

## Madelung 综合征的病因及诊疗进展

卢柳, 黄志群

(右江民族医学院附属医院烧伤整形与创面修复外科, 广西 百色 533000)

**摘要:** Madelung 综合征是以对称性、多发性、无包膜性脂肪堆积为主要表现的一种脂肪代谢性疾病, 较为罕见, 其病因、机制、诊断等尚无明确标准, 治疗目前主要以手术为主, 本文就目前的研究进展做如下综述。

**关键词:** Madelung 综合征; 研究进展; 综述

**中图分类号:** R622.9      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1001-5817(2019)06-0691-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2019.06.024

Madelung 综合征是一种罕见的脂肪代谢性疾病, 也叫马德隆病(Madelung's disease, MD)。该病最初是由 Benjamin Brodie 于 1864 年描述的, 后由 Otto Madelung 于 1888 年第一次总结了 33 例脂肪堆积于颈部的患者, 命名也由此而来, 并将该颈部特征称为“马德隆颈圈”<sup>[1]</sup>。同时该病也被称为多发性对称性脂肪瘤病(multiple symmetric lipomatosis, MSL)、良性对称性脂肪过多症(benign symmetrical lipomatosis, BSL)<sup>[2]</sup>。以无包膜、对称的脂肪堆积和弥漫性生长为特征, 主要堆积在颈部、肩部、背部、胸部和腹部等, 也曾有报道<sup>[3-4]</sup>堆积于双乳、阴囊、舌头、眼内等特殊部位。目前, MD 的确切病因和发病机制尚不明确, 但 60%~90% 的患者都与酗酒有关, MD 常见于 40~50 岁的成年人, 发病率约为 1/25000, 男女比例为 15:1<sup>[2]</sup>。此外, 据报道<sup>[5]</sup> MD 最常发生在地中海国家的男性, 特别是意大利男性。

### 1 病因、发病机制

尽管人们提出了几种假说来解释这种罕见的病症, 但 MD 病因及发病机制仍不尽明确, 目前所报道的有如下几种可能病因: ①长期酗酒。60%~90% 的 MD 患者均有长期酗酒史, 考虑酗酒与 MD 的发病相关, 且为该病的一个刺激诱发因素<sup>[6]</sup>, 是一个高度相关的危险因素。酒精能直接影响线粒体代谢, 导致线粒体 DNA 过早氧化老化, 减少脂肪分解<sup>[7]</sup>; 同时酒精可作用于  $\beta$  肾上腺素能受体, 使 cAMP 合成异常, 促进脂肪生成, 减少脂肪分解<sup>[8]</sup>。②褐色脂肪细胞增殖和分化紊乱。正电子发射断层扫描(PET-CT)定位提示

MD 所堆积的脂肪组织可能起源于褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)<sup>[9]</sup>。前脂肪细胞在 MD 中表达解耦联蛋白-1(uncoupling protein-1, UCP-1), 后者为棕色脂肪细胞的特异性标记物, 其细胞质中含有丰富的线粒体, 提示未成熟的棕色前体细胞中, MD 脂肪细胞过度生长。③线粒体基因突变。线粒体 DNA 的点突变(m. 8344A>G or m. 8363 G>A)被证实与 MD 的发病有关, 进一步研究表明 MD 与肌阵挛癫痫伴不规则红纤维综合征(myoclonic epilepsy with irregular red fiber syndrome, MERRF 综合征)相关<sup>[10]</sup>。④染色体遗传。Ozderya A 等<sup>[3]</sup>描述了一个被诊断为 MD 的男性病例, 该患者伴有 Klinefelter 综合征(Klinefelter's syndrome), 其激素检测提示促性腺功能亢进, 核型分析显示 47, XXY 突变, 且基因研究显示没有线粒体 DNA 突变。此外, Capel E 等<sup>[11]</sup>报道线粒体融合蛋白-2(MFN2)致病性变异是 MD 一种非常罕见的常染色体隐性遗传形式, Arg707Trp 致病变异, 是目前 MFN2 相关 MD 的最大序列。⑤基因的差异性表达。Chen K 等<sup>[12]</sup>将 3 例 MD 患者的组织标本建立 cDNA 文库, 对差异表达基因进行 DNA 测序鉴定, 发现了一组差异表达的基因, 它们具有改变脂肪细胞分化、脂质代谢或蛋白泛素化的能力, 从而促进 MD 的发生发展, 该实验分析确定了与 MD 发病可能相关的基因通路。此前, 还有一项研究认为 MD 患者的脂肪组织来源于干细胞中 p53 信号通路基因、核受体和协同调节因子以及线粒体基因的差异表达<sup>[13]</sup>。

**第一作者简介:** 卢柳(1989-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 整形外科临床研究, E-mail: liujie9156@163.com

**通讯作者简介:** 黄志群(1966-), 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 整形外科临床研究, E-mail: huangzhiqun\_gx@163.com

## 2 临床表现

MD是一种以脂肪组织异常堆积为主的疾病,部分患者有大量饮酒和(或)吸烟的历史。病变呈多发性、对称性、无包膜、无痛性、弥漫性、不可逆性生长,肿物表面皮肤多无明显异常,肿物质地软,边界不清楚,活动度欠佳。Enzi G等<sup>[9]</sup>通过对该病文献的复习及72例病人的系统性回顾,认为主要发病部位位于颈部(男性83.3%),其次为背部(55%)、上肢(54.1%)、乳腺及皮下腹部(35%)、下肢(28%),四肢远端较少见,偶有报道见于眼内、阴囊、舌部、小腿、乳房等部位。脂肪堆积于颈部和项部,呈“马项圈”状,于腮腺区域,类似“仓鼠脸颊”,于肩部周围、背部和胸部使患者的身体呈“水牛背”“假运动员”等外观<sup>[14-15]</sup>。

位于颈部的肿物增大后可压迫气管、神经等临近组织而出现气道狭窄、声嘶、呼吸困难、呼吸暂停综合征、上腔静脉综合征等<sup>[16]</sup>。位于舌部,称为对称性舌脂肪瘤病(symmetrical lipomatosis of the tongue, SLT),可伴有全身多部位脂肪堆积,也可仅发生于舌部<sup>[17]</sup>,表现为巨舌症,致发音、吞咽及舌体活动障碍。位于小腿的脂肪组织堆积可压迫同侧下肢深静脉系统,导致下肢水肿、瘀血性皮炎、压痛等<sup>[18]</sup>。患者可伴有高尿酸血症、痛风、脂肪肝、肝硬化、高血糖、低血糖、高血压、多神经病、肌病、高脂血症、肾炎、肾病综合征等并发症及合并症<sup>[19-20]</sup>,少数病例可伴有线粒体疾病,如MERRF综合征<sup>[10]</sup>;染色体遗传疾病,如Klinefelter综合征、MFN2相关性脂肪瘤病(MFN2-associated lipomatosis)<sup>[11]</sup>等。

## 3 诊断、分型

MD目前尚无组织学或其他标准化的诊断标准,通常根据临床表现、病史、查体作出诊断,影像学检查可作为参考。B超提示浅表脂肪层增厚,多数分布均匀、对称,部分达筋膜、肌肉、肌间隙,呈浸润性生长,甚至累及整个颈部、枕部等,常合并肝脏、甲状腺异常影像<sup>[21]</sup>。常规胸片可显示异常对称的脂肪堆积<sup>[22]</sup>。CT、MRI显示病变部位脂肪组织增多增厚,其间有纤维组织分隔,MRI是评估脂肪组织浸润范围、气管受压、脂肪团内血管形态学、排除其他疾病的最佳诊断工具<sup>[22]</sup>。该病的分期分型目前也无统一标准,最被广泛接受、最常用的是将其分为两型<sup>[6]</sup>,I型(颈部分布),主要分布在颈区、锁骨下区和三角区,多有饮酒史,男性多见;II型(假运动外观),分布于全身多部位,包括臀部和腿部周围,类似于单纯性肥胖,男女均可发病。目前较新的分型方法如Pinto CI等<sup>[14]</sup>所述将其分为三型,除I型、II型外,另补充III型(女性患者),在某些

患者中,可能同时存在多种分布类型。而任贝贝等<sup>[15]</sup>则认为III型为儿童型,即先天性患者。目前有文献报道的最小年龄患者为一名早产婴儿,在出生时发现双侧锁骨上、腋窝及下颈部肿块,其脂肪与肌肉之间的计算机断层扫描衰减符合褐色脂肪组织的特点<sup>[9]</sup>。

MD需与血管脂肪瘤、神经纤维瘤、包膜完整的脂肪瘤、冬眠瘤、脂肪肉瘤、淋巴瘤、唾液腺疾病及单纯性肥胖、甲状腺肿大等相鉴别<sup>[23]</sup>。合并低血糖或MD伴有精神状态改变,需与代谢性脑病、颅脑外伤、胰岛素瘤、药物性脂肪瘤(由于HIV药物治疗)、病态肥胖、库欣综合征和甲状腺功能减退等相鉴别<sup>[19]</sup>。

## 4 治疗

MD目前主要的治疗方式为手术治疗,包括传统开放性手术治疗与肿胀吸脂手术治疗。虽然仅为姑息性治疗,但却是目前唯一现实可行的治疗方式,二者均能去除术区绝大部分堆积的脂肪组织,并形成平顺自然的曲线,达到改善外观和功能的目的,但二者各有利弊,需根据脂肪堆积的部位、大小、数量及患者的意愿、预期效果来选择术式。肿胀吸脂手术是一种在局部麻醉下即可进行的安全、简便的方法,术口小,几乎不遗留瘢痕;但在颈后等部位,堆积的脂肪组织中纤维间质含量较多,肿胀吸脂较为困难<sup>[6]</sup>;颈前、锁骨上窝等部位脂肪堆积可包绕血管、神经生长,部分深达肌肉深面,肿胀液注入可能因张力大而压迫神经、血管、气管等造成严重后果,因此更适宜用传统开放性手术;眼内、阴囊等特殊部位,也适宜用传统开放性手术切除。

Sccevola S等<sup>[24]</sup>对2例病人采用脂肪内注射磷脂酰胆碱/脱氧胆酸脂治疗,认为能有效减少病理性脂肪团体积,限制其生长。每例病灶注射3次,间隔1个月。采用超声检查评估治疗前和治疗后6个月的维度,并对患者进行为期5年的临床随访观察,发现所有治疗过的病灶平均大小减少了42.5%。随访5年,复发率约33%,尚未发现局部或全身不良反应。但局部注射溶脂将导致脂肪瘤粘附于周围组织,部分纤维化,复发后再次治疗只能采用传统开放性手术切除,因其粘连而无法行肿胀吸脂手术,且术中需注意细致解剖<sup>[25]</sup>。

Felthaus O等<sup>[26]</sup>认为雷帕霉素可能是特异性治疗多发性对称性脂肪瘤的一种新的方法,实验证明该药物能抑制mTOR通路,从而降低脂肪组织来源于干细胞(adipose tissue derived stem cells, ASCs)在普通脂肪组织及褐色脂肪组织中的增殖和分化的差异性。此外,目前报道的其他治疗方法还有 $\beta$ 受体激动剂、线粒体鸡尾酒疗法、体外声波疗法(extracorporeal acoustic

wave therapy, EAWT)等,新的外科技术和其他病因靶向治疗有待进一步研究<sup>[27-29]</sup>。

## 5 预后

有报道认为手术整体复发率约为63%,其中传统开放性手术切除约为51%,脂肪抽吸手术约为95%<sup>[30]</sup>。而Brea-García B等<sup>[31]</sup>则在查阅多篇文献后总结出术后复发率在0%~25%之间,且认为由于堆积脂肪具体浸润性,不完全切除以及术后继续酗酒可能是术后复发的因素。MD是一种良性疾病,恶性转化非常罕见,但文献记录随访的病人中,仍有发现转变为黏液样肉瘤、脂肪肉瘤的报道<sup>[20]</sup>,部分患者随访发现继发性肝硬化、肝癌等,也有少数猝死病例报道。考虑到复发的高倾向性,建议术后长期随访,目前手术切除仍是改善外观、去除病灶、减少复发的主要方法。术后戒酒能减少术后复发率,但对已发生病变不可逆转<sup>[2]</sup>。

## 参考文献:

- [1] Chen HW, Chen HW, Chen HK, et al. Madelung Disease [J]. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2016, 352(6):654.
- [2] Jang JH, Lee A, Han SA, et al. Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease) Presenting as Bilateral Huge Gynecomastia [J]. *J Breast Cancer*, 2014, 17(4):397-400.
- [3] Ozderya A, Temizkan S, Aydin Tezcan K, et al. A case of Madelung's disease accompanied by Klinefelter's syndrome [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2015: 140119.
- [4] Kayahara GM, Bastos DB, Furuse C, et al. Symmetrical Lipomatosis of the Tongue: a Case Report [J]. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2018, 126(3):e133.
- [5] Chan HF, Sun Y, Lin CH, et al. Madelung's disease associated with polyneuropathy and symptomatic hypokalemia [J]. *J Formos Med Assoc*, 2013, 112(5):283-286.
- [6] Gao Y, Hu JL, Zhang XX, et al. Madelung's Disease: Is Insobriety the Chief Cause? [J]. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2017, 41(5):1208-1216.
- [7] González-García R, Rodríguez-Campo FJ, Sastre-Pérez J, et al. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): case reports and current management [J]. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2004, 28(2):108-112.
- [8] Almeida FS, Pialarissi PR, Silva SL, et al. Surgical approach in a patient with multiple symmetrical lipomatosis: case report [J]. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2012, 78(1):142.
- [9] Enzi G, Busetto L, Sergi G, et al. Multiple symmetric lipomatosis: a rare disease and its possible links to brown adipose tissue [J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 2015, 25(4):347-353.
- [10] Shastri M, Jattan R, Alibhai M, et al. Bilateral symmetrical lipomatosis in MERRF Syndrome: A case report and review of the literature [J]. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2017, 55(10):e159.
- [11] Capel E, Vatier C, Cervera P, et al. MFN2-associated lipomatosis: Clinical spectrum and impact on adipose tissue [J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2018, 12(6):1420-1435.
- [12] Chen K, Wang L, Yong W, et al. Profiling of differentially expressed genes in adipose tissues of multiple symmetric lipomatosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):6570-6579.
- [13] Prantl L, Schreml J, Gehmert S, et al. Transcription profile in sporadic multiple symmetric lipomatosis reveals differential expression at the level of adipose tissue-derived stem cells [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(4):1181-1190.
- [14] Pinto CI, Carvalho PJ, Correia MM. Madelung's Disease: Revision of 59 Surgical Cases [J]. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2017, 41(2):359-368.
- [15] 任贝贝, 邱涛, 徐森, 等. Madelung's 病的诊治及研究进展 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2016, 27(10):626-628.
- [16] Stopar T, Novak Jankovic V, 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]. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2005, 17(4):300-303.
- [17] Azuma M, Adachi M, Motohashi M, et al. Symmetrical lipomatosis of the tongue: Case report and literature review [J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2015, 9(4):602-606.
- [18] Tai CJ, Huang CT, Voon WC, et al. Madelung's disease mimicking deep vein thrombosis: an unusual case [J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 172(1):e74-e75.
- [19] Kyaw H, Grillo M, Lin AN, et al. State of diagnostic quandary solved by modern technology: a rare case of Madelung's disease [J]. *BMJ Case Reports*, 2016, 2016:bcr2015213842.
- [20] Bergler-Czop B, Weislo-Dziadecka D, Brzezińska-Wcisło L. Madelung's disease in a patient with chronic renal insufficiency: a case report and review of literature [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2014, 31(2):121-124.
- [21] 孟凡伟, 黄晓伟. 马德隆 (Madelung) 综合征三例超声表

- 现[J]. 中华医学超声杂志, 2011, 8(8): 1860-1864.
- [22] Mimica M, Pravdic D, Nakas-Icindic E, et al. Multiple symmetric lipomatosis: a diagnostic dilemma[J]. Case Rep Med, 2013, 2013: 836903.
- [23] Ujjál M, Németh ZS, Reichwein A, et al. Long-term results following surgical treatment of benign symmetric lipomatosis (BSL)[J]. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2001, 30(6): 479-483.
- [24] Scevola S, Nicoletti G, Neri A, et al. Long term assessment of intralipotherapy in Madelung's disease[J]. Indian Journal of Plastic Surgery, 2014, 47(3): 427-431.
- [25] Andou E, MD, Komoto M, Hasegawa T, et al. Surgical excision of madelung disease using bilateral cervical lymphnode dissection technique-Its effect and the influence of previous injection lipolysis[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2015, 3(4): e375.
- [26] Felthaus O, Schön T, Schiltz D, et al. Adipose tissue-derived stem cells from affected and unaffected areas in patients with multiple symmetric lipomatosis show differential regulation of mTOR pathway genes[J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2018, 69(1-2): 141-151.
- [27] Ramos S, Pinheiro S, Diogo C, et al. Madelung disease: a not-so-rare disorder[J]. Ann Plast Surg, 2010, 64(1): 122-124.
- [28] Scarpa C, Vindigni V, Bassetto F. Extracorporeal acoustic wave therapy and multiple symmetric lipomatosis[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2015, 3(6): e430.
- [29] Chen CY, Fang QQ, Wang XF, et al. Madelung's Disease: Lipectomy or Liposuction? [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3975974.
- [30] Ray S, Chakraborty PP, Pramanik S, et al. Bilateral breast enlargement in a chronic alcoholic; do not miss Madelung's disease[J]. BMJ Case Reports, 2016, 2016: bcr2016215082.
- [31] Brea-García B, Cameselle-Teijeiro J, Couto-Gonzál, et al. Madelung's disease: comorbidities, fatty mass distribution, and response to treatment of 22 patients[J]. Aesthetic Plastic surgery, 2013, 37(2): 409-416.

收稿日期: 2019-03-11; 修回日期: 2019-11-07

(上接第 690 页)

- [16] Yune JJ, Shen JK, Pierce MA, et al. Intravesical electrical stimulation treatment for overactive bladder: An observational study[J]. Investigative and Clinical Urology, 2018, 59(4): 246-251.
- [17] 左海燕. 产科因素对产后盆底的影响及盆底康复治疗的近期疗效观察[D]. 天津: 天津医科大学, 2014: 5-8
- [18] Ong TA, Khong SY, Ng KL, et al. Using the Vibrance Kegel Device With Pelvic Floor Muscle Exercise for Stress Urinary Incontinence: A Randomized Controlled Pilot Study[J]. Urology, 2015, 86(3): 487-491.
- [19] 康佳丽, 夏薇. 女性压力性尿失禁药物治疗的临床疗效分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2005, 16(4): 253-255.
- [20] 李江, 刘上, 陈伟康, 等. 塞来昔布在治疗压力性尿失禁中的疗效及安全性[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(1): 70-74.
- [21] 梁丹, 周燕玲, 刘洁球, 等. 补中益气颗粒联合盆底康复治疗产后盆底功能障碍性病变的疗效[J]. 中国临床研究, 2019, 32(1): 100-103.
- [22] 马喆, 李环, 张颖颖, 等. 不同时间的个体化产后盆底康复治疗对盆底肌作用分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(1): 32-36.
- [23] 贞艳丽, 徐玲娣. 生物反馈、电刺激联合盆底肌锻炼对产后盆底康复的效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(24): 4001-4002.
- [24] 彭晓梅, 陈霞, 吴晓兰. 阴道产钳助产对产后盆底功能的影响及康复治疗的效果评价[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 151-153.
- [25] 刘美燕, 廖雪琴. 产后盆底康复治疗的临床效果分析[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(6): 872-873.
- [26] 方露雪. POP患者盆底重建手术后新发压力性尿失禁相关影响因素分析[D]. 重庆: 第三军医大学, 2017: 1-53.
- [27] 方露雪, 曹莉莉, 赵娜, 等. 盆腔器官脱垂患者盆底重建手术后新发压力性尿失禁相关影响因素分析[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(4): 290-294.
- [28] 谢晓敏. 应用电刺激生物反馈疗法治疗产后盆底功能障碍的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志 2014, 23(11): 1182-1184.
- [29] 葛圆, 凌静, 徐明, 等. 孕产妇及其丈夫对产后盆底康复的认知调查分析[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(8): 1154-1157.
- [30] 冯艳霞, 张洁, 张月, 等. 产后盆底康复治疗研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(8): 3-6.

收稿日期: 2019-07-29; 修回日期: 2019-10-25