz na biodrach i udach. Choć przynależność do poszczególnych typów nie warunkuje metod leczenia, a tylko systematyzuje przypadki chorobowe, to jednak ich określanie ma znaczenie, gdyż właśnie charakterystyczny wygląd chorego i badanie fizykalne pozwalają rozpoznać chorobę.

Jak dotąd, nie ma żadnego specyficznego dla tej choroby parametru laboratoryjnego [22]. Głównymi wskazaniem do leczenia BSL są: duszność, utrudnienie w poruszaniu głową, zaburzenia połykania, względy estetyczne oraz obawa przed chorobą nowotworową. Podstawowym leczeniem jest chirurgiczne usunięcie tkanek patologicznych.

Etiologia choroby jest nieznaną. Niektórzy zwracają uwagę na wpływ alkoholu na zaburzenia enzymatyczne w mitochondriach oraz uszkodzenie DNA mitochondrialnego w komórkach nerwowych, mięśniowych i tłuszczowych [14].

Enzi i wsp. [21] jako pierwsi w 1983 r. zaobserwowali zależność między występowaniem polineuropatii a BSL, wykazując w badaniach elektrofizjologicznych u chorych zmiany w obrębie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Uważa się, że dolegliwości neurologiczne o charakterze mrowień, drętwień

w obrębie kończyn górnych czy dolnych stanowią pierwsze oznaki choroby, poprzedzające pojawienie się mas tłuszczakowatych [7].

Wcześniejsze, prowadzone *in vitro* badania metabolizmu adipocytów chorych na BSL sugerowały, iż przyczyną gromadzenia tłuszczu jest zmniejszenie wrażliwości adipocytów na działanie głodu i epinefryny, wywołane ich nadmierną spoczynkową stymulacją adrenergiczną, co ostatecznie prowadzi do obniżenia lipolizy. Uważano, iż uszkadzający fizjologiczną lipolizę adrenergiczną wpływ alkoholu jest jedynym mechanizmem tłumaczącym powstanie niekontrolowanego odkładania mas tłuszczowych w różnych częściach ciała [21]. Ostatnie badania metabolizmu komórek tłuszczowych przeprowadzone *in vivo* przy użyciu znaczników izotopowych u chorych na BSL wykazują wręcz zwiększenie lipolizy w adipocytach [37]. Wzrasta jednak również uprzywilejowany wychwyty kwasów tłuszczowych pochodzących z trójglicerydów przez komórki tłuszczowe, co pozwala na zwiększenie usuwania z krwi trójglicerydów i chroni organizm chorych na BSL przed hipertrójglicydemią [37].

Ultrasonografia, która pozwala zdiagnozować chorobę, jest metodą łatwo dostępną, tanią, a dzięki możliwości wykonania biopsji celowanej bardzo skuteczną. Ponieważ masy tłuszczakowate są nieotorebkowane, nie można za pomocą USG określić stopnia naciekania narządów.

Niezbędne do określenia ucisku i naciekania przez masy tłuszczakowate narządów, a także przesunięcia np. przełyku lub tchawicy czy określenia sąsiedztwa wielkich naczyń, są TK, a zwłaszcza MRI. Obie te metody są także nieodzowne do stwierdzenia ewentualnych współistniejących zmian nowotworowych w obrębie gardła i krtani. Tańszym, szybszym i mniej obciążającym badaniem jest TK, pozwala przy tym stwierdzić istniejące w obrębie mas tłuszczakowatych kalcyfikacje lub osseifikacje, wymaga jednak podania kontrastu, zaś obrazowanie jest możliwe tylko wzdłuż osi pionowej. Możliwość badania w różnych płaszczyznach przekroju zapewnia MRI, pozwala też dokładniej zobrazować tkanki miękkie [24].

Łagodna symetryczna tłuszczakowatość to rzadkie schorzenie metaboliczne, wymagające lepszego poznania. Wiedza na temat występowania, patogenezы i objawów choroby, a także jej diagnozowania i leczenia jest dość duża, jednak nierozwiązanym problemem pozostaje zagadnienie jej etiologii.

## PIŚMIENICTWO

1. Lamb A.S., Guill M.A. Multiple symmetrical lipomatosis. *Cutis* 1992; 49: 246–248.
2. Enzinger F.M., Weiss S.W. Soft tissue tumors. Mosby 1995: 381–430.
3. Brodie B.C. Clinical lectures on surgery delivered at St George's Hospital. Philadelphia: Lea and Blanchard 1846; 201.
4. Findlay G.H., Duvenage M. Acquired symmetrical lipomatosis of the hands – a distal form of the Madelung-Launois-Bensaude syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 1989; 14: 58–59.
5. Ruzicka T., Vieluf D., Landthaler M., Falco O.B. Benign symmetrical lipomatosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17: 663–674.
6. Wiszniewski A., Meissner A.J., Huszcza S., Bilski R., Ratajczak J. Liczna symetryczna tłuszczakowatość (choroba Madelunga) – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa *Chir. Pol.* 2004; 6, 2: 113–122.
7. Enzi G. Multiple symmetrical lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine* 1984; 63: 56.
8. 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.
9. Enzi G., Biondetti P.R., Fiore D., Mazzoleni F. Computed tomography of deep fat masses in MSL. *Radiology* 1982; 144: 121.
10. Chalk C.H., Mills K.R., Jacobs J.M., Donaghy M. Familial multiple symmetric lipomatosis with peripheral neuropathy. *Neurology* 1990; 40, 1246–1250.
11. Pollock M., Nicholson G.I., Nukada H., Cameron S., Frankish P. Neuropathy in multiple symmetric lipomatosis. *Brain* 1988; 111: 1157–1171.
12. Kitano H., Nakanishi Y., Takaeuchi F., Nagahora K. Multiple symmetrical lipomatosis: no longer a Mediterranean disease. *ORL J. Otorinolaryngol. Relat. Spec.* 1994; 56: 177–180.
13. Gonzalez-Garcia R., Rodriguez-Campo F.J., Sastre-Perez J., Munoz-Guerra M.F. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): case reports and current management. *Aesthetic Plast. Surg.* 2004; 28: 108–112.
14. Klopstock T., Naumann M., Seibel P., Shalke B., Reiners K., Reichmann H. Mitochondrial DNA mutations in MSL. *Mol. Cell. Biochem.* 1997; 174: 271.
15. Brackenbury E.T., Morgan W.E. Surgical management of Launois-Bensaude syndrome. *Thorax* 1997; 52: 834–835.
16. Ross M., Goodman M.M. Multiple symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome). *Int. J. Dermatol.* 1992; 31: 80–82.
17. Knopper D., Feidt H., Hornberger W. Madelung's lipomatosis of the neck – Expression of an alcohol – induced of endocrine disorder? *HNO* 1996; 34: 474.
18. Nisoli E., Regianini L., Briscini L. i wsp. Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. *J. Pathol.* 2002; 198: 378–387.
19. Dorigo P., Prosdociami M., Carpenedo F., Caparrotta L., Tessari F., Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis. A defect in adrenergic stimulated lipolysis II. *Pharmacol. Res. Commun.* 1980; 12: 625–638.
20. Enzi G., Inelmen E.M., Baritussio A., Dorigo P., Prosdociami M., Mazzoleni F. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. *J. Clin. Invest.* 1977; 60: 1221–1229.
21. Enzi G., Favaretto L., Martini S. i wsp. Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue with hyperalphalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.* 1983; 24: 566–574.
22. Harsch I.A., Schahin S.P., Fuchs F.S. i wsp. Insulin resistance, hyperleptinemia, and obstructive sleep apnea in Launois-Bensaude syndrome. *Obes. Res.* 2002; 10, 7: 632.
23. Harsch I.A., Michaeli P., Hahn E.G., Fikker J.H., Konturek P.C. Launois-Bensaude syndrome in a female with type 2 diabetes. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9, CS5–8.
24. Ahuja A.T., King A.D., Chan E.S.Y. i wsp. Madelung disease: distribution of cervical fat and preoperative findings at sonography, MR, and CT. *Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 707–710.
25. Conroy J.P. Airway management: a patient with Madelung disease. *AANA J.* 2006; 74: 281–284.
26. Hacker S.M., Ramos-Caro F.A. An uncommon presentation of multiple symmetric lipomatosis. *Int. J. Dermatol.* 1993; 32: 594–597.
27. Chan E.S., Ahuja A.T., King A.D., Lau W.Y. Head and neck cancers associated with Madelung's disease. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6: 395–397.
28. Lemaire O., Paul C., Zabraniecki L. Distal Madelung-Launois-Bensaude disease: an unusual differential diagnosis of acromelic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26: 351–353.
29. Boozan J., Maves M., Schuller D. Surgical management of benign symmetrical lipomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102: 94–99.
30. Kuipers T., Greulich M., Gubisch W. Klinik und Therapie der benignen symmetrischen Lipomatose-Morbus Madelung. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 1999; 31: 393–400.
31. Wong D.S., Lam L.K., Chung J.H., Ng R.W., Li G.K., Chan V.S. Aesthetic considerations in the cervicofacial management of Madelung syndrome. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg.* 2003; 37: 34–40.
32. Di Paolo N., Bocci V., Garosi G. i wsp. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO) in man. preliminary report. *Int. J. Artif. Organs.* 2000; 23: 131–141.
33. Tizian C., Berger A., Vykoupek K. Malignant, degeneration in Madelung's disease. *Br. J. Plast. Surg.* 1983; 36: 187.
34. Chan E.S., Ahuja A.T., King A.D., Lau W.Y. Head and neck cancers associated with Madelung's disease. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6: 395–397.
35. Zeidler R., Lang S., Rasp G. Giant Madelung's adisease Report of a Case and review of literature. *HNO (Germany)* 2002; 50: 1075–1078.
36. Stavropoulos P.G., Zoubolis C.C., Trautmann C., Orfanos C.E. Symmetric lipomatosis in female patients. *Dermatology* 1997; 194: 26–31.
37. Nielsen S., Levine J., Clay R., Jensen M.D. Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2717–2720.