

От приглашенного редактора

Множественный симметричный липоматоз (болезнь Маделунга): клинические наблюдения

Малышев А.В.

ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung's disease): Clinical Observations

Malyshev A.V.

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

Множественный симметричный липоматоз, также известный как болезнь Маделунга, является редким заболеванием неясной этиологии, характеризующимся заметным ростом неинкапсулированных жировых масс в первую очередь вокруг шеи, верхнего плечевого пояса и спины. На сегодняшний день описано около 300 случаев с данной патологией. Одним из провоцирующих факторов развития множественного симметричного липоматоза является алкоголь, который может действовать в качестве кофактора развития липоматоза. Диагноз ставится на основании анамнеза заболевания, физического обследования пациента. Вариантом выбора в диагностике заболевания является КТ, которая позволяет на дооперационном этапе определить распространение и инвазию жировых масс в близлежащие мягкие ткани.

Ключевые слова: множественный симметричный липоматоз, болезнь Маделунга, синдром Лауна–Бенсода, доброкачественный симметричный липоматоз.

Multiple symmetric lipomatosis also known as Madelung's disease is a rare disease of unknown etiology, characterized by a marked increase in non-encapsulated fatty mass in the first place around the neck, upper body and back. Currently, there is only about 300 cases with this pathology. The reason for the emergence and development of multiple symmetric lipomatosis is alcohol, which can act as a cofactor in the development of lipomatosis. Diagnosis is based on history, physical examination of the patient. Choices in diagnostic activities is computed tomography which allows preoperative determine the spread and invasion of fat mass in the surrounding soft tissue.

Key words: multiple symmetric lipomatosis, Madelung's disease, syndrome Launois–Bensaude, benign symmetric lipomatosis.

Введение

Множественный симметричный липоматоз (МСЛ), также известный как болезнь Маделунга, синдром Лауна–Бенсода или доброкачественный симметричный липоматоз, является редким заболеванием неясной этиологии, характеризующимся заметным ростом неинкапсулированных жировых масс в первую очередь вокруг шеи, спины, плеч и верхнего плечевого пояса (рис. 1), отложение жировой ткани могут быть также на бедрах и животе. По своей природе заболевание носит доброкачественный характер [1].

Болезнь Маделунга впервые была описана сэром Бенджамином Броди в 1846 г. В 1888 г. Отто Маделунг представил первые данные о 33 пациентах с МСЛ. Однако классическое описание болезни дали Лаун и Бенсод в 1898 г., опубликовав подробный отчет о 65 случаях данного заболевания. С тех пор только около 300 пациентов были описаны в литературе [2].

Часто данная патология ассоциируется с другими расстройствами, такими как болезни печени, нарушение толерантности к глюкозе, гиперурике-

Для корреспонденции: Малышев Антон Всеволодович – 117997 Москва, Большая Серпуховская улица, дом 27, Институт хирургии им. А.В. Вишневского, отдел лучевой диагностики. Тел. 8-499-237-10-48. E-mail: antonmlshv2006@mail.ru

Малышев Антон Всеволодович – ординатор 2-го года отделения лучевой диагностики ФГБУ "Институт хирургии им. А.В.Вишневского" МЗ РФ.

Contact: Malyshev Anton Vsevolodovich – 117997, Moscow, Bol. Serpukhovskaya str., 27, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, department of radiology. Phone : 8-499-237-10-48. E-mail: antonmlshv2006@mail.ru

Malyshev Anton Vsevolodovich – resident at the department of radiology, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia.

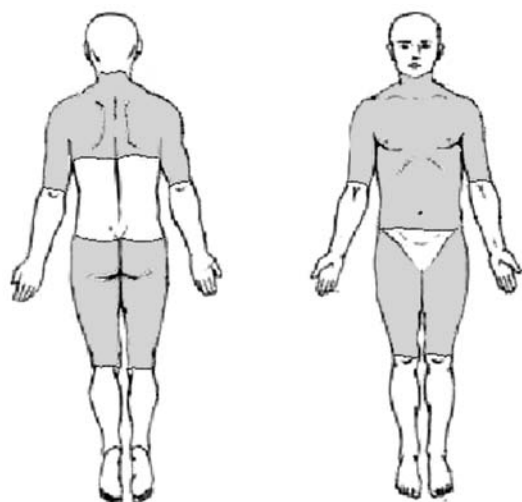


Рис. 1. Зоны диффузного распространения жировой ткани, характерные для болезни Маделунга (заштрихованы серым).

мия, гипотиреоз, гипертония, гиперлипидемия, гиперлипопротеинемия, сахарный диабет. Отложения в области языка, верхних дыхательных путей, трахеи и средостения могут вызвать синдромы сдавления трахеи и верхней полой вены, ведущие к одышке, дисфагии и дисфонии [3].

При болезни Маделунга в 90% случаев жировые массы присутствуют на лице, шее, в проекции затылочной ямки, в области плеч и спины. В отличие от простого ожирения, которое характеризуется общим увеличением общего жира в организме, жировые массы симметрично распределены по данным областям, в то время как проксимальные отделы верхних и нижних конечностей эмансипированы от жировой ткани [4]. Первичные жалобы пациентов связаны с эстетическими изменениями. С течением времени большинство пациентов с болезнью Маделунга страдают от ограниченной подвижности шеи либо нарушений дыхания в результате сдавления дыхательных путей. Нарастание жировых масс компримирует окружающие ткани, в том числе мышцы, сосудисто-нервные пучки, вызывает сдавление трахеи и пищевода, что в свою очередь может привести к обструкции верхних дыхательных путей, вызвать обструктивное апноэ во время сна. Другие клинические проявления включают прогрессивное развитие миопатии, обструкцию гортани и полинейропатии верхних и нижних конечностей [5]. Тем не менее наиболее распространенным и заметным клиническим признаком является симметричное распространение жировых масс в области шеи.

Поскольку внешний вид и расположение жировых масс могут варьировать, МСЛ был разделен на 3 типа [4]:

- тип I или диффузный липоматоз в области шеи (воротник);
- тип II или липоматоз плечевого пояса, верхних конечностей, грудной клетки и иногда живота, придает пациентам так называемый псевдоатлетический облик;
- тип III или редкий тип с преобладанием жировой массы в области бедер и ягодиц (женский тип).

Женщины, как правило, имеют II и III тип МСЛ [4].

Диагностика липоматоза Маделунга основывается на анамнезе, предъявляемом пациентом, а также на результатах системного физикального обследования.

Следует обратить внимание на то, что диагноз липоматоза Маделунга правомерен лишь в случае дифференциального исключения всех остальных заболеваний. Специфических лабораторных диагностических тестов не разработано. Проводить лабораторный скрининг целесообразно для исключения других заболеваний.

Учитывая редкость данной патологии, в литературе мало внимания уделено методам лучевой диагностики и их возможностям. С 2009 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского были обследованы 3 пациента с МСЛ. В приведенных ниже клинических наблюдениях при проведении КТ можно диагностировать липоматоз Маделунга и классифицировать тип заболевания.

Клиническое наблюдение 1

Больная В., 45 лет. В 2011 г. поступила с жалобами на наличие обширных опухолевидных образований в заушных, скуловых областях, на шее, плечевом поясе и туловище и снижение слуха.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 30-летнего возраста, когда появились опухолевидные образования на теле. Со временем их размеры и число увеличились. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, гипотиреоз.

Мать пациентки страдает липоматозом Маделунга.

КТ головы, шеи, плечевого пояса и верхней половины туловища без болюсного контрастного усиления. Четко дифференцируются подкожно-жировая клетчатка, пораженная диффузным липоматозом (пунктирная стрелка), сохранившиеся нормальные мышечные волокна (точечная стрелка) и атрофированные мышечные волокна с жировыми включениями, представлены неровностью их контуров (непрерывная стрелка) (рис. 2). Отчетливо можно различить симметричное поражение подкожно-жировой клетчатки и мышц, представленное диффузным разрастанием жировой ткани в подбородочной области, на шее, верхнем плечевом поясе, передней грудной стенке и на спине (рис. 3). Отмечается резкое увеличение толщины подкожной жировой клетчатки от затылка (4,4 см), по задней поверхности шеи

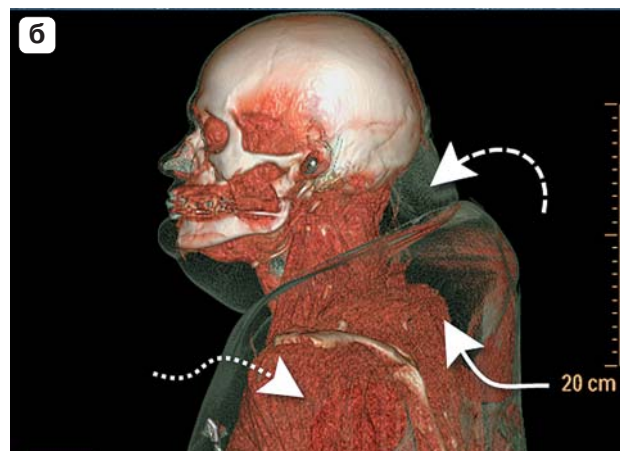
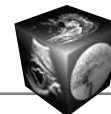


Рис. 2. КТ-изображения головы, шеи, плечевого пояса и верхней половины туловища. а – сканограмма, фронтальная плоскость, общая картина пациента с жировыми массами, представленными в виде воротника на шее и бычьего горба на спине; б – 3D-реконструкция КТ-изображения в мышечном окне, сагиттальная плоскость.



Рис. 3. КТ-изображение головы, шеи и верхней половины туловища, сагиттальная плоскость.

(9,4 см) и до лопаток. Жировая клетчатка утолщена также по боковым поверхностям лица и всей шеи, распространяется под трапецевидные мышцы. Околоушные слюнные железы деформированы, плотностью 25 ед.Н. Щитовидная железа обычных размеров. Трахея в сечении 19 × 18 мм, не деформирована. Сосудистые пучки шеи не изменены (рис. 4).

После всех диагностических мероприятий и постановки диагноза липоматоза Маделунга в октябре 2011 г. была произведена операция по удалению липомы в затылочной области.

Клиническое наблюдение 2

Больной А., 35 лет. В 2014 г. поступил с жалобами на увеличение жировых отложений в области лица, на шее, плечевом поясе и туловище по типу диффузного липоматоза.

Анамнез заболевания. Со слов пациента данное образование появилось 3 года назад после травмы головы при падении во время гипогликемии. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 1 типа с 12 лет, хронический токсический панкреатит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертензия. Пациент ежедневно употребляет алкоголь.

КТ головы, шеи, плечевого пояса и верхней половины туловища без болюсного контрастного усиления. Четко дифференцируются подкожно-жировая клетчатка, пораженная диффузным липоматозом (пунктирная стрелка), нормальные мышечные волокна (точечная стрелка) (рис. 5). В области височной кости с двух сторон жировая клетчатка гипертрофирована, толщиной 29 мм. Спускаясь ниже на щечную область лица, толщина ее увеличивается до 38 мм, на подбородке и всей поверхности шеи жировая ткань увеличивается в объеме, толщина ее составляет в переднезаднем размере 70 мм. Гипертрофированная жировая ткань распространяется в межмышечные пространства лица и шеи, не поражая костно-мышечные структуры. Околоушные слюнные железы не деформированы, плотностью 25 ед.Н. Подчелюстные слюнные железы без особенностей. Щитовидная железа обычных размеров. Трахея в сечении 17 мм, не деформирована (рис. 6). Жировые массы расположены в подкожно-жировой клетчатке и межмышечном пространстве верхнего плечевого пояса с дальнейшим распространением на спину, образуя так называемый бычий горб, толщина гипертрофированной жировой ткани составляет 34 мм, на плечи – толщина 35 мм, подмышечную область, на боковые стенки грудной полости – толщина 33 мм, переднюю грудную стенку –

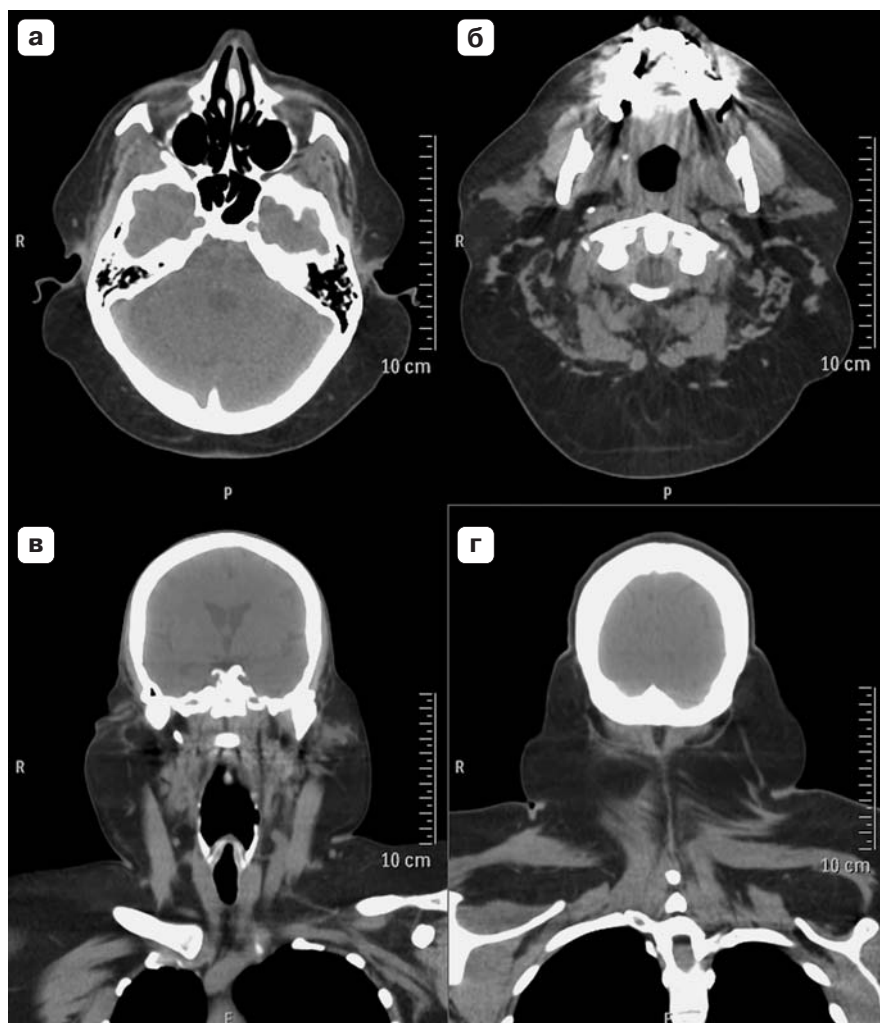


Рис. 4. КТ-изображения головы, шеи, плечевого пояса и верхней половины туловища. а – аксиальная плоскость, срез на уровне пирамид височных костей; б – аксиальная плоскость, срез на уровне C_1 ; в – фронтальная плоскость, срез на уровне голосовых связок; г – фронтальная плоскость, срез на уровне затылочной кости.

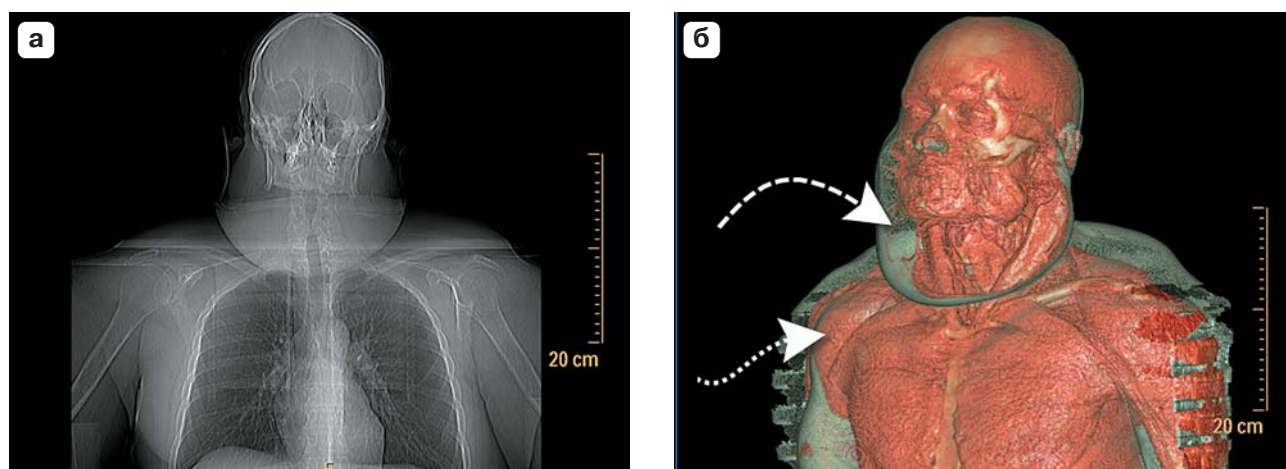


Рис. 5. КТ-изображения головы, шеи, плечевого пояса и верхней половины туловища. а – сканограмма, фронтальная плоскость, общая картина пациента с жировыми массами, представленными в виде воротника на шее; б – 3D-реконструкция КТ-изображения в мышечном окне, сагиттальная плоскость с незначительным поворотом на правый бок.

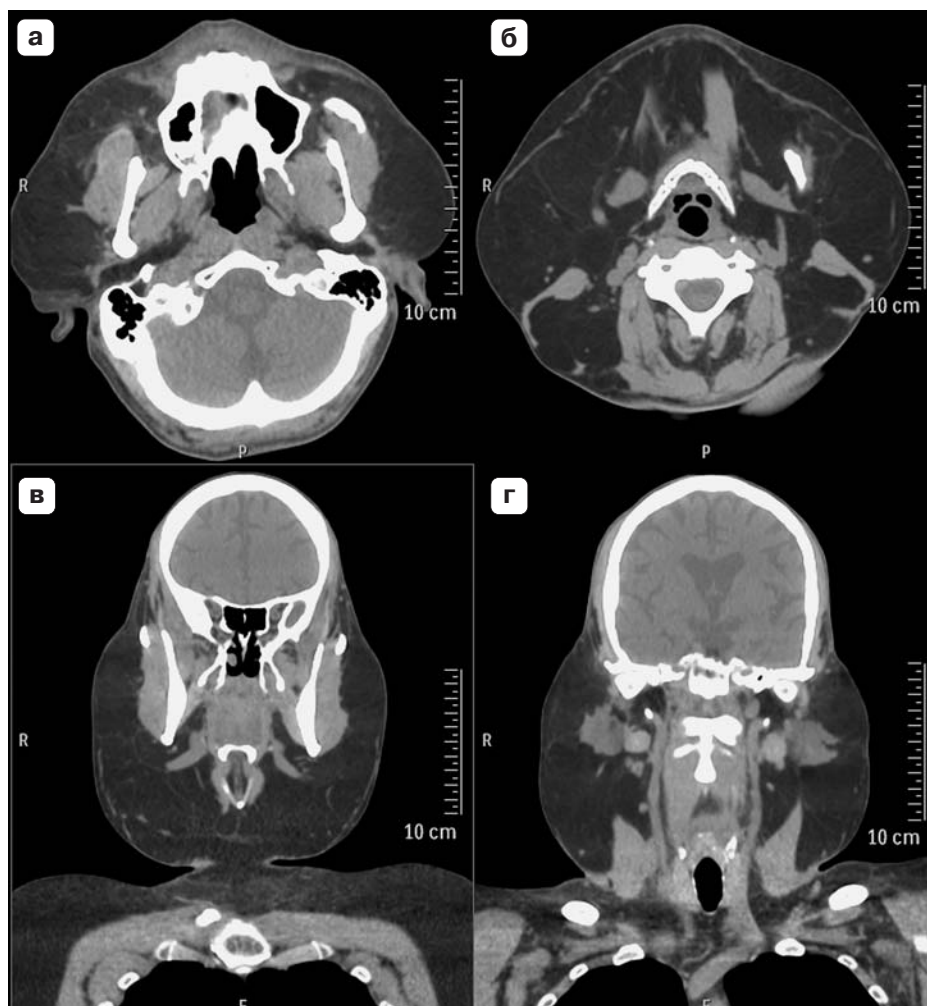
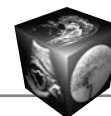


Рис. 6. КТ-изображения головы, шеи, плечевого пояса и верхней половины туловища. а – аксиальная плоскость, срез на уровне нижнего края гайморовой пазухи; б – аксиальная плоскость, срез на уровне С₁; в – фронтальная плоскость, срез на уровне основной пазухи; г – фронтальная плоскость, срез на уровне III желудочка головного мозга.

толщина 55 мм и переднюю брюшную стенку – толщина 38 мм (рис. 7).

Данному пациенту после постановки диагноза липоматоза Маделунга рекомендовано хирургическое лечение в виде липосакции лица, шеи.

Клиническое наблюдение 3

Больной Ф., 32 года. В 2011 г. поступил с жалобами на наличие опухолевидных образований на передней брюшной и грудной стенке, нижних конечностях.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 10-летнего возраста, когда заметил появление опухолевидных образований на передней брюшной и грудной стенке, затем образования, которые мешали при ходьбе, появились и на нижних конечностях. Был диагностирован диффузный симметричный липоматоз. В 1991 г. в Германии были удалены липомы брюшной стенки, через некоторое время наступил рецидив. В 1993 г. была проведена правосторонняя флебэктомия нижней конечности.

КТ с болюсным контрастным усилением. Общая картина пациента с жировыми массами на животе и бедрах. Хорошо можно различить вторичную саблевидную деформацию обеих голеней с изгибом кпереди и тенденцией к вальгусу. Взаимоотношения в суставах нижних конечностей не изменены. Четко дифференцируются подкожно-жировая клетчатка, пораженная диффузным липоматозом (пунктирная стрелка), нормальные мышечные волокна (точечная стрелка) и атрофированные мышечные волокна с жировыми включениями, представлены неровностью их контуров (непрерывная стрелка) (рис. 8). Симметричное поражение подкожно-жировой клетчатки и мышц, представленное диффузным разрастанием жировой ткани с образованием отдельных дифференцируемых липоматозных узлов по передней брюшной стенке и вагантным разрастанием жировой ткани между атрофированными мышечными волокнами на бедрах (рис. 9). В области брюшной стенки и малого таза на фоне диффузной гипертрофии подкожно-жиро-

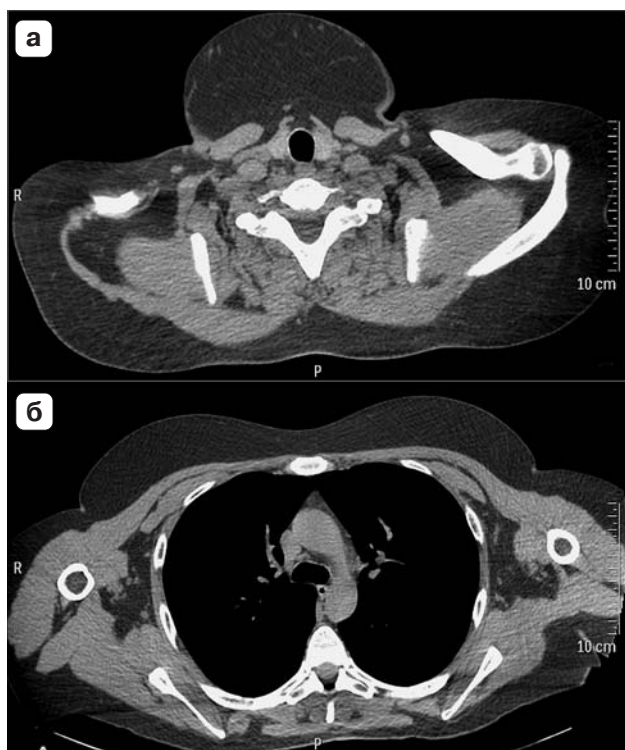


Рис. 7. КТ-изображения плечевого пояса и верхней половины туловища. а – аксиальная плоскость, срез на уровне C_{VII} ; б – аксиальная плоскость, срез на уровне дуги аорты.

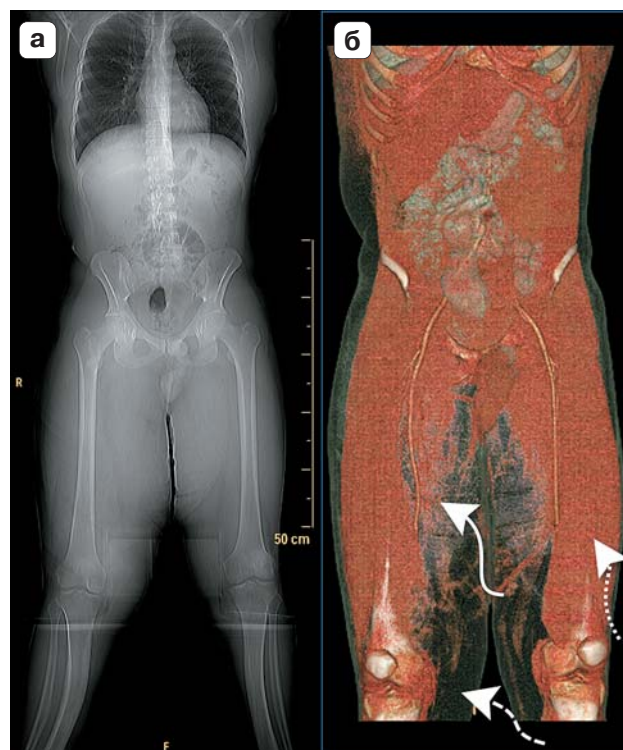


Рис. 8. КТ-изображения туловища и нижних конечностей. а – сканограмма, фронтальная плоскость; б – 3D-реконструкция КТ-изображения в мышечном окне, фронтальная плоскость.



Рис. 9. КТ-изображения нижней половины туловища и нижних конечностей. а – фронтальная плоскость, срез на уровне тазобедренных суставов; б – левая нижняя конечность, сагиттальная плоскость, срез на уровне левой почки; в – правая нижняя конечность, сагиттальная плоскость, срез на уровне правой почки.

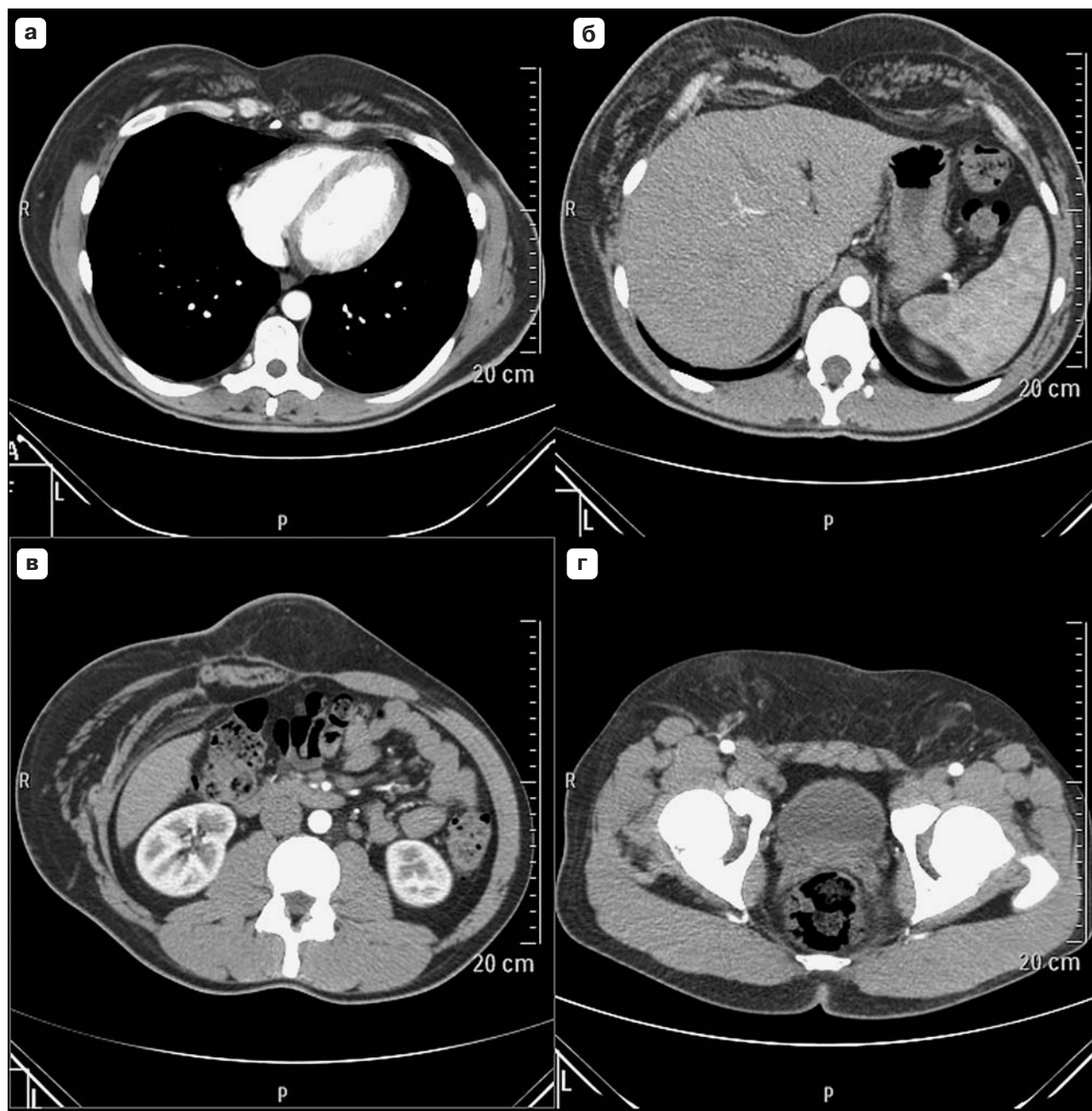
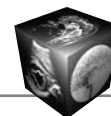


Рис. 10. КТ-изображения туловища. а – аксиальная плоскость, срез на уровне сердца; б – аксиальная плоскость, срез на уровне L_{II}; в – аксиальная плоскость, срез на уровне L_{III}; г – аксиальная плоскость, срез на уровне тазобедренных суставов.

вой клетчатки по средней линии дифференцируются отграниченные липоматозные узлы диаметром до 90 мм. Кожа над ними рубцово утолщена. Справа в подкожно-жировой клетчатке отграниченное жировое скопление полулунной формы размерами 140 × 20 мм. Левая прямая и косые мышцы живота поражены практически тотально – до уровня таза, справа аналогичные мышцы поражены на уровне проксимальной трети (рис. 10). В ягодичной области патологическая жировая ткань распространяется кза-

ди и медиально, далее на уровне бедер локализуется в заднемедиальных отделах. Имеется поражение дистальной порции приводящих мышц бедра, гребенчатой и квадратной мышц справа, полусухожильной и полуперепончатой мышц (больше справа), частичное поражение головок четырехглавой мышцы справа. Гипертрофия костей нижних конечностей не выявляется (рис. 11).

После всех диагностических мероприятий и постановки диагноза липоматоза Маделунга было решено

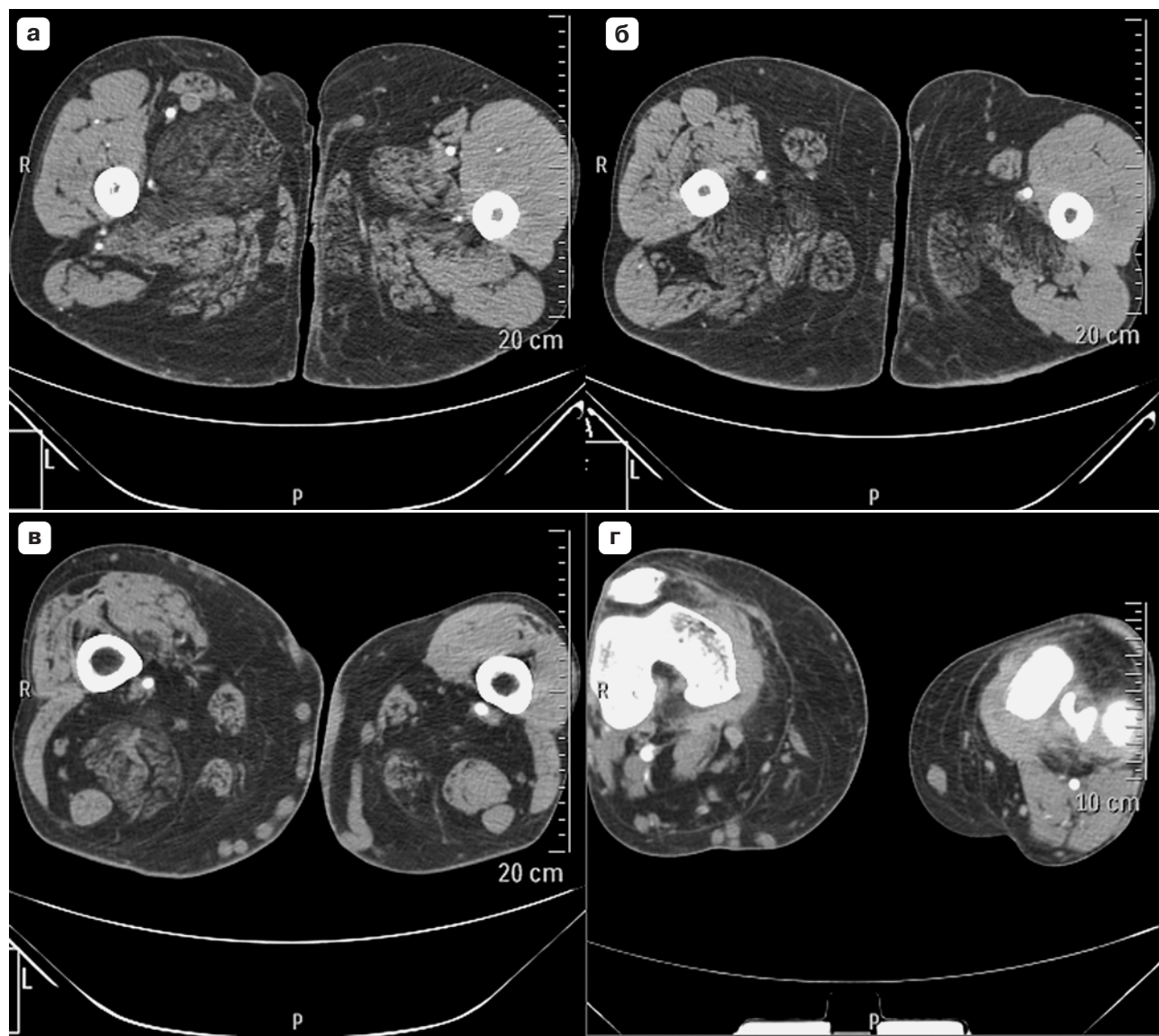


Рис. 11. КТ-изображения нижних конечностей. а – аксиальная плоскость, срез на верхней трети бедра; б – аксиальная плоскость, срез на уровне средней трети бедра; в – аксиальная плоскость, срез на уровне нижней трети бедра; г – аксиальная плоскость, срез на уровне коленных суставов.

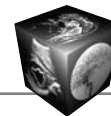
провести оперативное вмешательство в несколько этапов: первое было произведено в марте 2011 г. – удаление липомы левого бедра, второе – в марте 2012 г. – удаление липомы правого бедра, третье – в июне 2012 г. – удаление липомы передней брюшной стенки.

Обсуждение

Хотя этиология болезни Маделунга является не до конца изученной, большинство авторов предполагают и дают вполне объективное объяснение связи алкоголя с заболеванием [6].

Адиipoциты – это клетки, из которых в основном состоит жировая ткань. Они участвуют в жировом обмене, обладают способностью накапливать жи-

ры, которые в дальнейшем используются организмом для выработки энергии. В норме особенность адренергической иннервации адипоцитов, в частности состояния β - и α -адренергических рецепторов клеточных мембран, заключается в оказании влияния на скорость липолиза и липогенеза и в конечном итоге в некоторой степени определять количество депонированных триглицеридов в адипоците. Алкоголь может действовать в качестве кофактора в развитии липомы несколькими способами. Он может уменьшить количество β -адренергических рецепторов, что препятствует липолитическому эффекту норадреналина. Это затрудняет β -окисление, что в свою очередь приводит



к снижению липолиза и способствует липогенезу [7]. Тем не менее некоторые пациенты с липоматозом утверждают, что они не злоупотребляют алкоголем.

Жировые массы могут образовываться в результате гипертрофии бурой жировой ткани, получившей свое название за счет высокого содержания цитохрома и других окислительных пигментов в адипоцитах, богато снабженных митохондриями [8].

Согласно экспериментальным исследованиям, бурая жировая ткань играет не последнюю роль в патогенезе болезни Маделунга. Эта ткань является результатом нарушения развития внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), индуцированного автономными жировыми клетками. Основным нарушением в производстве аденилциклазы является алкоголь, который, снижая количество β -адренергических рецепторов, в свою очередь вызывает нарушение в митохондриальной ДНК жировой ткани, в периферических нервах, мышцах и в центральной нервной системе [9].

Отмечено в некоторых случаях развитие липоматоза в результате транзиции A8344G в гене tRНК^{Lys} . В 80% случаев липоматоз ассоциирован с синдромом миоклонической эпилепсии с рваными мышечными волокнами [10]. В результате этой мутации изменяется высококонсервативный нуклеотид в псевдоуридиновой петле tRНК , что приводит к блокированию синтеза митохондриального белка. Отмечено, что для фенотипического проявления заболевания необходимо, чтобы уровень гетероплазии достигал 85–90% [11].

Следует учитывать, что по сравнению с простым ожирением, для которого характерна гиперинсулинемия, сочетающаяся с нормальным или превышающим норму уровнем глюкозы в крови, липоматоз не сопровождается резистентностью к инсулину. При МСЛ был выявлен нормальный уровень глюкозы, что позволяет сделать вывод об отсутствии метаболических нарушений при данном патологическом состоянии [8, 12].

Периферическая полиневропатия часто сопровождает данное заболевание и включает в себя сенсорные, моторные и вегетативные дисфункции, которые были обнаружены у 85% пациентов с этим расстройством. Полиневропатия обычно развивается через несколько лет после появления липомы. Однако эти неврологические нарушения могут быть трудноотличимы от последствий алкоголизма. Гистологические исследования показывают потерю больших миелиновых клеток без какой-либо демиелинизации или дегенерации аксонов, которые проявляются при хроническом

алкоголизме. Случаи осложнений не были отмечены, так же как и отсутствие эффектов от медикаментозной терапии. 80% пациентов являются дееспособными [13].

Диагноз ставится на основании анамнеза, физического и лабораторного обследования, данных КТ-, МРТ- и УЗ-исследований (варианты выбора). Дополнительные исследования важны для проведения дифференциального диагноза, включающего в себя липосаркому, ангиолипому, липобластому, нейрофиброматоз, синдром Деркума, полидисплазию, лимфопролиферативные заболевания и мышечную дистрофию. Несмотря на то что характер данного заболевания доброкачественный, в единичных случаях жировая ткань может малигнизироваться, что требует тщательного обследования пациента для установки верного диагноза. КТ является методом выбора для диагностики болезни Маделунга, играя важную роль как на предоперационном периоде для подтверждения правильного диагноза и оценки необходимости и объема хирургического лечения, так и для последующего мониторинга.

В отношении лечения липоматоза Маделунга воздержание от употребления алкоголя может предотвратить прогрессирование роста жировых масс, но не вызывает их регрессию. Диета также не способствует уменьшению жировых масс. Необходимым этапом в лечении является хирургическая операция по удалению жировых масс. Лучше всего использовать открытое иссечение патологических тканей, нежели липосакцию, потому что этот метод более безопасный и более полный. Преимуществами открытой хирургической операции являются непосредственный контроль возможных кровотечений, визуальный контроль основных сосудов, существенное снижение всевозможных интраоперационных осложнений и возможность полного удаления патологической ткани, несмотря на глубокую инфильтрацию прилежащих структур [14]. По мнению D.S. Wong и соавт. [15], лучше использовать один поперечный разрез для удаления липомы шеи, чем многочисленные прямые разрезы, что ведет к меньшей травматизации, меньшей кровопотере и к сокращению сроков восстановления пациентов в послеоперационном периоде.

Если имеются противопоказания к операции, выполняют различные виды липосакции. Медикаментозная терапия различными препаратами неэффективна.

Для правильного выбора того или иного метода лечения необходимо в полном объеме и очень тщательно провести диагностические мероприятия с целью оценки расположения жировых масс



и глубины их инфильтрации в соседние структуры, а потом уже выбирать метод лечения. [16].

Данные клинические наблюдения приведены с целью демонстрации столь редкого и не менее интересного заболевания, как липоматоз Маделунга. Включение КТ в стандарт обследования данной категории пациентов позволит более четко определить локализацию и объем поражения и таким образом более эффективно определить тактику ведения больных.

Заключение

КТ-исследование имеет преимущества перед другими методиками как доступный, простой и адекватный метод диагностики болезни Маделунга. КТ позволяет в полном объеме оценить локализацию жировых масс в организме пациента, глубину их распространения и поражение близлежащих мягких тканей, что способствует оценке истинной анатомической зоны поражения и планированию хирургического лечения. В отличие от МРТ КТ практически не имеет ограничений по массе тела пациентов, что актуально при данной патологии.

Список литературы / References

1. Kodish M.E., Alsever R.N., Black M.B. Benign symmetric lipomatosis: functional sympathetic denervation of adipose tissue and possible hypertrophy of brown fat. *Metabolism*. 1974; 23: 937–945.
2. Brodie B.C. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. London: Longman, 1846. 275–282.
3. Bulum T., Duvnjak L., Car N., Metelko Z. Madelung's disease: case report and review of the literature. *Am. J. Med*. 2007; 5: 25–30.
4. Busetto L., Strater D., Enzi G. et al. Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2003; 27: 319–321.
5. Lee H.W., Kim T.H., Cho J.W. et al. Multiple symmetric lipomatosis: Korean experience. *Plastic. Surg*. 2003; 29: 235–240.
6. Morelli F., Benedetto A., Toto P. et al. Alcoholism as a trigger of multiple symmetric lipomatosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2003; 1: 78–84.
7. González-García R., Rodríguez-Campo F.J., Sastre-Pérez J. et al. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): case reports and current management. *Neck and facial pathology*. 2004; 3: 479–483.
8. Coker J.E., Bryan J.A. Endocrine and metabolic disorders: Causes and pathogenesis of obesity. *J. Fam. Pract*. 2008; 4: 21–26.
9. Wu T.P., Tsai J.G., Chan P.H. et al. Mitochondrial respiratory function in multiple symmetrical lipomatosis: report of two cases. *J. Formos Med. Assoc*. 1994; 93: 513–518.
10. Holme E., Larsson N., Oldfors A. et al. Multiple Symmetric Lipomas with High Levels of mtDNA with the tRNA^{LYS} A - G(8344) Mutation as the Only Manifestation of Disease in a Carrier of Myoclonus Epilepsy and Ragged-Red Fibers (MERRF) Syndrome. *Am. J Hum. Gen*. 1993; 52: 551–556.
11. Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. *Молекул. биол*. 2010; 5: 755–772.
Mazunin I.O., Volodko N.V., Starikovskaya E.B., Sukernik R.I. Mitochondrial genome and human mitochondrial diseases. *Molekularnaya biologiya*. 2010; 5: 755–772. (In Russian)
12. Haap M., Siewecke C., Thamer C. et al. Multiple symmetric lipomatosis, a paradigm of metabolically innocent obesity. *Diabetes Care*. 2004; 27: 794–795.
13. Saiz-Hervas E., Llorens M., Alvarez J. Peripheral neuropathy as the first manifestation of Madelung's disease. *Br. J. Dermatol*. 2000; 32: 684.
14. Ramos S., Pinheiro S., Diogo C. et al. Madelung Disease. *Ann. Plast. Surg*. 2009; 4: 87–94.
15. Wong D.S., Lam L.K., Chung J.H. et al. Aesthetic considerations in the cervicofacial management of Madelung's syndrome. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg*. 2003; 37 (1): 34–40.
16. Leung N.W., Gaer D., Beggs D. et al. Multiple symmetrical lipomatosis. Effect of oral salbutamol. *Clin. Endocrinol*. 1987; 27: 601.