

Dissertação de Mestrado

**LIPOMATOSE SIMÉTRICA MÚLTIPLA:  
SÍNDROME OU DOENÇA?**

Elaborada por

**Gonçalo Manuel Baptista Rodrigues**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de

**Mestre em Medicina**



**Universidade da Beira Interior**

Faculdade de Ciências da Saúde



Curso de Mestrado Integrado em Medicina

**2008**

# **LIPOMATOSE SIMÉTRICA MÚLTIPLA: SÍNDROME OU DOENÇA?**

Dissertação de Mestrado elaborada por  
**Gonçalo Manuel Baptista Rodrigues**

Orientadora  
**Dra. Maria Manuela Gomes Ribeiro**

**Universidade da Beira Interior**



**2008**

## RESUMO

Dissertação de mestrado em Medicina

### **LIPOMATOSE SIMÉTRICA MÚLTIPLA: SÍNDROME OU DOENÇA?**

Autor: Gonçalo Manuel Baptista Rodrigues

Orientador: Dra. Manuela Gomes Ribeiro

Covilhã, 23 de Junho de 2008

A LSM é uma doença pouco frequente e caracterizada pelo crescimento de lipomas não encapsulados e indolores. Os lipomas estão localizados preferencialmente no pescoço, região escapular, parte proximal dos membros superiores e inferiores excluindo o rosto e a parte distal dos membros. A doença geralmente começa entre os 30 e os 60 anos e predomina no sexo masculino. A maioria dos doentes apresenta hábitos alcoólicos severos. Existe um pequeno número de casos familiares, conhecidos como LMF. A análise ultra-estrutural dos adipócitos das massas lipomatosas mostra que estes possuem características mais próximas do tecido adiposo castanho que do tecido adiposo branco. Existem inúmeras hipóteses que tentam esclarecer a sua etiopatogenia. As mais recentes defendem que a LSM é devido a um defeito adrenérgico na proliferação e diferenciação dos adipoblastos castanhos e que uma disfunção mitocondrial pode estar envolvida na patogénese da doença. A LSM pode associar-se a neuropatia, hiperuricémia, hepatopatia e tumores malignos das vias aérea e digestiva. O crescimento das massas lipomatosas pode causar dispneia, disfagia, SAOS e síndrome da veia cava superior. A dieta alimentar não possui efeito sobre o crescimento do tecido lipomatoso e a abstinência alcoólica é, até à data, a medida terapêutica não cirúrgica que se mostrou mais eficaz (mesmo que apenas parcialmente) no atraso do crescimento das massas lipomatosas. As injeções intra-lesionais de enoxaparina e fosfatidilcolina também têm sido tentadas como medidas alternativas para o tratamento médico embora nenhuma delas se tenha revelado totalmente eficaz. O tratamento cirúrgico, quer por lipectomia quer por lipoaspiração, são os únicos que até hoje se mostraram efectivos, apesar de a remoção completa dos tumores ser difícil e, como tal, a

recidiva ser frequente. Apesar do seu curso ser, regra geral, benigno, pode haver uma mortalidade substancialmente elevada nos indivíduos com LSM. Com o objectivo principal de promover uma melhor compreensão da LSM, apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre o tema e uma série de 6 casos clínicos cujos resultados confirmam vários dos aspectos típicos da LSM, nomeadamente a idade de início, a preferência pelo sexo masculino e a localização preferencial das massas lipomatosas em determinadas regiões anatómicas. Três dos casos clínicos apresentam um padrão de distribuição típico e característico respectivamente, de LMF, LSM tipo I e LSM tipo II. Também fazem parte desta série dois casos “atípicos”, um por ser numa criança de 3 anos do sexo feminino com um quadro clínico compatível com LSM e outro por o doente apresentar LMF e um lipossarcoma retroperitoneal de grandes dimensões, levantando a hipótese de provável degeneração maligna de um dos lipomas a lipossarcoma.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lipoma ■ Lipomatose ■ Lipomatose Simétrica Múltipla ■ Doença de Madelung ■ Doença de Launois-Bensaude ■ Lipossarcoma ■ Massa lipomatosa ■ Tecido adiposo ■ Adipócitos ■ Lipólise ■ Defeito adrenérgico ■ Disfunção mitocondrial ■ Alcoolismo ■ Metabolismo lipídico ■ Dispneia ■ Disfagia ■ Neuropatia ■ Biópsia ■ Ecografia ■ TC ■ RM ■ Lipectomia ■ Lipoaspiração.

**ABSTRACT**

MS Dissertation in Medicine

**MULTIPLE SYMMETRIC LIPOMATOSIS:  
A SYNDROME OR A DISEASE?**

Author: Gonçalo Manuel Baptista Rodrigues

Adviser: Dra. Manuela Gomes Ribeiro

Covilhã, June 23, 2008

Multiple symmetrical lipomatosis (MSL) is a rare disease characterized by a progressive growing of unpainfull and non-encapsulated lipomas. The lipomas are preferentially localized in the neck, scapular region and proximal part of the arms and legs. Usually, the face and the distal part of the extremities are spared. The disease typically affects men in the middle age (between 30-60 years). The majority of the cases have a history of severe alcohol intake associated. There are a small number of reported cases that shows a familiar form of the disease, named as Familial Multiple Lipomatosis. The ultra-structural analysis of the lipomatous masses shows adipose cells with features that are more characteristically found in brown adipose tissue than in white adipose tissue. Several theories are proposed to explain the pathogeny of the disease. The most recent ones hypothesise that an adrenergic defect in the differentiation and proliferation of brown precursors and/or the existence of a mitochondrial dysfunction may be the causes of the disease. MSL is frequently associated with neuropathy, gout, liver disease and malignant aero-digestive tumours. The extension and infiltration capacity of lipomatous masses can cause compressive symptoms like dyspnoea, dysphagy, sleep apnoea and upper cava vein syndrome. Diet has no effect in slowing the progressive growth of the lipomatous masses. However, the alcoholic abstinence is known to be at least partially effective in slowing the progression of the lipomatous masses. Although in an ineffective way, intra-lesional enoxaparine and phosphatidilcholine injections has been tried as alternative medical treatments in MSL patients. The surgical treatment, using lipectomy or liposuction, is, to date, the only effective treatment of MSL. However, as a radical and complete remotion of

these tumours is very difficult to be achieved, the recurrence of the disease is highly frequent. Although the benign evolution normally associated with the disease, a substantially elevated mortality and morbidity rates are sometimes found among some MSL patients. With the main goal of providing a better understanding of the disease, here we present a revision of the literature about MSL and the documentation of six cases which results confirms several aspects that characterises the majority of patients with MSL, like the onset age, the higher incidence in male individuals and the preferential localization of the lipomatous masses in specific anatomic sites. Three of the cases have lipomas with a typical distribution that allow the diagnosis of FML, MSL type I and MSL type II. Other two cases presented here have an "atypical appearance", one of them because it affects a female child under the three years of age and the other one because the patient presents FML and an exuberant retroperitoneal lipossarcoma, suggesting a possible malignant degeneration of a lipoma, deeply situated, to a lipossarcoma.

**KEY-WORDS:** Lipoma ■ Lipomatosis ■ Multiple Symmetrical Lipomatosis ■ Madelung Disease ■ Launois-Bensaude Disease ■ Lipossarcoma ■ Lipomatous mass ■ Adipose tissue ■ Adipocits ■ Lipolisis ■ Adrenergic defect ■ Mitochondrial disfunction ■ Alcoholism ■ Lipidic metabolism ■ Dyspnoea ■ Dysphagy ■ Neuropathy ■ Ultra-sonography ■ CT ■ MRI ■ Lipectomy ■ Liposuction.

*À minha família e amigos*

## AGRADECIMENTOS

À Dra. Manuela Gomes Ribeiro, orientadora desta dissertação, que é a grande responsável pela escolha do tema deste mestrado. Por todo empenho e dedicação que sempre mostrou numa busca incessante por novos casos clínicos, pela compreensão, pelos ensinamentos, pela amizade e, acima de tudo, pela exigência, o meu muito obrigado!

A todo o Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Pêro da Covilhã, pela receptividade e apoio na pesquisa levada a cabo para a realização desta dissertação.

Um agradecimento especial à minha prima Carmélia Rocha pela sua preciosa colaboração na conclusão desta dissertação. Obrigado pelo ombro amigo, pela disponibilidade e pelo grande contributo sem o qual não teria sido possível dar esta dissertação por terminada.

Ao Mauro Querubim, pelo apoio informático e contribuição no processamento das imagens dos casos clínicos apresentados.

Aos meus familiares que sempre me deram amor e força, valorizando os meus potenciais. Mãe, obrigado pelo teu apoio e carinho naqueles momentos em que julguei não conseguir terminar este projecto.

Agradeço a todos os colegas e médicos que colaboram com a Faculdade de Ciências da Saúde e que, directa ou indirectamente, me auxiliaram na elaboração desta dissertação, contribuindo das mais diversas formas.

A todos, o meu mais sincero muito obrigado!

*“As doenças são muito antigas e em nada têm mudado. Nós é que mudamos à medida que aprendemos a reconhecer o que antes desconhecíamos.”*

*Jean Martin Charcot  
(1825-1893)*

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACTH** – Hormona Adrenocorticotrófica

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AINEs** – Anti-inflamatórios não esteróides

**ARN** – Ácido ribonucleico

**ATP** – Adenosina Trifosfato

**AMPC** – Adenosina Monofosfato cíclico

**BAAF** – Biopsia de aspiração por agulha fina

**EMG** – Electromiografia

**HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana (*human immunodeficiency virus*)

**HMGIC** – Isoforma I-C do grupo das proteínas de alta mobilidade (*high mobility group protein isoform I-C*)

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**iNOS** – isoforma inductível da óxido nítrico sintetase (*inductible nitric oxide synthase*)

**IPO** – Instituto Português de Oncologia

**I.V.** – Intra-venoso

**LSB** – Lipomatose simétrica benigna

**LSM** – Lipomatose simétrica múltipla

**LMF** – Lipomatose múltipla familiar

**LPL** – Lipoproteína Lipase

**LPP** – “*Lipoma Preferred Partner*”

**mtADN** – Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial

**mtARN** – Ácido Ribonucleico mitocondrial

**MERRF** – Síndrome da epilepsia mioclónica e fibras vermelhas desorganizadas (*myoclonic epilepsy and ragged-red fibers*)

**NEM 1** – Neoplasia endócrina múltipla 1

**NF** - Neurofibromatose

**NO** – óxido nítrico (*nitric oxide*)

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PGC-1** – co-ativador transcripcional 1 do PPAR $\gamma$  (*transcriptional PPAR $\gamma$  co-activator-1*)

**PPAR $\gamma$**  – receptor  $\gamma$  ativador da proliferação dos peroxissomas (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* )

**PTGO** – Prova da Tolerância Oral à Glicose

**RM** – Ressonância magnética

**SAOS** – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

**TAdC** – Tecido adiposo castanho

**TC** – Tomografia Computorizada

**TNF-alfa** – Factor de necrose tumoral alfa

**tRNA<sup>Lys</sup>** – Ácido Ribonucleico de transferência da lisina

**UCP-1** – Proteína mitocondrial não acopladora 1 (*mitochondrial uncoupling protein 1*)

**UCP-2** – Proteína mitocondrial não acopladora 2 (*mitochondrial uncoupling protein 2*)

**UCP-3** – Proteína mitocondrial não acopladora 3 (*mitochondrial uncoupling protein 3*)

**UH** – Unidades de Hounsfield

**UMA** – Unidades maço/ano

**VS** - Versus

# ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE TABELAS .....	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xiv
<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. OBJECTIVOS.....</b>	<b>4</b>
1.2.1. OBJECTIVO GERAL .....	4
1.2.2. OBJECTIVOS ESPECÍFICOS .....	4
<b>CAPÍTULO 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>5</b>
<b>2.0. TUMORES LIPOMATOSOS .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. CLASSIFICAÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. LIPOMATOSE.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. LIPOMATOSE SIMÉTRICA BENIGNA .....</b>	<b>9</b>
2.3.1. NOMENCLATURA E CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA.....	9
2.3.2. NOÇÕES GERAIS .....	10
2.3.3. EPIDEMIOLOGIA .....	13
2.3.4. ETIOPATOGENIA.....	15
2.3.4.1. Primeira Hipótese: “Uma lipólise defeituosa pode estar na origem da LSM”.....	17
2.3.4.2. Segunda Hipótese: “A LSM é um tipo particular de neoplasia”.....	19
2.3.4.3. Terceira Hipótese: “A LSM surge a partir de precursores do Tecido Adiposo Castanho (TAdC)”.....	20
2.3.4.4. Quarta Hipótese: “Um defeito adrenérgico do TAdC está na origem da LSM”.....	21
2.3.4.5. Quinta Hipótese: “Uma citopatia mitocondrial pode estar envolvida na patogénese da LSM”.....	24
2.3.4.6. Outros estudos: Sensibilidade à insulina.....	29
2.3.4.7. O futuro da investigação: outros marcadores.....	30
2.3.5. DIAGNÓSTICO.....	31
2.3.5.1. História Clínica.....	31
2.3.5.2. Exame Físico.....	32
2.3.5.3. Quadro Clínico.....	33
2.3.5.4. Exames Complementares de Diagnóstico.....	37
2.3.5.4.1. Biópsia / Achados histológicos.....	37
2.3.5.4.2. Avaliação Laboratorial.....	42
2.3.5.4.3. Exames de Imagem.....	44
2.3.5.4.3.1. Ecografia.....	47
2.3.5.4.3.2. Tomografia Computorizada .....	49
2.3.5.4.3.3. Ressonância Magnética .....	50
<b>2.4. HEREDITARIEDADE .....</b>	<b>51</b>
<b>2.5. COMPLICAÇÕES.....</b>	<b>54</b>
<b>2.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....</b>	<b>56</b>
<b>2.7. TRATAMENTO .....</b>	<b>63</b>
2.7.1. Tratamento Médico.....	63
2.7.2. Tratamento Cirúrgico.....	66
2.7.2.1. Lipectomia.....	67
2.7.2.2. Lipoaspiração.....	70

2.8. PROGNÓSTICO.....	72
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>75</b>
<b>3.1. METODOLOGIA.....</b>	<b>76</b>
3.1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	76
3.1.2. PESQUISA.....	77
3.1.2.1. <i>Tipo de pesquisa</i> .....	77
3.1.2.2. <i>População alvo</i> .....	77
3.1.2.3. <i>Crítérios de selecção</i> .....	78
3.1.2.4. <i>Procedimentos</i> .....	78
3.1.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	80
<b>3.2. RESULTADOS: CASOS CLÍNICOS.....</b>	<b>81</b>
3.2.1. CASO CLÍNICO 1 .....	81
3.2.2. CASO CLÍNICO 2 .....	82
3.2.3. CASO CLÍNICO 3 .....	84
3.2.4. CASO CLÍNICO 4 .....	87
3.2.5. CASO CLÍNICO 5 .....	88
3.2.6. CASO CLÍNICO 6 .....	91
3.2.7. PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS.....	93
3.2.8. PARÂMETROS LABORATORIAIS.....	93
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>95</b>
<b>4.1. DISCUSSÃO .....</b>	<b>96</b>
<b>4.2. CONCLUSÃO .....</b>	<b>108</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>113</b>
<b>APÊNDICES</b>	
APÊNDICE A	
APÊNDICE B	

## ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela 1 – Distribuição do excesso de tecido adiposo na ecografia, TC e RM (adaptado de: Ahuja, A. T. et al., 1998).....</i>	<b>46</b>
<i>Tabela 2 – Parâmetros antropométricos desta série de doentes .....</i>	<b>93</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 - Esquema com as localizações mais frequentes das massas lipomatosas na LSB, segundo a casuística de Enzi, uma série publicada de 19 pacientes (os números indicam percentagens) (retirado de Nemi, S. & Maxit, M., 2003) ..... 11**
- Figura 2: A- Os bordos palpáveis do lipoma são marcados para delinear os limites da massa lipomatosa. O local da incisão também deve ser marcado, com uma forma oval/fusiforme e tamanho inferior ao da massa lipomatosa; B- A pele da incisão é utilizada para fornecer a tracção necessária para a remoção do lipoma através uma pinça hemostática e a dissecação é feita à volta da massa lipomatosa com uma tesoura; C- O lipoma é excisado como um todo; D- A loca cirúrgica é fechada usando Vicryl 3-0 ou 4-0 para a sutura. (retirado e adaptado de Salam, G. A. et al., 2002)) ..... 69**
- Figura 3 – Fotografia do doente 1: note-se o aspecto pseudo-atlético devido à presença de massas lipomatosas na região supra-clavicular, deltóide, bicipital e região mamária. .... 82**
- Figura 4 – Fotografias do doente 2: A- Lipoma do hemitórax esquerdo; B- Lipoma infra-escapular esquerdo; C- Aspecto cirúrgico do lipoma do hemitórax esquerdo após excisão; D- Aspecto cirúrgico do lipoma infra-escapular esquerdo após excisão. .... 83**
- Figura 5 – Fotografias do doente 3: A- Múltiplos lipomas dispersos pelo membro superior esquerdo, envolvendo o antebraço; B- Lipoma na região bicipital e aparentemente intra-muscular à palpação; C- Múltiplos lipomas provocando deformação da parede abdominal; D- Lipomas na região proximal e interna da coxa esquerda. .... 85**
- Figura 6 – Árvore genealógica da família do doente 3. .... 86**
- Figura 7 – Fotografias do doente 4: A- Lipoma da parede abdominal, localizado na região paramediana esquerda e supra-umbilical; B- Lipomas da região dorsal, com dimensões acentuadas, superfície lisa, consistência mole e de contornos mal definidos..... 87**
- Figura 8 – Fotografias do doente 5: A- Doença de Madelung (vista anterior); B- Doença de Madelung (vista lateral esquerda); C- Doença de Madelung (vista posterior). .... 89**
- Figura 9 – Árvore genealógica da família do doente 5. .... 91**
- Figura 10 – Lipossarcoma: A e B – antes da excisão cirúrgica. Note-se o abdómen globoso e tenso e a co-existência de múltiplos lipomas de pequenas dimensões nos braços e antebraços do doente; C e D – após a excisão cirúrgica. O tumor media cerca de 52cm no seu maior eixo.... 92**

# Capítulo 1

*1.1. Introdução*

*1.2. Objectivos*

## 1.1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, os lipomas têm despertado grande interesse devido à grande variabilidade da sua apresentação clínica (muitas vezes imprevista) e ao amplo espectro de quadros clínicos a que têm sido associados, para além do facto de ainda não terem sido efectuados grandes avanços no esclarecimento da sua etiopatogenia, criando dificuldades na sua classificação e interpretação microscópica prejudicando o diagnóstico.

Embora os lipomas únicos sejam frequentes, a lipomatose (lipomas múltiplos) é pouco comum e, dentro desta, a LSM é rara. Ainda hoje se desconhece a incidência e a prevalência exacta desta doença na população pois, quando diagnosticada, frequentemente é deixada sem tratamento.

À luz da literatura actual, a LSM parece ser uma entidade etiologicamente heterogénea havendo múltiplos mecanismos que induzem a transformação do tecido adiposo em lipomas (Klopstock, T. *et al.*, 1997). Embora se aponte uma associação quase absoluta da LSM com o alcoolismo crónico e haja evidência de que este tem um efeito directo na formação dos lipomas, a maioria dos mecanismos subjacentes e factores precipitantes da formação das massas lipomatosas permanecem desconhecidos ou são mal compreendidos. Mesmo nos casos em que parece haver uma disfunção mitocondrial subjacente em que o declínio da fosforilação oxidativa parece ser a causa directa da formação dos lipomas, ainda faltam esclarecer os mecanismos moleculares, através dos quais a diminuição da fosforilação oxidativa leva a uma desregulação do metabolismo celular dos lípidos e culmina na acumulação citoplasmática de triglicédeos.

Quer os Cirurgiões Gerais do Hospital Pêro da Covilhã quer eu próprio durante o estágio realizado no Serviço de Cirurgia Geral, pude constatar o aparecimento de um grande número de casos de LSM na Beira Interior, como também um elevado número de

indivíduos com LSM que recorrem a ajuda médica na procura de tratamento. O pouco conhecimento que possuía sobre a doença e a emergência de tantos casos em tão pouco tempo, suscitaram-me curiosidade e levaram-me a procurar mais informação sobre o assunto. Contudo, deparei-me com uma escassez de literatura específica sobre a doença e a existência de divergências acerca da mesma, o que me levou a escolher este tema para a realização da dissertação deste mestrado.

Após uma pesquisa preliminar sobre o tema, pude constatar que a literatura existente da LSM é feita sobretudo à base de relatos de casos clínicos, estando disponíveis apenas um pequeno número de revisões sistemáticas (e nenhuma delas em português).

Por estes motivos, apesar dos avanços que já foram realizados nesta área, a LSM continua a ser considerada um modelo biológico intrigante e cujos mecanismos moleculares não estão totalmente esclarecidos e compreendidos, pelo que foi minha preocupação compilar e cruzar toda a informação emergente sobre o assunto, apresentando esta dissertação de mestrado sobre lipomatose.

Não se pretende apresentar uma revisão completa acerca desta patologia dado o seu amplo espectro clínico, mas sim ser o mais exaustivo e sistemático possível naquele que foi considerado o objectivo principal deste trabalho: promover uma melhor compreensão sobre a LSM, dando-se ênfase ao esclarecimento da sua etiopatogenia, a avaliação do amplo espectro que constitui a sua apresentação clínica, o seu comportamento e características nos exames de imagem, assim como a avaliação da eficácia e eficiência das várias modalidades terapêuticas disponíveis.

## 1.2. OBJECTIVOS

### 1.2.1. *Objectivo Geral*

- ◆ Promover uma melhor compreensão da Lipomatose Simétrica Múltipla.

### 1.2.2. *Objectivos Específicos*

- ◆ Clarificar a etiopatogenia da LSM, até hoje desconhecida e incerta.
- ◆ Verificar associações sugeridas por estudos científicos entre a lipomatose e outras condições médicas.
- ◆ Avaliar a grande variabilidade na apresentação clínica da LSM.
- ◆ Sistematizar a abordagem diagnóstica e terapêutica desta entidade.
- ◆ Conhecer a utilidade dos exames complementares de diagnóstico, considerando que este é essencialmente clínico;
- ◆ Avaliar a importância e eficiência dos exames complementares de diagnóstico na avaliação pré-operatória da LSM.
- ◆ Clarificar o facto de esta doença, apesar de rara, ser relativamente frequente na região da Beira Interior.

# Capítulo 2

*Revisão Bibliográfica*

## 2.0. TUMORES LIPOMATOSOS

Os tumores lipomatosos são tumores mesenquimatosos constituídos maioritariamente, ou mesmo exclusivamente, por tecido adiposo. Não é surpreendente que, devido à distribuição generalizada do tecido adiposo no corpo humano, os tumores lipomatosos sejam extremamente comuns e que representem o maior grupo destes tumores nos humanos (correspondendo, segundo Bancroft, L. W. *et al.*, 2006, a cerca de 50% de todos os tumores dos tecidos moles).

## 2.1. CLASSIFICAÇÃO

Actualmente, com base nas características histológicas destes tumores, o Comité para a Classificação dos Tumores dos Tecidos Moles da OMS (2002) (Citado por Bancroft, L. W., *et al.*, 2006) divide os tumores lipomatosos em nove tipos distintos:

- ◆ Lipoma;
- ◆ Lipomatose;
- ◆ Lipomatose de um nervo;
- ◆ Lipoblastoma/Lipoblastomatose;
- ◆ Angiolipoma;
- ◆ Miolipoma;
- ◆ Lipoma condróide;
- ◆ Lipoma pleomórfico / de células fusiformes;
- ◆ Hibernoma.

Apesar de este sistema de classificação constituir uma excelente base para o estabelecimento da natureza dos tumores lipomatosos, tem-se verificado que a classificação utilizada por Weiss e Goldblum (Citados por Bancroft, L.W. *et al.*, 2006) se mostra clinicamente mais útil, pois em vez de se basear apenas em aspectos histológicos como a apresentada pelo Comité para a Classificação dos Tumores dos Tecidos Moles da OMS (2002), classifica os tumores lipomatosos também com base nas suas características imagiológicas. Segundo esta classificação, os tumores lipomatosos são agrupados em cinco categorias *major*, que podem ser subdivididas em vários subtipos:

- ◆ **Lipomas comuns:** que podem ser subclassificados com base no seu número (únicos ou múltiplos) e profundidade (superficiais ou profundos). Os mais frequentes são os lipomas únicos e superficiais (limitados ao plano subcutâneo). Os lipomas múltiplos são relativamente infrequentes e os profundos são muito raros, ocorrendo em apenas 1% dos casos (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006);
  
- ◆ **Variantes dos Lipomas:** possuem uma aparência menos radiolucida que os lipomas comuns nos exames imagiológicos, denunciando a presença de outros elementos, que não o tecido adiposo, na sua composição. São subclassificados de acordo com esses outros elementos que entram na sua formação: angiolipomas, miolipomas, lipomas condróides, lipoblastomas e lipomas pleomórficos/de células fusiformes. Como tal, o diagnóstico específico das variantes dos lipomas é determinado histologicamente;
  
- ◆ **Lipomatose tumoral:** associada a um tecido não adiposo específico (lipomas intra e inter-musculares, lipomatose de um nervo, lipoma da membrana articular);

- ◆ **Lipomas infiltrantes:** lesões proliferativas que, por infiltração de estruturas adjacentes, podem provocar sinais e sintomas compressivos de órgãos vitais (lipomatose difusa, lipomatose simétrica múltipla e a lipomatose dolorosa);
- ◆ **Hibernoma:** constituído por quantidades variáveis de tecido adiposo branco e castanho.

Embora a incidência dos tumores lipomatosos permaneça incerta e seja difícil calcular o seu valor exacto, estima-se que os lipomas comuns (únicos e superficiais) são extremamente frequentes e que as restantes categorias nomeadamente os lipomas múltiplos e/ou com localizações profundas, as variantes dos lipomas, os lipomas tumorais, os lipomas infiltrantes e os hibernomas são relativamente raros. Curiosamente tem-se assistido a um número crescente de casos com algumas destas categorias raras de tumores lipomatosos. Assim sendo, dada a crescente emergência de doentes com lipomatose e dada a escassez de literatura actual acerca deste tema, focámos a nossa atenção especificamente sobre este grupo de tumores lipomatosos: a lipomatose.

## 2.2. LIPOMATOSE

O termo lipomatose tem sido amplamente utilizado para descrever lesões que atingem vários tecidos (como a pele, os músculos, os ossos, entre outros) enquanto que o termo lipoma(s) infiltrante(s) tem sido usado para os casos em que apenas um único tecido é afectado, como o músculo por exemplo (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006). Nesta revisão, utiliza-se o termo lipomatose sempre que se pretendem descrever lipomas múltiplos que afectam o tecido subcutâneo, já que os lipomas múltiplos mais profundos e em outras localizações não constituem o objectivo principal desta dissertação.

A lipomatose representa um crescimento excessivo e difuso de tecido adiposo maduro que pode afectar inúmeras áreas anatómicas. Em função dessa grande variabilidade na sua localização anatómica, têm sido descritos vários subtipos na literatura, sendo clinicamente divididos com base na sua localização e padrão de distribuição corporal (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006):

- ◆ Lipomatose simétrica benigna;
- ◆ Lipomatose infiltrante congénita da face;
- ◆ Lipomatose encefalocraniocutânea;
- ◆ Lipomatose dos ombros;
- ◆ Lipomatose dolorosa (Doença de Dercum);
- ◆ Lipomatose pélvica.

### **2.3. LIPOMATOSE SIMÉTRICA BENIGNA**

#### ***2.3.1. Nomenclatura e contextualização histórica***

A LSB foi descrita inicialmente por Sir Benjamin Brodie em 1846 no St. George Hospital de Londres, apesar da aparência de uma estátua de um guerreiro Capestrano do século VI achada em Itália na região de Abruzzi já sugerir a existência da doença em tempos remotos (Araújo, L. M. B. *et al.*, 1996; Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Mayor, M. *et al.*, 2006; Citado por Sánchez, M. D. *et al.*, 2003 e por Schoffer, K. & Grant, I., 2006). Em 1888, Otto Wilhem Madelung fez um estudo de uma série de 33 casos de doentes com lipomatose difusa do pescoço associados ao alcoolismo, ficando conhecida na altura como “Doença de Madelung” (Schoffer, K. & Grant, I., 2006; Citado por Sánchez, M. D. *et al.*, 2003). Dez anos depois, em 1898, dois médicos franceses, Launois e Bensaude, ampliaram

esta descrição com a apresentação de séries de, respectivamente, 35 e 30 doentes, denominando esta doença de “Adenolipomatose simétrica”. Desde então pouco mais de 300 casos foram descritos na literatura (Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Mayor, M. *et al.*, 2006).

Ao longo dos anos, vários nomes foram sendo atribuídos a esta doença. Segundo Nemi, S. & Maxit, M. (2003), para além de Doença de Madelung e Adenolipomatose simétrica, esta doença também é denominada por Doença de Launois-Bensaude, Lipomatose cefalotorácica, Lipomatose cervical benigna familiar, Lipomatose simétrica benigna, Lipomatose simétrica múltipla, Lipomatose simétrica difusa, Lipomatose simétrica indolente. Os termos Lipomatose simplex indolente e Lipomatose circunscrita múltipla também têm sido associados (Mayor, M. *et al.*, 2006; Schoffer, K. & Grant, I., 2006).

Mais recentemente, o nome “Síndrome de Ekbom” foi utilizado para descrever a associação entre lipomas, ataxia, neuropatia, fotomioclonias e a mutação MERRF, o que reflecte a associação da lipomatose com mutações mitocondriais mas criando confusão pela utilização de um termo que já é utilizado para o síndrome das pernas inquietas (Schoffer, K. & Grant, I., 2006).

O uso do clássico “Doença de Madelung” ou outros epónimos similares pode gerar alguns erros no diagnóstico subsequente dos lipomas, pelo que actualmente se preconiza o uso mais generalista de: “Lipomatose Simétrica Benigna”.

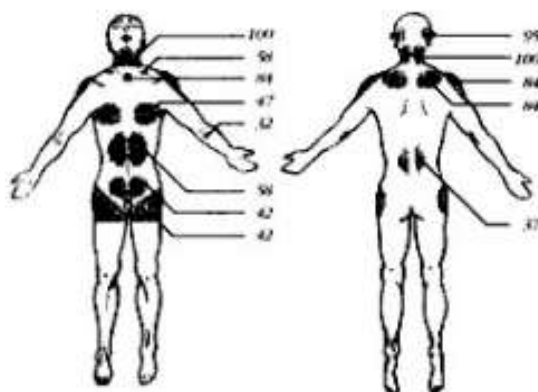
### **2.3.2. Noções gerais**

A LSB é uma doença rara caracterizada pela acumulação de múltiplos depósitos de tecido adiposo, não encapsulado, distribuídos de forma simétrica em várias localizações anatómicas, afectando predominantemente a cabeça, o pescoço, a região supra-escapular, a região supra-clavicular, o tronco, a parede abdominal, a região inguinal e a parte proximal das extremidades superiores e inferiores (Enzi, G. *et al.*, 2002; Nemi, S. & Maxit, M., 2003;

Hirose, A., *et al.*, 2006; Mayor, M. *et al.*, 2006). Segundo Nemi, S. & Maxit, M. (2003), Busetto, L. *et al.* (2003) e Schoffer, K. & Grant, I. (2006), a LSB geralmente respeita a face, os antebraços, as mãos, as pernas, os pés e, segundo Bergmann, Tanja (2006), os músculos também são poupados.

A *Figura 1* ilustra as localizações mais frequentes. Na casuística de Enzi (Citado por Araújo, L. M. B. *et al.*, 1996), 5 dos 19 pacientes apresentavam lipomas ocupando a região do mediastino, alguns dos quais com sinais e sintomas compressivos, e todos apresentavam lipomas na região cervical.

*Figura 1 - Esquema com as localizações mais frequentes das massas lipomatosas na LSB, segundo a casuística de Enzi, uma série publicada de 19 pacientes (os números indicam percentagens) (retirado de Nemi, S. & Maxit, M., 2003)*



Classicamente os pacientes apresentam-se com múltiplos lipomas, indolores e de consistência mole à palpação. Ao contrário da maioria dos lipomas subcutâneos únicos, na LSB o tecido lipomatoso não é encapsulado, tendo a capacidade de infiltrar espaços entre estruturas subcutâneas e musculares adjacentes, o que explica frequentemente os bordos irregulares e limites mal definidos à palpação.

Estão reconhecidos e descritos pelo menos dois fenótipos clínicos (Nielsen, S. *et al.*, 2001; Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Hirose, A. *et al.*, 2006; Mayor, M. *et al.*, 2006):

- ◆ **Tipo I:** é caracterizado pela acumulação de tecido adiposo na base do pescoço, nuca, na região supra-escapular, supra-clavicular e deltóide, conferindo aos doentes uma deformação em “colar de cavalo” (**Doença de Madelung**), afectando primariamente homens com IMC normal ou baixo;
- ◆ **Tipo II:** é caracterizado pela acumulação exagerada de tecido adiposo do tipo ginecóide na região dorsal superior, região proximal dos membros superiores, ancas e região superior das coxas, conferindo aos doentes uma “aparência pseudo-atlética” (**Doença de Launois-Bensaude**). Segundo Schoffer, K. & Grant, I. (2006), afecta ambos os sexos mas com maior prevalência no sexo feminino, aparecendo frequentemente associado a indivíduos com IMC elevado, confundindo-se facilmente com a obesidade simples.

Apesar de ser a classificação universalmente mais aceite (e a adoptada nesta dissertação), Donhauser and Colleagues, reconhecem um terceiro fenótipo na LSB (Citado por Harsch, I. A. *et al.*, 2002 e por Dökmetas, H. S. *et al.*, 2007):

- ◆ **Tipo I:** caracterizado por lipomatose difusa do pescoço, conferindo aos pacientes uma deformação em “colar de cavalo” (**Doença de Madelung**);
- ◆ **Tipo II:** caracterizado por lipomatose da região proximal dos membros superiores, do tórax, das coxas e, ocasionalmente, do abdómen, conferindo aos doentes uma “aparência pseudo-atlética” (**Doença de Launois-Bensaude**);

- ◆ **Tipo III:** caracterizado por lipomatose difusa na região das ancas e superior das coxas (**Tipo ginecóide**). Podem estar presentes características dos outros tipos.

Estas e outras divergências encontradas na literatura, não são mais do que o reflexo do amplo espectro clínico que constitui a LSB. Há até alguns autores que definem a LSB como um grupo de síndromes caracterizado pelo crescimento anormal de tecido adiposo e, de facto, como se verificará mais adiante, a presença de múltiplos lipomas pode constituir um marcador para inúmeras síndromes esporádicas e familiares (Nielsen, S. *et al.*, 2001; Hirose, A. *et al.*, 2006).

Na LSM, os doentes podem apresentar mais de 1000 lipomas com tamanhos variáveis, de 1 a 20 cm. Para além da deformação física frequentemente observada, a maioria dos doentes é completamente assintomática pelo que a doença tem um carácter benigno. Contudo, alguns autores discordam da denominação de benigna pois têm sido relatados alguns casos de lipomatose intra-torácica que induzem sintomas compressivos por envolvimento de estruturas do pescoço e mediastino (como a traqueia e o esófago), o que encerra um prognóstico reservado, razão pela qual estes autores consideram a denominação de lipomatose simétrica benigna paradoxal (Araújo, L. M. B. *et al.*, 1996). Por isso mesmo, daqui em diante adoptar-se-à a designação de Lipomatose Simétrica Múltipla (LSM) que nos parece mais adequada e menos controversa.

### **2.3.3. Epidemiologia**

É desconhecida a verdadeira incidência da LSM, considerada muito baixa devido ao pequeno número de casos descritos até hoje.

Apesar disso, a maioria das séries relatadas constatou que a LSM ocorre com maior frequência em zonas do mar Mediterrâneo, especialmente em Itália, onde se estima uma

incidência de cerca de 1:25 000 (Sánchez, M. D. *et al.*, 2003; Coin, A. *et al.*, 2005; Nemi, S. & Maxir, M., 2006; Hirose, A. *et al.*, 2006). Também têm sido descritos um pequeno número de casos na Europa do norte e de leste bem como nalguns países não europeus, nomeadamente em Israel, China, EUA, Brasil, Argentina e México (Mayor, M. *et al.*, 2006).

A LSM tem uma maior incidência em indivíduos de raça branca, embora existam relatos em doentes de outras raças. A sua ocorrência no Japão é extremamente rara.

A LSM geralmente começa entre a terceira e quinta décadas da vida. Em 1984, Enzi descreveu uma série significativa de casos em que verificou uma elevada taxa de incidência em adultos entre os 20-52 anos (Citado por Gabriel, Y. A. *et al.*, 2001 e por Sánchez, M. D. *et al.*, 2003). Mais recentemente, Nemi, N. & Maxit, M. (2003) descreveram uma maior incidência em adultos entre os 20-60 anos; Lee, H. W. *et al.* (2003) relata casos entre os 26-70 anos; Schoffer, K. & Grant, I. (2006) em maiores de 40 anos e Hirose, A. *et al.* (2006) em adultos entre os 30-60 anos.

Até ao ano 2000 não foram descritos casos em idades inferiores a 20 anos, pelo que a doença era considerada extremamente rara em crianças e adolescentes (Schoffer, K. *et al.*, 2006). Posteriormente, Kratz, C. *et al.* (2000) apresenta a primeira descrição da LSM em duas crianças com 9 e 13 anos.

Desde as primeiras descrições da doença por Brodie, a LSM é considerada mais prevalente no sexo masculino, tendo-se verificado no sexo feminino numa proporção que varia de 1:15 até cerca de 1: 30 (Busetto, L. *et al.*, 2003; Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Schoffer, K. & Grant, I., 2005; Hirose, A. *et al.*, 2006).

A variante mais comum da LSM é o tipo I, com maior incidência no sexo masculino. No sexo feminino é mais frequente o tipo II da LSM pois o tecido lipomatoso apresenta um padrão de distribuição mais difuso e acompanha-se frequentemente de um IMC alto (Busetto, L. *et al.*, 2003). Apesar de ambos os sexos compartilharem alguns

aspectos típicos da LSM, também possuem certas características clínicas próprias. Assim, a expressão clínica da LSM depende do sexo.

Busetto, L. *et al.* (2003) apresenta a maior série de doentes com LSM do sexo feminino, permitindo uma caracterização completa dos sinais e sintomas da doença neste sexo. Como se verá adiante, as principais diferenças foram detectadas no aspecto morfológico dos doentes e na localização das massas lipomatosas.

#### **2.3.4. Etiopatogenia**

Apesar da etiologia e patogenia da LSM serem desconhecidas, a maioria dos estudos aponta uma associação quase absoluta da LSM com o alcoolismo crónico. Mais de 90% dos doentes possuem uma história de ingestão crónica de elevadas quantidades de álcool, geralmente superiores a 80 gramas por dia e, sobretudo, de vinho tinto (Enzi, G. *et al.*, 2002; González-Garcia, R. *et al.*, 2004; Schoffer, K. *et al.*, 2006).

Embora se tenha descrito uma leve regressão dos lipomas com a abstinência alcoólica e um crescimento acelerado dos mesmos com o aumento da ingestão, a doença não entra em remissão com a cessação total do consumo de álcool (Enzi, G. *et al.*, 2002). O álcool funciona assim como um factor agravante/precipitante da formação e crescimento dos lipomas. O mecanismo pelo qual o álcool parece levar à formação dos lipomas, segundo González-Garcia, R. *et al.* (Citado por Hirose, A. *et al.*, 2006), é através quer de uma diminuição no número e função dos receptores beta adrenérgicos quer da indução de distúrbios no catabolismo da adenosina ciclase e do ADN mitocondrial, que exercem uma acção anti-lipolítica e lipogénica (Gon, A. S. *et al.*, 2005). Contudo, há alguns doentes que não apresentam história de alcoolismo associada, o que pressupõe a existência de um mecanismo patogénico não ligado ao alcoolismo para justificar o aparecimento dos lipomas nestes doentes.

Também se tem encontrado associação da LSM com alterações do metabolismo lipídico (dislipidémias), intolerância à glicose, diabetes mellitus, alterações da função hepática, macrocitose com ou sem anemia, alterações estas que frequentemente são atribuíveis ao alcoolismo, sendo por isso, mais frequentes em indivíduos com história de hábitos alcoólicos severos.

Associações com hiperuricémia, gota, hipotireoidismo, acidose tubular renal, síndrome nefrótica, púrpura trombocitopénica idiopática, função anormal das glândulas supra-renais, hipófise, testículos e com determinados tumores da cabeça e pescoço (nomeadamente tumores malignos do sistema digestivo, carcinomas das vias aéreas superiores, do pulmão e sarcoma de Kaposi), também têm sido descritas (Harsch, I. A. *et al.*, 2002; Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Bergmann, Tanja, 2006; Mayor, M. *et al.*, 2006). Não se verifica, contudo, nenhuma relação específica entre essas enfermidades e a LSM, pelo que não é possível o estabelecimento de uma relação causal entre elas.

Deste modo, tudo leva a crer que a LSM é uma entidade primária e específica do tecido adiposo. Já não é questionável o facto de a LSM resultar de um distúrbio do metabolismo dos lípidos. A grande dificuldade, ainda hoje por esclarecer, está na determinação dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esse distúrbio. Várias são as teorias e hipóteses que se encontram na literatura e que tentam explicar esses mecanismos.

Seguidamente apresentam-se as várias hipóteses que foram sendo sugeridas para clarificar a patogénese da doença. São apresentadas cronologicamente, das mais antigas para as mais recentes, para respeitar a evolução natural que o conhecimento sobre a doença tomou no tempo. Como muitas das hipóteses são sobreponíveis e o resultado do cruzamento de algumas delas entre si, a divisão que seguidamente se apresenta não corresponde a verdadeiras teorias propostas por um determinado autor/investigador, mas

sim às principais hipóteses que se podem anuir após uma revisão de toda a literatura encontrada sobre a etiopatogenia da LSM.

Atribuiu-se um nome a cada uma das hipóteses no sentido de fornecer uma melhor visão e compreensão geral desta que é a grande incógnita da LSM: a(s) sua(s) causa(s).

#### **2.3.4.1. Primeira Hipótese: “Uma lipólise defeituosa pode estar na origem da LSM”**

Enzi, G. *et al.* (1977) sugeriu que um defeito na lipólise mediada por estímulos adrenérgicos é o mecanismo de base para a acumulação do tecido adiposo nos indivíduos com LSM.

É conhecido que a desnervação adrenérgica do tecido adiposo produz hipertrofia celular devido à acumulação de triglicerídeos. Em 1974, Kodish & Alsevar (Citado por Ujpal, M. *et al.*, 2001) demonstraram uma diminuição da libertação de ácidos gordos livres em resposta a estímulos fisiológicos apesar da existência de níveis normais da LPL o que, segundo estes autores, aponta para uma desnervação do tecido adiposo. Posteriormente, em estudos *in vitro* levados a cabo por Enzi, G. *et al.* (1977), com tecido lipomatoso e tecido adiposo normal (subcutâneo) de doentes com LSM, demonstrou-se uma resposta reduzida do tecido lipomatoso à administração de noradrenalina i.v. (quantificada pela taxa de glicerol que é libertada), ao contrário do tecido adiposo subcutâneo que responde a todos os agentes lipolíticos conhecidos (hormona de crescimento, cortisol, glucagon) de maneira similar à do tecido adiposo subcutâneo de indivíduos sem LSM. Por outro lado, o tecido lipomatoso mostra-se altamente sensível à teofilina e à adenilato ciclase, o que enfatiza a completa inércia do tecido lipomatoso à estimulação alfa e beta adrenérgica com a noradrenalina. Estes dados parecem assim indicar uma desnervação funcional dos adipócitos das massas lipomatosas.

Para avaliar a lipólise nos tecidos lipomatosos *in vivo*, Enzi usou como indicadores a determinação da concentração intracelular de ATP (pois a lipólise é um processo altamente dependente de energia sob a forma de ATP) e da concentração plasmática de ácidos gordos livres (produto directo da lipólise e, portanto, directamente proporcional à quantidade de tecido adiposo corporal).

Verificou-se que, sob condições basais, a concentração de ATP é idêntica no tecido lipomatoso e no tecido adiposo normal e que não ocorrem variações significativas na concentração de ATP do tecido lipomatoso quando é administrada noradrenalina em comparação com o tecido adiposo normal, em que se verifica uma diminuição significativa das concentrações de ATP.

Relativamente aos níveis plasmáticos de ácidos gordos livres, verificou-se uma diminuição da sua concentração mesmo após a infusão de noradrenalina, o que corrobora o defeito na lipólise mediada por estímulos adrenérgicos descrito pelo autor, já que o principal estímulo para a mobilização dos lípidos são as catecolaminas. Essa insensibilidade do tecido lipomatoso também parece justificar a menor perda de células adiposas dos tecidos lipomatosos comparativamente ao tecido adiposo normal, após uma dieta que permita redução da massa gorda corporal total.

Mais tarde, e em contraste com os dados apresentados por Enzi, G. *et al.* (1977), documentaram-se casos de LSM em que o tecido lipomatoso possui uma reactividade normal ao sistema da adenilato ciclase e um número e função normal de receptores alfa e beta adrenérgicos (Harsch, I. A. *et al.*, 2002). Leung *et al.* (Citado por Harsch, I. A. *et al.*, 2002) descreveu o caso de um paciente com LSM em que a infusão de noradrenalina foi seguida de um aumento normal dos níveis plasmáticos de ácidos gordos livres. Outros investigadores, segundo Nielsen, S. *et al.*, 2001 e Harsch, I. A. *et al.*, 2002, descreveram uma actividade lipolítica intacta em tecidos lipomatosos, com o achado de níveis normais e até aumentados de ácidos gordos livres e AMPc em estudos *in vitro* e *in vivo*. Por fim, Nemi, S.

& Maxit, M. (2003) relataram a ineficácia dos agonistas beta-2 adrenérgicos no tratamento da LSM, o que é consistente com a existência de uma actividade lipolítica normal.

Estas divergências observadas na literatura podem ser explicadas por três motivos: o primeiro é que apesar de poder ser utilizada como indicador de uma lipólise defeituosa, a concentração plasmática dos ácidos gordos livres pode induzir em erro se a sua *clearance* plasmática for anormal; o segundo é a grande variabilidade da resposta do tecido lipomatoso vs tecido adiposo normal; e o terceiro é que as próprias diferenças no fenótipo da LSM entre os doentes estudados podem justificar essas diferenças nos resultados (Nielsen, S. *et al.*, 2001).

Os meios actualmente disponíveis para a quantificação da lipólise ainda são insuficientes para permitir a sua medição directa no tecido lipomatoso e, como tal, ainda só permitem uma estimativa da sua actividade a nível sistémico. Deste modo, embora os dados mais recentes não confirmem um defeito na lipólise e esta pareça ser normal nos indivíduos com LSM, ainda não se pode excluir a hipótese de uma insensibilidade regional da actividade lipolítica nos tecidos lipomatosos.

#### **2.3.4.2. Segunda Hipótese: “A LSM é um tipo particular de neoplasia”**

As células adiposas do tecido lipomatoso possuem um tamanho normal ou menor que as do tecido adiposo normal. Além disso, verifica-se que um aumento do tamanho das massas lipomatosas não é acompanhado por um aumento do volume dos adipócitos, o que sugere que as massas lipomatosas se formam e proliferam através de um mecanismo de hiperplasia celular, ao contrário do que se observa na obesidade simples, que é uma obesidade hipertrófica (isto é, com aumento do volume dos adipócitos) (Enzi, G. *et al.*, 1977; Nielsen, S. *et al.*, 2001; Nemi, S. & Maxit, M., 2003). Com base neste pressuposto e

como a hiperplasia ocorre por uma multiplicação celular do tipo neoplásico, defende-se que a LSM é um tipo particular de neoplasia (Enzi, G. *et al.*, 1977; Nemi, S. & Maxit, M., 2003).

#### **2.3.4.3. Terceira Hipótese: “A LSM surge a partir de precursores do Tecido Adiposo Castanho (TAdC)”**

Uma outra teoria sugere que as massas lipomatosas surgem como resultado da acumulação de triglicérides em áreas de resíduos embrionários de tecido adiposo castanho (Enzi, G. *et al.*, 1977; Nemi, S. & Maxit, M., 2003).

O TAdC acumula-se na região cervical, inter-escapular, deltóide, axilar, mamária, abdominal e região proximal dos membros do feto humano, as mesmas áreas onde ocorre a formação das massas lipomatosas na LSM, o que parece apoiar a hipótese de que as massas lipomatosas têm origem no TAdC (Nisoli, E. *et al.*, 2002; Enzi, G. *et al.*, 2002).

De facto, culturas de células lipomatosas de doentes com LSM revelam células multi-vacuoladas com inúmeros depósitos de lípidos e a presença transitória de grandes mitocôndrias com cristas paralelas, que são muito idênticas à morfologia dos pré-adipócitos do TAdC. Por outro lado, como já visto na hipótese anterior, encontrou-se evidência de que o tecido lipomatoso cresce por um mecanismo de hiperplasia celular do tipo neoplásico. Em conjunto, estas constatações parecem apoiar a ideia de que o tecido lipomatoso surge e cresce por proliferação celular a partir de precursores do TAdC. Deste modo, a formação das massas lipomatosas pode ser explicada por uma diferenciação local de adipoblastos pré-existentes do TAdC em adipócitos maduros. Isto justificaria a localização preferencial das massas lipomatosas no tipo I da LSM (Doença de Madelung), bem como a sua distribuição simétrica, mas não explica a lipomatose difusa para outras regiões corporais, como a que se verifica no tipo II da LSM.

A regressão destes adipócitos neoformados pode ser a explicação para a remissão espontânea das massas lipomatosas que se têm verificado em casos excepcionais (Enzi, G. *et al.*, 1977; Ujpal, M. *et al.*, 2001).

### **2.3.4.4. Quarta Hipótese: “Um defeito adrenérgico do TAdC está na origem da LSM”**

Com base na evidência crescente de que várias anormalidades genéticas estão na origem da LSM, uma hipótese muito promissora é a que defende que os depósitos de tecido adiposo na LSM se originam a partir de TAdC funcionalmente defeituoso.

O TAdC é um tecido altamente especializado que existe na maioria dos mamíferos hibernantes e nos humanos, produzindo calor em resposta à exposição ao frio ou após a ingestão alimentar.

A função termogénica do TAdC depende da estimulação adrenérgica da proteína não acopladora mitocondrial, UCP-1 (*“mitochondrial uncoupling protein”*), que é expressa exclusivamente nos adipócitos do TAdC e que inibe a via da fosforilação oxidativa, induzindo uma redução na síntese de ATP e, conseqüentemente, na produção de calor. Essa estimulação adrenérgica do UCP-1 é mediada por receptores beta-3 adrenérgicos, altamente expressos nos adipócitos do TAdC. É este mecanismo que, como vamos poder constatar, parece ser defeituoso nos indivíduos com LSM, levando a uma acumulação excessiva de lípidos e ao aparecimento dos lipomas (Coin, A. *et al.*, 2005).

Experiências *in vitro* com adipócitos de TAdC de ratos, mostraram que a exposição destas células a agonistas beta-3 adrenérgicos estimula a expressão de uma isoforma inductível da óxido nítrico sintetase (iNOS – *“inductible nitric oxide synthase”*) similar à iNOS produzida pelos macrófagos, que leva à síntese e libertação do óxido nítrico (NO – *“nitric oxide”*) (Nisoli, E. *et al.*, 2002). Por sua vez o NO inibe a proliferação dos adipócitos do

TAdC e estimula a expressão do receptor  $\gamma$  activador da proliferação dos peroxissomas (PPAR $\gamma$  – “*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ”), um gene conhecido por desempenhar um papel primordial na diferenciação dos adipócitos. Puigserver *et al.* (Citado por Nisoli, E. *et al.*, 2002) demonstrou que o co-activador transcripcional 1 do PPAR $\gamma$  (PGC-1 – “*transcriptional PPAR $\gamma$  co-activator-1*”) sofre sobre-regulação (“*up regulation*”) após exposição ao frio. Por sua vez, o PGC-1 aumenta a habilidade do PPAR $\gamma$  e dos receptores das hormonas tiróideas para aumentar a transcrição do UCP-1, o que constitui um potente estímulo adrenérgico para os adipócitos do TAdC. Para além da regulação da termogénese, o PGC-1 também é um componente importante das vias reguladoras da respiração mitocondrial. Um achado muito interessante, e que constituiu a base de muitas das hipóteses mais recentes, é que as células que expressam UCP-1 possuem níveis elevados de ADN mitocondrial, indicando que este é um potente estimulador da biogénese mitocondrial.

Com base nestes dados, Nisoli, E. *et al.* (2002) usaram culturas de pré-adipócitos obtidos a partir de tecido lipomatoso e não lipomatoso de alguns doentes com LSM para testar a UCP-1, a iNOS, o PGC-1 e os efeitos da noradrenalina e do NO na sua expressão, proliferação e diferenciação, com o objectivo de esclarecer as características moleculares e funcionais dos adipócitos presentes nas massas lipomatosas de indivíduos com LSM.

Os principais resultados mostram que apesar dos adipócitos sintetizarem e expressarem a UCP-1, a sua expressão não é induzida pela noradrenalina, o que parece ser consistente com a hipótese de que a LSM é devida a um defeito na sinalização adrenérgica.

Análises ultra-estruturais de tecido adiposo intacto e de pré-adipócitos das massas lipomatosas mostram que, ao contrário do tecido adiposo normal (que é branco), os adipócitos do tecido lipomatoso são multi-vacuolados e, portanto, estruturalmente mais parecidos com os adipócitos castanhos. Daí a hipótese postulada por estes autores ser que

a LSM é a consequência de um defeito na sinalização adrenérgica em células adiposas castanhas.

O grande desafio nesta hipótese encontra-se em determinar a que nível da via da sinalização simpática é que ocorre o tal defeito adrenérgico.

Neste estudo, não se encontrou qualquer tipo de mutação nem diferenças significativas nos vários subtipos dos receptores beta-3 adrenérgicos, o que inviabiliza a hipótese postulada por Enzi, G. *et al.* (1977) de que o mecanismo responsável pela LSM é um defeito na lipólise mediada por estimulação adrenérgica. Por outro lado, estes dados vêm justificar a não diminuição da concentração de ATP após infusão de noradrenalina descrita por Enzi, G. *et al.* (1977), pois embora não se tenha achado uma modificação específica dos receptores adrenérgicos, o defeito pode-se encontrar numa quantidade anormal de proteína G, responsável pela acoplação dos receptores à adenilato ciclase, ou mesmo numa subunidade catalítica da adenilato ciclase, interrompendo a via de sinalização intracelular que permitiria o aumento da síntese de UCP-1 após estimulação pela noradrenalina. Contudo, permanece desconhecido o motivo pelo qual as células dos tecidos lipomatosos expressam a UCP-1, marcador específico dos adipócitos do TAdC.

Verificou-se também que a noradrenalina não estimula a expressão de iNOS nas células lipomatosas, levando a uma reduzida produção de NO e a uma conseqüente redução do seu efeito anti-proliferativo e do efeito adipogénico da noradrenalina. Estes resultados são apoiados por experiências que demonstraram que o tratamento crónico com NO inibe marcadamente a proliferação de células lipomatosas imaturas e que, por outro lado, o tratamento crónico com um inibidor da NOS estimula a proliferação celular.

Também se demonstrou com este estudo que o PGC-1 é expresso mas não induzido pela noradrenalina, ao contrário do que acontece nos adipócitos castanhos intactos, o que pode levantar dúvidas relativamente à hipótese de que os adipócitos do tecido lipomatoso sejam castanhos. Contudo, como a expressão do PGC-1 é característica

do TAdC, a sua expressão pelos adipócitos do tecido lipomatoso (mesmo com níveis baixos), faz com que estas células estejam estruturalmente mais próximas dos adipócitos castanhos.

O achado que constitui um dos pressupostos da maioria dos estudos mais recentes nesta área, é a não inductibilidade do PGC-1 pela noradrenalina, que sugere a existência de um defeito na biogénese mitocondrial (levando, conseqüentemente, a uma diferenciação defeituosa dos adipócitos), já que, como já foi dito anteriormente, a actividade do PGC-1 está directamente relacionada com a síntese do ADN mitocondrial. Parece portanto, que para além de um defeito na sinalização adrenérgica dos adipócitos da LSM, pode coexistir (como consequência desse defeito) ou até pré-existir (o que explica a não reactividade à noradrenalina) uma disfunção mitocondrial.

Apesar de os autores deste estudo acharem que alterações no metabolismo intermediário da fosforilação oxidativa pareçam ser a causa mais provável desta disfunção (por ser extremamente elevado nas células adiposas castanhas e estar em íntima relação com a lipólise, altamente dependente da energia libertada durante esse processo, levando conseqüentemente ao acúmulo de lípidos), outros autores têm sugerido que mutações no ADN mitocondrial capazes de causar anormalidades na expressão génica e conseqüente disfunção mitocondrial, podem ser a causa da proliferação do tecido adiposo lipomatoso na LSM.

#### **2.3.4.5. Quinta Hipótese: “Uma citopatia mitocondrial pode estar envolvida na patogénese da LSM”**

Vários autores documentaram e demonstraram a existência de disfunção mitocondrial em indivíduos com LSM. Essas constatações têm levado a que os estudos

mais recentes enfatizam o papel das mitocôndrias no metabolismo dos lípidos e, conseqüentemente, na patogénese da LSM.

Vários têm sido os achados que sugerem o envolvimento de uma disfunção mitocondrial na patogénese da LSM.

O achado de mitocôndrias anormais em análises ultra-estruturais de lipomas, com uma morfologia pleomórfica e com grandes inclusões citoplasmáticas electro-densas, tem sugerido que um défice na fosforilação oxidativa é o mecanismo principal pelo qual ocorre interferência no processo normal de maturação do tecido adiposo e leva directa e/ou indirectamente à formação dos lipomas (Holme, E. *et al.*, 1993).

Documentaram-se pacientes com HIV-1 que nunca consumiram álcool e que apesar disso desenvolveram LSM poucos meses depois de terem iniciado tratamento com inibidores da protease (indinavir e lamivudina) (Ujpal, M. *et al.*, 2001). Como estes anti-retrovirais têm efeitos conhecidos no metabolismo da glicose e dos lípidos, nomeadamente um efeito citotóxico sobre as mitocôndrias, a constatação da LSM e de outras síndromes de lipodistrofia nestes doentes tem enfatizado o envolvimento de uma disfunção mitocondrial na patogénese da LSM (Sánchez, M. D. *et al.*, 2003).

Os músculos são o órgão mais afectado nas doenças mitocondriais e, como tal, as biópsias musculares são o "*gold standard*" para o diagnóstico de doença mitocondrial, embora análises bioquímicas de tecido muscular de pacientes com LSM também tenham demonstrado um defeito na actividade da Citocromo C oxidase, tipicamente encontrada no músculo, o que corrobora a hipótese de que a LSM está ligada a uma disfunção mitocondrial.

Berkovic *et al.* (Citado por Kodish, M. E. *et al.*, 1974; Home, E. *et al.*, 1993 e por Klopstock, T. *et al.*, 1997) descreveu quatro casos de LSM e encontrou fibras vermelhas

desorganizadas em 3 das 4 biópsias musculares efectuadas e uma actividade reduzida da Citocromo C oxidase em dois casos. Em séries maiores, citadas por Klopstock, T. *et al.* (1997) e por Schoffer, K. & Grant, I. (2006), acharam-se sinais morfológicos de disfunção mitocondrial na biópsia muscular em 8 de 11 doentes e, bioquimicamente, todos os pacientes mostraram uma diminuição significativa da actividade da Citocromo C oxidase no músculo. Estes resultados sugerem que a disfunção mitocondrial é comum na LSM e que essa disfunção provavelmente é baseada em defeitos identificáveis no genoma mitocondrial.

Recentemente a síndrome MERRF, causada por uma mutação pontual no gene do ARN de transferência da lisina (tRNA<sup>Lys</sup>), que envolve uma mudança de uma base de adenina para guanina no nucleótido 8344 (mutação A8344G), tem sido associada a miopatia, acumulação muscular de triglicerídeos e, em alguns casos, a LSM (Vankoningsloo, S. *et al.*, 2005). Pensou-se assim que a LSM poderia representar uma manifestação adicional (embora infrequente) do amplo espectro clínico das doenças mitocondriais. Para além disso, como a ocorrência dos lipomas foi apenas descrita na síndrome MERRF e não em outros distúrbios mitocondriais, Holme, E. *et al.*, (1993) e Larsson *et al.* (Citado por Klopstock, T. *et al.*, 1997) especularam sobre a possibilidade de a própria mutação tRNA<sup>Lys</sup> desempenhar um papel específico na formação dos lipomas.

Estudos posteriores vieram contrariar esta hipótese pois foram documentados alguns indivíduos com LSM sem a mutação MERRF associada e, por outro lado, com outras anormalidades cromossómicas do ADN mitocondrial associadas, como múltiplas deleções, grandes deleções únicas e outras mutações pontuais (como a da posição 8363, por exemplo) (Schoffer, K. & Grant, I., 2006). A exemplo disso, Dal Cin *et al.* (1988) (Citado por Holme, E. *et al.*, 1993), descreveu um caso de LSM com anormalidades cromossómicas no cromossoma 12 (12q) e, mais recentemente, Klopstock, T. *et al.* (1994)

demonstrou, num dos seus 11 doentes, múltiplas deleções no ADN mitocondrial através de análises pelo método Southern Blot.

É de notar que, segundo Sandberg e Sreekantaiah *et al.* (Citados por Holme, E. *et al.*, 1993) são encontradas anormalidades cromossómicas no ADN mitocondrial em 50-70% dos lipomas solitários, sendo distinguidos pelo menos seis subgrupos citogenéticos: 1) tumores com um cariótipo normal; 2) tumores com translocações envolvendo o segmento 12q13-14; 3) tumores com translocações envolvendo o segmento 6p22-23; 4) tumores com rearranjos do segmento 13q12; 5) tumores com cromossomas em anel; 6) tumores com rearranjos esporádicos.

Não há dúvidas que a maioria dos tumores lipomatosos, independentemente do tipo histológico, mostram anormalidades citogenéticas. Segundo Fletcher, C. D. M. *et al.* (1996), que efectuou um estudo de 178 tumores lipomatosos procurando estabelecer uma correlação entre as suas características clínicas e os seus cariótipos, foram encontradas anormalidades cromossómicas em 84% dos casos tendo-se estabelecido em todos esses casos uma correlação entre o cariótipo e o diagnóstico morfológico. É interessante notar que não se encontraram diferenças citogenéticas consistentes entre os diferentes subtipos de lipomas superficiais, mas que a maioria dos tumores lipomatosos profundos mostram atípia celular e possuem anormalidades cromossómicas em anel (o que aumenta exponencialmente o seu potencial para se desdiferenciarem). Parece assim que estas anormalidades cromossómicas são suficientemente sensíveis e específicas para auxiliarem no diagnóstico destes tumores, particularmente nos casos mais duvidosos, e na determinação do prognóstico dos mesmos, evitando o sobre-diagnóstico de malignidade que ocorre frequentemente nos casos em que as características histológicas são duvidosas.

Contudo, é preciso ter em atenção que embora já existam alguns estudos citogenéticos nos lipomas únicos e lipossarcomas, há poucos relatos de investigações

citogenéticas em lipomas de indivíduos com LSM, tornando os dados actualmente disponíveis algo inconsistentes.

Embora a prevalência da citopatia mitocondrial nos indivíduos com LSM seja desconhecida, a evidência actual sugere que a sua ocorrência é bastante alta embora não se possa afirmar que a LSM esteja invariavelmente associada a disfunção mitocondrial ou a mutações mitocondriais. Numa série de casos estudada por Klopstock, T. *et al.* (1997), análises ao mtADN revelaram a mutação tRNA<sup>Lys</sup> A8334G em apenas 2 dos 12 indivíduos com LSM testados. Os outros 10 não tinham deleções ou mutações pontuais associadas com a síndrome MERRF e, pelo menos 4 deles, não apresentavam nenhuma anormalidade mitocondrial nas respectivas biópsias musculares, o que torna a presença de disfunção mitocondrial altamente improvável. Resultados similares foram obtidos por Heim *et al.* (Citado por Holme, E. *et al.*, 1993) que não encontrou anormalidades cromossómicas nos 7 casos que relatou e por Matthews *et al.* (Citado por Klopstock, T. *et al.*, 1997), que não encontrou patologia mitocondrial ou qualquer mutação no mtADN em 4 pacientes com a forma familiar de LSM.

Assim sendo, e à luz da literatura actual, a LSM parece ser uma entidade etiologicamente heterogénea havendo múltiplos mecanismos que induzem a transformação do tecido adiposo em lipomas (Klopstock, T. *et al.*, 1997).

A alta incidência do alcoolismo na LSM sugere a possibilidade de que o álcool ter um efeito directo na formação dos lipomas: segundo Gonzáles-Garcia *et al.* (Citado por Hirose, A. *et al.*, 2006), o etanol parece diminuir os receptores beta adrenérgicos e induzir um efeito citotóxico directo na unidade catalítica da adenilato ciclase e no mtADN.

Nos casos em que parece haver uma disfunção mitocondrial subjacente, quer seja a mutação MERRF ou múltiplas deleções no mtADN, como ambas culminam numa via final comum, que é o declínio da fosforilação oxidativa, o que parece ser mais correcto

afirmar-se com base na literatura actual, é que o declínio da fosforilação oxidativa é a causa directa ou indirecta da formação dos lipomas. Resta apurar quais são os mecanismos moleculares através dos quais essa diminuição da fosforilação oxidativa leva a uma desregulação do metabolismo celular dos lípidos e culmina na acumulação citoplasmática de triglicéridos, mecanismos esses que ainda hoje não são totalmente conhecidos e compreendidos.

#### **2.3.4.6. Outros estudos: Sensibilidade à insulina**

É conhecido que o depósito excessivo de tecido adiposo (na obesidade simples) está associado a insulino-resistência, diabetes mellitus tipo 2, a hiperlipidemia (pois a capacidade de armazenamento dos adipócitos é excedida e os lípidos acumulam-se no fígado, músculos e células beta), a hipertensão arterial e SAOS.

Curiosamente, num estudo levado a cabo por Haap, A. *et al.* (2004) em dois pacientes com LSM, verificou-se que a sensibilidade à insulina (estimada através da PTGO) e a concentração de adiponectina circulante (directamente proporcional à sensibilidade à insulina) eram mais altas em indivíduos com LSM do que em indivíduos com obesidade simples, indicando que os depósitos de tecido adiposo no compartimento subcutâneo não são necessariamente acompanhados de insulino-resistência. Aliás, o achado de concentrações elevadas de colesterol HDL e baixas de colesterol LDL em alguns indivíduos com LSM, sugere um alto grau de sensibilidade à insulina e de tolerância à glicose.

O TNF-alfa derivado do tecido adiposo tem sido implicado na patogénese da insulino-resistência observada nos pacientes obesos (Nisoli, E. *et al.*, 2002). Contudo, a demonstração de que os níveis de mRNA de TNF-alfa no tecido lipomatoso são similares aos do tecido não lipomatoso, indica que os indivíduos com LSM têm uma sensibilidade

normal à insulina. Haap, M. *et al.* (2004) documentou dois pacientes que tinham inclusive uma elevada sensibilidade à insulina.

#### **2.3.4.7. O futuro da investigação: outros marcadores**

Outros genes expressos nas células da LSM, como a leptina, UCP-2, UCP-3 e TNF-alfa requerem mais estudos para serem correlacionados com a doença, apesar da não documentação de alterações no seu ADN levante dúvidas quanto ao seu possível envolvimento na patogénese da doença.

Os resultados apresentados por Oliveira, A. M. *et al.* (2001) mostram que a leptina (normalmente presente quer no tecido adiposo branco quer no castanho) é expressa nos lipomas e lipossarcomas. Não se encontraram, contudo, diferenças substanciais na sua expressão quer em respeito ao grau de malignidade do tumor, obesidade, hiperlipidémia ou género. Assim, apesar da presença da leptina e do seu receptor poderem constituir um novo e importante meio de investigação para a compreensão da patogénese destes tumores, são necessários mais estudos para o esclarecimento do seu papel na etiopatogenia da doença.

Ainda não foram obtidos resultados conclusivos acerca do papel fisiológico do UCP-2 e do UCP-3, pelo que a relevância da sua expressão em células do tecido lipomatoso de indivíduos com LSM ainda não pode ser esclarecida.

Novas abordagens metodológicas irão permitir uma melhor compreensão do nosso conhecimento acerca das bases moleculares das lipodistrofias bem como da sua possível predisposição genética.

### **2.3.5. Diagnóstico**

A LSM tem um quadro clínico muito característico mas sobretudo devido à deformação estética que provoca nos doentes. Como a maioria dos indivíduos são assintomáticos, para além da aparência física que os caracteriza, não é obrigatória a presença de outros sinais ou sintomas para o diagnóstico da doença (Ujpal, M. *et al.*, 2001; Salam, G. A. *et al.*, 2002).

O diagnóstico da LSM é, portanto, clínico e realizado com base na história clínica e exame físico (Salam, G. A. *et al.*, 2002; Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Dökmetas, H. S. *et al.*, 2007). Apenas nos casos em que um diagnóstico alternativo é altamente sugerido, é que se pode recorrer à realização de TC ou RM para formular um diagnóstico diferencial com maior precisão.

#### **2.3.5.1. História Clínica**

Os pacientes geralmente fornecem uma história típica de uma tumefacção de crescimento lento e progressivo com início alguns anos antes e geralmente não apresentam qualquer tipo de queixa ou desconforto derivado dessa massa.

Inicialmente (durante cerca de 1 a 2 anos), produz-se um crescimento rápido das massas lipomatosas que é seguido por anos de progressão lenta e insidiosa até se atingir um período estacionário em que as massas podem não sofrer qualquer tipo de alteração durante anos (Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Sánchez, M. D. *et al.*, 2003). Factores precipitantes como traumatismos ou cirurgias (incluindo cirurgias aos próprios lipomas) podem induzir novos crescimentos rápidos das massas lipomatosas. Muito raramente pode ocorrer regressão espontânea da(s) massa(s) lipomatosa(s).

A maioria tem uma história de alcoolismo associada. Mais de 90% dos doentes (González-García, R. *et al.*, 2004; Schoffer, K. & Grant, I., 2006) possuem uma história de

ingestão crónica de elevadas quantidades de álcool, maiores que 80 gramas por dia (Schoffer, K. & Grant, I., 2006) e sobretudo de vinho tinto (Enzi, G. *et al.*, 2002). O álcool funciona como um factor agravante/precipitante da formação e crescimento de lipomas, daí ser importante especificar os hábitos alcoólicos actuais e antigos do paciente e averiguar se há relação entre uma mudança nos hábitos alcoólicos e o aparecimento dos lipomas. Quando se verifica haver uma relação causal entre o aparecimento e/ou crescimento das tumefacções que levaram o doente ao médico e os hábitos alcoólicos do doente, o diagnóstico presuntivo de LSM pode ser feito sem a necessidade de uma avaliação adicional.

#### 2.3.5.2. Exame Físico

Os indivíduos com LSM apresentam uma obesidade truncal e extremidades finas.

Os lipomas encontram-se dispersos mas localizados em determinadas regiões anatómicas e apresentam-se com um padrão de distribuição característico, que imediatamente orienta o diagnóstico: lipomas agrupados à volta da região cervical, em “colar de cavalo” – Doença de Madelung ou LSM tipo I; lipomas agrupados na região proximal dos membros superiores, tórax e coxas, conferindo aos doentes um “aspecto pseudo-atlético” – Doença de Launois-Bensaude ou LSM tipo II.

À inspecção, os lipomas apresentam-se como nódulos subcutâneos com um diâmetro médio de cerca de 2-10cm. São massas arredondadas, por vezes lobuladas, móveis, de superfície lisa, consistência mole e indolores. Os bordos e os limites são variáveis, podendo variar de nódulos regulares e bem delimitados a irregulares e mal definidos.

A pele sobre o lipoma é normal e não é adjacente à massa lipomatosa (Salam, G. A. *et al.*, 2002).

### 2.3.5.3. Quadro Clínico

Os doentes recorrem ao médico mais frequentemente por problemas relacionados com questões estéticas e “dificuldades em encontrar roupa que lhes sirva” (Dökmetas, H. S. *et al.*, 2007). Muito frequentemente também se queixam de diminuição da sua performance psico-física, o que pode ser devido à frequente existência de co-morbilidades.

Os sintomas mais documentados são os relacionados com a presença de neuropatia periférica (principalmente somática) que cerca de 85% dos pacientes com LSM desenvolvem (Busetto, L. *et al.*, 2003; González-Garcia, R. *et al.*, 2004). As queixas mais frequentes são parestesias nos membros superiores e inferiores e câibras musculares. Também já foi documentada a presença de úlceras plantares em casos de neuropatia severa (Enzi, G. *et al.*, 2002). Em cerca de 80% dos casos a neuropatia é incapacitante (González-Garcia, R. *et al.*, 2004).

Apesar de a maioria das vezes a neuropatia ser apenas somática, pode haver um envolvimento autonómico, embora isso seja pouco frequente (Schoffer, K. & Grant, I., 2006). Taquicardia em repouso, sudorese, disfunção erétil, hiperhidrose segmentar, atrofia inter-óssea e hipotensão ortostática, são os sinais mais frequentemente associados à disfunção autonómica na LSM.

Apesar da neuropatia ser uma complicação da doença, pois tem uma evolução insidiosa e geralmente só é detectada em fases tardias, pode surgir como um sinal ou sintoma muito antes do aparecimento dos próprios lipomas (Sánchez, M. D. *et al.*, 2003; González-Garcia, R. *et al.*, 2004). Enzi, G. *et al.* (2002) documentou o caso de um indivíduo que antes do aparecimento dos lipomas no pescoço, já apresentava úlceras plantares bilaterais devido à presença de neuropatia periférica severa.

Mais raramente, em virtude das massas serem não encapsuladas, podem infiltrar as estruturas do pescoço e originar sintomas por compressão das vias aérea e digestiva, nomeadamente SAOS, dispneia e/ou disfagia. Segundo Enzi, G. *et al.* (2002), no início do

*follow-up* cerca de um terço dos doentes possuíam queixas relacionadas com a extensão profunda do tecido lipomatoso para o pescoço e mediastino. A prevalência destes sintomas não aumentou durante o *follow-up*.

Quando sintomas como a dispneia e/ou disfagia surgem e são a causa pela qual os doentes recorrem ao médico, é necessário excluir sempre a hipótese de um carcinoma das vias aéreas superiores ou do tracto digestivo superior com a realização de TC, RM e/ou endoscopia (Nemi, S. & Maxit, M., 2003). Chan, E. S. Y. *et al.* (1999) documentaram dois casos de LSM com disфонia e disfagia, aparentemente devidos à compressão da massa lipomatosa, mas que após endoscopia e biópsia se descobriu serem devidos à presença de um carcinoma da hipofaringe. Do mesmo modo, também Rizucka *et al.* (Citado por Chan, E. S. Y. *et al.*, 1999) documentaram a presença de um carcinoma da hipofaringe em um dos dez casos de LSM tipo I que estudaram. Assim sendo, é muito importante os indivíduos com LSM tipo I serem seguidos regularmente e o desenvolvimento de qualquer sintoma deve ser obrigatoriamente investigado por exames de imagem (TC ou RM) e/ou endoscopia. A causa desses sintomas não deve ser atribuída a compressão da massa lipomatosa até a hipótese de carcinoma das vias aéreas estar excluída (Chan, E. S. Y. *et al.*, 1999).

A infiltração do mediastino também já tem sido descrita, podendo dar origem a síndromes mediastinais. Busetto, L. *et al.* (2003), descreveu 3 casos de envolvimento severo do mediastino com síndrome da veia cava superior e estenose traqueal. De um total de 31 casos de LSM, Enzi, G. *et al.* (2002) descreveu 12 casos com envolvimento do mediastino, dos quais 3 mostraram um rápido crescimento das massas lipomatosas, causando dispneia, disfagia e síndrome da veia cava superior.

Embora muito raramente, os lipomas também podem infiltrar o retroperitoneu, embora a maioria corresponda a lipossarcomas bem diferenciados (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006). Em geral possuem dimensões superiores às dos lipomas mais superficiais.

Quando as massas alcançam tamanhos importantes, podem limitar a mobilidade dos membros superiores e do pescoço e constituir uma das principais queixas dos doentes (Nemi, S. & Maxit, M., 2003).

Muito raramente pode ocorrer morte súbita (Salam, G. A. *et al.*, 2002; Busetto, L. *et al.*, 2003). Enzi, G. *et al.* (2002) documentou 3 mortes súbitas dos 31 indivíduos com LSM que seguiu durante este estudo de longo termo. De todas as mortes, estes três doentes eram os que possuíam neuropatia periférica em graus mais severos e as autópsias revelaram ausência de doença coronária, isquémia miocárdica ou qualquer outra anormalidade cardíaca que justificasse a sua morte.

Apesar das mulheres compartilharem alguns aspectos típicos da LSM com o sexo masculino, possuem certas características clínicas que lhes são peculiares.

Busetto, L. *et al.* (2003) apresenta a maior série de doentes com LSM do sexo feminino realizada até à data, com 11 mulheres, e que lhe permitiu uma descrição completa dos sinais e sintomas da doença neste sexo.

As principais diferenças foram detectadas no aspecto morfológico dos doentes e na localização das massas lipomatosas. Nos indivíduos do sexo masculino, o típico indivíduo com LSM é caracterizado pela presença de depósitos lipomatosos submentonianos e cervicais (conferindo o característico aspecto em colar de cavalo ou colar de Madelung) e pela exuberante protusão das massas lipomatosas, apresentando uma obesidade sobretudo truncal que lhes confere um aspecto emagrecido que dá a sensação de terem os membros superiores e inferiores finos (LSM tipo I). Por outro lado, no sexo feminino os depósitos submentonianos são raros e é mais característico o depósito das massas lipomatosas na região proximal dos membros (poupando a região distal dos mesmos), conferindo-lhes uma aparência pseudo-atlética que facilmente se confunde com a obesidade normal (LSM tipo II). As razões que justificam estas diferenças na localização do tecido lipomatoso entre géneros diferentes são desconhecidas.

Achados na TC mostram que esta baixa prevalência de depósitos submentonianos no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino, é acompanhada de uma menor taxa de infiltração do tecido lipomatoso para o mediastino [segundo Busetto, L. *et al.* (2003) nenhum dos casos de envolvimento do mediastino até hoje descritos ocorreu no sexo feminino]. Por outro lado, queixas de dispneia de esforço são mais frequentes nas mulheres, mas isso provavelmente está relacionado com a obesidade e não com factores locais.

A associação entre LSM e alcoolismo severo e crónico tem sido documentada em ambos os sexos. Apesar da quantidade média de álcool ingerida diariamente ser menor nas mulheres, a história de dependência alcoólica actual ou antiga é quatro vezes mais frequente (Busetto, L. *et al.*, 2003).

A neuropatia somática e sensorial também é altamente prevalente no sexo feminino. Os sinais clínicos e electrofisiológicos são idênticos em ambos os sexos.

A morte súbita apenas foi documentada no sexo masculino. No estudo levado a cabo por Busetto, L. *et al.* (2003) documentaram-se 3 casos de morte súbita em doentes com neuropatia severa e sem outras anormalidades cardíacas. Até à data, ainda não se realizaram estudos longitudinais em doentes do sexo feminino que permitissem a documentação de tal ocorrência.

Devido a estas características morfológicas género-específicas, a LSM é muitas vezes sub-diagnosticada no sexo feminino, razão pela qual estes autores consideram que a prevalência da LSM no sexo feminino é muito mais alta que a documentada em estudos anteriores e que, portanto, o *ratio* homem : mulher de 30:1 documentado pela maioria dos estudos, deve ser recalculado por novos estudos tendo mais em atenção as particularidades da doença no sexo feminino (Busetto, L. *et al.*, 2003).

#### 2.3.5.4. Exames Complementares de Diagnóstico

Como a acurácia do diagnóstico clínico da LSM através do exame físico é de aproximadamente 85%, o uso de exames complementares para fins diagnósticos é dispensável na maioria dos casos (Roberts, C. C. *et al.*, 2002; Bancroft, L. W. *et al.*, 2006).

##### 2.3.5.4.1. Biópsia / Achados histológicos

O diagnóstico definitivo da LSM é determinado histologicamente pela visualização do conteúdo das massas lipomatosas.

Microscopicamente, os lipomas são constituídos exclusivamente por aglomerados bem circunscritos de adipócitos maduros organizados em lóbulos e separados por alguns septos fibrosos finos (também pode estar presente um fina cápsula a delimitar o lipoma, embora na LSM os lipomas sejam mais caracteristicamente não encapsulados). A sua aparência é tão idêntica à do tecido adiposo normal que, na LSM, é frequente os anátomo-patologistas não conseguirem distinguir as células lipomatosas dos adipócitos maduros normais se as amostras não forem acompanhadas com a informação clínica de suspeita de lipomatose (Roberts, C. C. *et al.*, 2002; Ujpal, M. *et al.*, 2001).

Contudo, embora os lipomas sejam maioritariamente constituídos por tecido adiposo maduro, eles podem conter outros elementos mesenquimatosos na sua constituição. Deste modo, de acordo com o tipo dos outros elementos mesenquimatosos que fazem parte da constituição dos lipomas, eles são classificados em diversos subtipos histológicos:

- ◆ **Angiolipomas:** também designados como lipomas vasculares ou hemangiolipomas, são uma variante dos lipomas histologicamente caracterizada pela existência de grande quantidade de vasos sanguíneos de paredes finas (Salam,

G. A. *et al.*, 2002). Por vezes observam-se microtrombos no interior desses vasos (Enzi, G. *et al.*, 2002). Os angioliipomas com frequência são múltiplos e localizam-se tipicamente no tecido celular subcutâneo do tronco e antebraços. São lesões quase sempre encapsuladas, podem ser dolorosos e geralmente surgem após a puberdade. Há casos familiares descritos, embora raros (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006);

- ◆ **Miolipomas:** caracterizam-se pela presença de células adiposas normais e elementos de músculo liso. Ocorrem mais frequentemente no retroperitoneu e no abdómen (incluindo a parede abdominal e a região inguinal). Nos exames de imagem são frequentemente confundidos com lipossarcomas bem diferenciados devido à presença de músculo liso na sua constituição, o que lhes confere uma aparência heterogênea (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006);
  
- ◆ **Angiomiolipoma:** são resultantes de um processo hamartomatoso. São constituídos por tecido adiposo maduro normal com elementos vasculares espessados e músculo liso. É uma lesão não encapsulada que se origina da cápsula renal ou do tecido adiposo peri-renal. Embora raramente, também pode envolver os tecidos moles circundantes aos nódulos linfáticos. Os angiomiolipomas podem ocorrer esporadicamente ou como parte integrante da esclerose tuberosa (Weiss, S. W., 1994);
  
- ◆ **Lipoma condróide:** é caracterizado por possuir elementos de cartilagem e adipócitos normais na sua constituição que lhes confere uma aparência semelhante à dos lipossarcomas mixóides. São tipicamente encontrados no tecido subcutâneo ou tecidos moles mais profundos da região proximal dos membros. Afecta mais o sexo feminino (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006);

- ◆ **Lipoma pleomórfico/de células fusiformes:** os lipomas pleomórficos são compostos por tecido adiposo maduro, fibras espessas de colagénio e células fusiformes (células gigantes, bizarras e multinucleadas). Os núcleos destas células são hipercromáticos e, por vezes, têm uma localização periférica, dando um aspecto característico a estas células: “células gigantes em flor”. Por outro lado, os lipomas fusiformes são compostos por células idênticas aos fibroblastos. Julga-se que os lipomas pleomórficos e de células fusiformes representam extremos opostos do mesmo espectro histológico, sendo os lipomas pleomórficos uma variante dos lipomas fusiformes. Geralmente são únicos, subcutâneos, bem circunscritos e ocorrem mais frequentemente no pescoço, dorso e ombros. São invariavelmente benignos provavelmente devido à sua localização superficial (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006). O diagnóstico de lipoma pleomórfico/de células fusiformes não deve, contudo, ser considerado para lipomas mais profundos ou infiltrantes, pois como já apresentam algum grau de atípia celular, podem ter um potencial maligno;
- ◆ **Lipoblastoma:** são tumores constituídos por células adiposas idênticas às células adiposas fetais. Têm a capacidade de, com o tempo, se tornarem lipomas maduros, idênticos aos do adulto. Com frequência o seu diagnóstico histológico é difícil pois possuem uma aparência histológica muito similar à dos lipossarcomas mixóides;
- ◆ **Adenolipoma:** é caracterizado pela presença de glândulas sudoríparas écrinas na constituição do lipoma (Salam, G. A. *et al.*, 2002). É mais frequentemente encontrado na região proximal dos membros superiores;

- ◆ **Mielolipomas:** são constituídos por tecido adiposo maduro e tecido hematopoiético em proporções variáveis. São raros e surgem a partir das glândulas supra-renais ou dos tecidos moles retroperitoneais (Weiss, S. W., 1994);
- ◆ **Hibernoma:** é um tumor dos tecidos moles constituído por lipoblastos castanhos multi-vacuolados. Tem origem nos remanescentes do tecido adiposo castanho e, como tal, é mais frequentemente encontrado no pescoço, região inter-escapular, região axilar e mediastino de adultos jovens.
- ◆ **Lipoma atípico:** é uma massa lipomatosa com a aparência histológica de um lipossarcoma bem diferenciado mas confinada ao compartimento subcutâneo do organismo (Weiss, S. W., 1994).

Para além de definir os subtipos histológicos dos lipomas, a biópsia das massas lipomatosas também é o único método complementar de diagnóstico que permite excluir ou diagnosticar definitivamente a malignidade. Quando uma massa não cumpre todos os critérios de diagnóstico para lipoma, o diagnóstico presuntivo de lipossarcoma deve ser sugerido (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006) e, conseqüentemente, deve ser realizada biópsia. Mesmo que os exames de imagem sejam altamente sugestivos de malignidade, a realização da biópsia do tumor não é dispensável.

Histologicamente os lipossarcomas podem ser bem diferenciados ou mal diferenciados (Weiss, S. W., 1994).

Um lipossarcoma bem diferenciado é um tumor composto por células adiposas maduras, células adiposas embrionárias (lipoblastos) e células hipercromáticas atípicas, que podem ser mixóides, arredondadas ou pleomórficas (os diversos subtipos reconhecidos são classificados de acordo as células que entram na sua composição). Podem ocorrer nos

tecidos moles profundos das extremidades ou nas cavidades corporais. Também possuem alto grau de recorrência mas nunca metastizam. Uma pequena percentagem destes tumores pode sofrer desdiferenciação e evoluir para lipossarcomas mal diferenciados de alto grau. Os lipossarcomas mal diferenciados contêm elementos de um lipossarcoma bem diferenciado e elementos de um sarcoma não lipogénico fazendo lembrar a aparência histológica de um histiocitoma ou de um fibrossarcoma pleomórfico.

Deste modo, devem ser submetidos a biópsia todos os casos de LSM que forem sujeitos a excisão ou nos casos de suspeita de uma massa não lipomatosa (pois nestes casos a probabilidade de malignidade é alta). Para os lipomas superficiais de dimensões pequenas que são passíveis de excisão cirúrgica, realiza-se uma biópsia excisional dos lipomas e envia-se todo o produto excisado para análise histopatológica. A biópsia excisional funciona, assim, como método de confirmação do diagnóstico (que é dado pelo estudo histopatológico) e, ao mesmo tempo, como tratamento da doença. Por outro lado, em massas lipomatosas de grandes dimensões, com aparência heterogénea nos exames de imagem, em localizações mais profundas apenas acessíveis por cirurgia aberta e nos casos em que a excisão cirúrgica está contra-indicada, deve-se realizar biópsia incisional (preferencialmente BAAF) antes de se instituir qualquer tipo de tratamento. Só deste modo é que é possível estabelecer o diagnóstico definitivo dessas massas, ter conhecimento da sua natureza e, de acordo com o resultado, decidir qual é a melhor opção terapêutica a adoptar.

Apesar da prevalência da disfunção mitocondrial na LSM permanecer desconhecida e como a maioria dos estudos mais recentes têm documentado e demonstrado a existência de disfunção mitocondrial numa grande proporção de indivíduos com LSM, sendo o músculo o órgão mais afectado pelas doenças mitocondriais, alguns autores têm sugerido a inclusão da biópsia muscular e/ou testes genéticos para a detecção de citopatia mitocondrial em todos os doentes com LSM, independentemente da existência ou não de

outros sinais clínicos de doença mitocondrial (Schoffer, K. & Grant, I., 2006). Contudo, dado a LSM não estar invariavelmente associada a disfunção mitocondrial e dado mais de 90% dos casos estarem associados a alcoolismo, que segundo Gonzáles-Garcia, R. *et al.* (Citado por Hirose, A. *et al.*, 2006) parece ter um efeito directo na formação dos lipomas exercendo um efeito citotóxico directo no mtADN, a inclusão da biópsia muscular e/ou testes genéticos em todos os doentes com LSM não parece uma medida muito racional.

#### **2.3.5.4.2. Avaliação Laboratorial**

Os achados laboratoriais não incluem quaisquer alterações que sejam específicas para a LSM (Ujpal, M. *et al.*, 2001; Dökmetas, H. S. *et al.*, 2007). Contudo, a doença tem sido associada à existência de um padrão metabólico característico, nomeadamente um perfil lipídico caracterizado por níveis elevados de colesterol HDL (por aumento da produção) e concentrações baixas de colesterol LDL.

Os níveis de triglicérideos têm-se mostrado muito variáveis, havendo casos de LSM associados a hipertrigliceridémia (tal como acontece na obesidade simples, por aumento da libertação de ácidos gordos livres do tecido adiposo para a circulação) e outros associados a concentrações séricas de triglicérideos normais. As razões para tal ocorrência ainda não estão totalmente esclarecidas, mas estudos *in vitro* levados a cabo por Nielsen, S. *et al.* (2001) sugerem que, independentemente de nos indivíduos com LSM haver ou não um defeito na lipólise (o que determinaria uma diminuição na libertação de ácidos gordos livres para o sangue e, conseqüentemente, níveis normais ou diminuídos de triglicérideos), há um aumento na captura dos ácidos gordos livres pelo tecido lipomatoso, o que determina uma concentração sérica de triglicérideos normal, prevenindo a hipertrigliceridémia que está associada ao aumento de ácidos gordos livres na circulação que geralmente se observa na obesidade simples (em que a lipólise é elevada). Esta teoria tem ganho cada vez mais

terreno pois o aumento da captura de ácidos gordos livres é consistente com uma proliferação acelerada do tecido adiposo, resultando na acumulação anormal de tecido adiposo.

Os elevados níveis de actividade da LPL encontrados *in vitro* no tecido lipomatoso (o que constitui um sinal de lipólise a níveis elevados) e que têm sido documentados por autores como Nielsen, S. *et al.* (2001), Enzi, G. *et al.* (2002) e Busetto, L. *et al.* (2003), parecem constituir a explicação mais lógica para o aumento da concentração de colesterol HDL e o aumento da clearance dos triglicéridos da circulação. Daí que, segundo Nielsen, S. *et al.* (2001), embora não haja evidência que suporte a existência de uma lipólise defeituosa em termos sistémicos, não havendo ainda métodos para medirem-se directamente os níveis de ácidos gordos no tecido lipomatoso e a sua determinação ainda só se poder fazer indirectamente através da medição da concentração de ácidos gordos livres no plasma, não se pode excluir a hipótese de lipólise regional defeituosa, isto é, insensibilidade apenas nos tecidos lipomatosos e não no resto do organismo. Esta hipótese só poderá ser esclarecida quando surgir um indicador que permita a medição directa da actividade lipolítica do tecido adiposo.

Para além das dislipidémias, a LSM tem sido associada a outras alterações metabólicas, como intolerância à glicose e diabetes mellitus, alterações da função hepática, macrocitose com ou sem anemia, hiperuricémia, gota, hipotiroidismo, acidose tubular renal, síndrome nefrótico, púrpura trombocitopénica idiopática, função anormal das glândulas supra-renais, hipófise e testículos (González-Garcia, R. *et al.*, 2004). Contudo, não se verifica nenhuma relação específica entre essas condições e a LSM, pelo que não sendo possível demonstrar uma relação causal entre elas, não se justifica a realização de exames laboratoriais para o diagnóstico da LSM. A hiperuricémia é, talvez, o indicador mais frequente e específico das alterações metabólicas da LSM (Enzi, G. *et al.*, 2002). O elevado

consumo alcoólico frequentemente observado nestes pacientes explica, pelo menos parcialmente, a existência desta associação.

Estudos mais recentes têm mostrado que é importante realizar testes da função hepática, pois se co-existir lesão hepática, a determinação do grau de disfunção deste órgão desempenha um papel importante na determinação do prognóstico e tratamento da LSM (Dökmetas, H. S. *et al.*, 2007).

### **2.3.5.4.3. Exames de Imagem**

Muitos clínicos têm utilizado a ecografia, a TC e a RM quer para confirmarem a presença da massa quer para estabelecerem o diagnóstico de lipoma e excluírem a possibilidade de essa massa ser maligna.

Contudo, como a degeneração maligna é extremamente rara e o diagnóstico clínico da LSM é bastante sensível e específico, a utilização desses exames complementares não parece acrescentar grande informação à obtida através da história e exame físico para o seu diagnóstico.

Uma investigação adicional com exames de imagem apenas está indicada nos casos de suspeita de malignidade (lipossarcoma) ou na presença de massas lipomatosas cervicais de grandes dimensões associadas a sintomatologia sugestiva de compressão de estruturas do pescoço, para avaliar a extensão da infiltração da massa lipomatosa e determinar qual a melhor opção terapêutica. Deste modo, dentro do amplo espectro da LSM, os doentes que parecem mais beneficiar de uma avaliação adicional por exames de imagem são os doentes com Doença de Madelung, ou seja, LSM tipo I.

A grande utilidade dos exames de imagem é, portanto, na avaliação pré-operatória dos doentes com LSM tipo I, pois permite definir a extensão e distribuição da massa lipomatosa, determinar a sua relação com as grandes estruturas vasculares do pescoço,

identificar estreitamentos e deformações da traqueia por compressão pela massa lipomatosa e detectar lesões incidentais, não lipomatosas, na região do pescoço. Estas informações são cruciais para a programação da cirurgia e só são acessíveis através de exames de imagem (Ahuja, A. T. *et al.*, 1998).

Ahuja, A. T. *et al.* (1998) seguiram 8 doentes com LSM tipo I durante um período de cerca de 2 anos. Durante esse período todos os doentes foram submetidos à realização de ecografia, TC e RM, para avaliar a distribuição do excesso de tecido adiposo. Na *tabela 1* mostram-se os resultados comparativos entre os três exames em várias regiões do pescoço. A acurácia de cada um dos três exames em detectar o excesso de tecido adiposo e definir a sua extensão foi dividida em 3 categorias: não definida, pouco definida (capacidade para detectar o excesso de tecido adiposo mas sem conseguir definir a sua extensão) e bem definida (capacidade para detectar o excesso de tecido adiposo e em definir a sua extensão). Apesar da maioria dos estudos anteriores descrever a distribuição do tecido lipomatoso à volta do pescoço nos doentes com LSM, poucos são os estudos que avaliaram a extensão, ou seja, a infiltração desse tecido lipomatoso para o interior das estruturas do pescoço e mediastino. Este estudo permitiu comparar a utilidade dos exames de imagem (Ecografia, RM e TC) na avaliação pré-operatória da extensão e distribuição das massas lipomatosas e verificou-se que a ecografia embora detecte a presença de tecido lipomatoso no pescoço, dado ser não encapsulado, não permite definir o seu grau de infiltração para estruturas mais profundas. Por outro lado, tanto a TC não contrastada como a RM mostraram-se bons instrumentos na definição da infiltração do tecido lipomatoso no pescoço, embora a RM pareça ter utilidade superior à TC em definir a extensão do tecido lipomatoso para o mediastino e região extrapleural.

Relativamente à determinação da topografia entre as massas lipomatosas e as grandes estruturas vasculares do pescoço, tanto a ecografia como a TC e a RM, permitiram

definir o trajecto dos vasos no pescoço e mediastino e a sua relação com o tecido lipomatoso. Contudo, como a ecografia se mostrou insuficiente no mediastino posterosuperior, comparativamente à TC e à RM, e como a RM tem a vantagem de definir todo o trajecto dos vasos em um só plano, a RM parece ser o exame mais indicado para este propósito.

*Tabela 1 – Distribuição do excesso de tecido adiposo na ecografia, TC e RM (adaptado de: Ahuja, A. T. et al., 1998)*

Distribuição do tecido lipomatoso	N.º (%) de doentes	Ecografia	TC	RM
Até ao esternocleidomastoideu	6 (75)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Profunda até ao trapézio	8 (100)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Tecido subcutâneo ao longo da região cervical posterior	8 (100)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Entre os músculos para-espinais	5 (63)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Tecido subcutâneo da região cervical anterior, supra-hióide	7 (88)	Bem definida	Bem definida	Bem definida
Tecido subcutâneo da região cervical anterior, infra-hióide	3 (38)	Bem definida	Bem definida	Bem definida
Fossa supra-clavicular	5 (63)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Incisura jugular do esterno	5 (63)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Região mamária	1 (13)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Mediastino	3 (38)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Região extra-pleural	2 (25)	Não definida	Pouco definida	Bem definida
Pré-traqueal	1 (13)	Pouco definida	Bem definida	Bem definida
Pré-vertebral	2 (25)	Não definida	Bem definida	Bem definida

No que diz respeito à habilidade dos exames de imagem para definir estreitamentos e deformações da traqueia provocados pela compressão do tecido lipomatoso, tanto a TC como a RM mostraram-se igualmente úteis, embora mais uma vez a RM pareça ter utilidade superior à TC por permitir definir todo o trajecto da laringe e traqueia em dois planos diferentes, o coronal e o sagital.

Por fim, tanto a TC como a RM identificaram correctamente duas massas não lipomatosas em dois pacientes deste estudo: um carcinoma laríngeo e um quisto branquial.

Deste modo, como a ecografia não fornece todas as informações que um cirurgião requer pré-operatoriamente para programar a intervenção, e tendo em conta que a TC é o exame mais sensível na detecção de calcificações e que a RM permite a obtenção de imagens multiplanares, ambas as modalidades parecem ser os exames mais adequados na avaliação pré-operatória das massas lipomatosas, fornecendo toda a informação adequada.

### **2.3.5.4.3.1. Ecografia**

Muitos clínicos têm realizado uma avaliação inicial dos lipomas por ecografia, devido não só à sua grande disponibilidade como também ao seu baixo custo comparativamente à TC e à RM. Muitos defendem até que a ecografia possui valor diagnóstico suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo de lipomatose.

Classicamente, os lipomas são descritos ecograficamente como estruturas hiperecogénicas homogéneas.

Contudo, vários são os estudos que têm vindo a verificar uma grande variabilidade na ecogenicidade dos lipomas, variando desde estruturas hipo-ecogénicas a anecogénicas. Segundo Fornage, B. D. e Tassin, G. B. (Citados por Inampudi, P. *et al.*, 2004), numa série de 35 lipomas, 29% eram hiper-ecogénicos, 22% eram iso-ecogénicos, 29% eram hipo-

ecogénicos e 20% tinham ecogenicidade mista. Num outro estudo, com 25 lipomas da região da cabeça e pescoço, 76% eram hiper-ecogénicos, 16% eram hipo-ecogénicos e 8% eram iso-ecogénicos (Citado por Inampudi, P. *et al.*, 2004). No estudo levado a cabo por Inampudi, P. *et al.* (2004), em que 25 lipomas histologicamente diagnosticados eram avaliados separadamente por três imagiologistas, verificou-se uma grande variabilidade não só entre este e estudos anteriores como também uma grande variabilidade inter-observador na descrição da ecogenicidade e bordos das massas lipomatosas. Sensibilidade de 52%, 40%, 52% e especificidade de 64%, 49% e 64% calculadas para os três imagiologistas, mostram as dificuldades que a ecografia apresenta em permitir o diagnóstico correcto de lipoma.

Num estudo levado a cabo por Behan e Kazam (Citados por Inampudi, P. *et al.*, 2004), concluiu-se que a aparência ecográfica dos lipomas depende da sua celularidade interna, especificamente da quantidade de água e tecido adiposo presentes na sua composição. Estes autores documentaram em estudos *in vitro* que os lipomas constituídos por uma mistura de água e tecido adiposo (como possuem um maior número de interfaces e logo maior impedância acústica) são ecogénicos, enquanto que os lipomas constituídos unicamente por tecido lipomatoso (como possuem menor número de interfaces e logo menor impedância acústica) não apresentam ecos. Deste modo, a grande variabilidade da celularidade interna dos lipomas justifica a grande variabilidade na sua ecogenicidade: quanto maior a sua celularidade, maior a sua ecogenicidade.

Deste modo é pertinente concluir que a ecografia não é um bom exame complementar quer para o diagnóstico ou para a caracterização das massas lipomatosas, dada a grande variabilidade de sua aparência ecográfica e na interpretação das imagens obtidas com a experiência do imagiologista.

#### 2.3.5.4.3.2. Tomografia Computorizada

A principal utilidade da TC é em distinguir os lipomas (benignos) dos lipossarcomas (malignos).

A TC revela uma massa homogénea de tecido adiposo em cerca de 11 a 22% dos casos. Segundo Murphey, M. D. *et al.*, 2004, esta massa geralmente apresenta um coeficiente de atenuação entre -65 e -120 Unidades de Hounsfield (UH), embora o valor possa variar de acordo com a localização corporal específica do lipoma. Nestes casos, o diagnóstico de lipoma pode ser feito com base apenas nos achados na TC porque os lipossarcomas não possuem esta aparência homogénea.

Por outro lado, enquanto os lipomas demonstram tipicamente a presença de um pequeno número de finos septos nas imagens de TC e de RM também (cerca de 37-49%), os lipossarcomas só muito raramente possuem esta característica (cerca de 4-9%) e nunca quando estão localizados profundamente (Murphey, M. D. *et al.*, 2004). Deste modo, a detecção de um pequeno número de finos septos nas imagens de TC e de RM, também aponta seguramente para o diagnóstico de lipoma benigno.

A presença de calcificações, embora pouco frequente, também tem sido descrita em até 11% dos lipomas benignos (Bancroft, L. W. *et al.*, 2006).

A grande dificuldade na interpretação das imagens da TC está quando as massas lipomatosas não têm um aspecto homogéneo e surgem com uma aparência heterogénea, devido a possuírem na sua composição elementos não adiposos. Nestes casos, as massas lipomatosas não podem ser diferenciadas de lipossarcomas apenas pelos exames de imagem, pois essas áreas heterogéneas podem ser devidas apenas à presença de outros elementos mesenquimatosos ou de necrose do tecido adiposo, encontrados em lipomas benignos, mas também podem ser sinal de degeneração maligna e da presença de um lipossarcoma. Nestes casos, recomenda-se o uso de biópsia direccionada às áreas não adiposas para excluir a hipótese de lipossarcoma e de degeneração maligna.

Assim sendo, a TC tem indicação absoluta nos casos de suspeita de lipossarcoma. Se as imagens da TC sugerirem o diagnóstico de lipossarcoma, está indicada a realização de BAAF, pois o diagnóstico definitivo de lipossarcoma é determinado histologicamente.

#### **2.3.5.4.3.3. Ressonância Magnética**

Os lipomas têm uma aparência característica nas imagens de RM, com um sinal isoíntenso relativamente ao tecido adiposo subcutâneo, igual em todas as sequências e sem captação de contraste com gadolínio (Roberts, C. C. *et al.*, 2002; Bancroft, L. W. *et al.*, 2006). Por vezes, podem ter um sinal hiperíntenso em T2 comparativamente ao tecido adiposo circundante. Este aumento na intensidade do sinal pode ser devido a uma maior vascularização presente nestas lesões comparativamente à do tecido adiposo normal.

Apesar de não ser observada nenhuma captação de contraste nas imagens de lipomas na RM, os seus finos septos, quando presentes, captam contraste. Segundo Ohguri *et al.* (Citado por Murphey, M. D. *et al.*, 2004), o grau de captação do contraste por essas massas lipomatosas é extremamente útil na diferenciação entre lipomas e lipossarcomas pois enquanto a maioria dos lipomas não mostra captação de contraste (cerca de 58% num estudo levado a cabo por este autor) ou apenas uma captação de contraste ligeira, 100% dos lipossarcomas mostram uma captação de contraste moderada (25%) a elevada (75%). Deste modo, este autor defende que a presença de uma massa lipomatosa com septos finos que não captam contraste, pode ser diagnosticada com segurança como sendo um lipoma de carácter benigno.

Diferenças do sinal ou uma captação heterogénea do contraste é sugestiva de uma massa não lipomatosa e é necessário a realização de biópsia dirigida para estabelecer o diagnóstico. Nestes casos, só a biópsia permite diferenciar um lipoma de um lipossarcoma (Murphey, M. D. *et al.*, 2004).

Em alguns casos também já foi observada a presença de uma fina cápsula à volta da massa lipomatosa (de até cerca de 3mm de espessura). A sua presença, contudo, não é causa necessária para o diagnóstico de lipoma, pois nem todos são encapsulados e a cápsula pode ter um sinal demasiado baixo ou pode ser demasiado fina para ser detectada. Na LSM os lipomas são frequentemente não encapsulados, tornando difícil diferenciar a massa do tecido adiposo circundante. O imagiologista deve estar atento à localização, limites e características das massas nas imagens da RM, pois se vierem a revelar-se caracteristicamente benignas, a designação de lipoma não encapsulado parece a mais adequada (Roberts, C. C. *et al.*, 2002; Bancroft, L. W. *et al.*, 2006).

### 2.4. HEREDITARIEDADE

A maioria dos casos de LSM é esporádica. Contudo, embora não seja uma doença caracteristicamente hereditária, já foram observados alguns casos familiares (Ujpal, M. *et al.*, 2001; Enzi, G. *et al.*, 2002), a maioria dos quais com uma transmissão autossómica dominante (Keskin D. *et al.*, 2002; Enzi, G. *et al.*, 2002; Toy, Brian R., 2003; Abbasi, N. R. *et al.*, 2007). A base genética da hereditariedade na LSM ainda permanece por ser elucidada.

Os casos de LSM hereditários são designados de Lipomatose Múltipla Familiar (LMF).

A LMF é uma síndrome hereditária de ocorrência rara.

A sua prevalência é incerta, mas vários autores descreveram uma prevalência ligeiramente superior no sexo masculino em relação ao sexo feminino, cerca de duas vezes superior segundo Toy, Brian R. (2003), embora o *ratio* homem : mulher normalmente seja muito próximo (Keskin D. *et al.*, 2002; Abbasi, N. R. *et al.*, 2007).

Dada a sua similaridade, é importante diferenciar a LMF da LSM.

A primeira grande diferença entre estas duas condições remonta a factos históricos. Segundo Toy, Brian R. (2003), a LMF só foi documentada em 1891 por Blashko, que descreveu o caso de um homem cujos irmãos e alguns filhos apresentavam a mesma condição, isto 45 anos depois da primeira descrição da LSM por Brodie, em 1846.

A LMF aparece entre a terceira e a quinta década de vida, intervalo este sobreponível ao da LSM (Abbasi, N. R. *et al.*, 2007). Contudo, alguns autores defendem que os lipomas na LMF aparecem caracteristicamente após a adolescência e, mais raramente, na quarta e quinta décadas (Keskin D. *et al.*, 2002).

Clinicamente também são observadas algumas diferenças que distinguem estas duas condições. Embora tanto a LSM como a LMF sejam caracterizadas pelo aparecimento de múltiplos lipomas, a LMF é caracterizada pelo aparecimento de massas lipomatosas múltiplas, subcutâneas e discretas na região do tronco e extremidades (Toy, Brian R., 2003; Abbasi, N. R. *et al.*, 2007). Os antebraços são um sítio de ocorrência frequente dos lipomas (Abbasi, N. R. *et al.*, 2007). Contrariamente, na LSM as massas lipomatosas, embora também múltiplas e subcutâneas, são simétricas e difusas, aparecendo na região do pescoço e ombros, regiões estas que geralmente são poupadas na LMF (Abbasi, N. R. *et al.*, 2007). Parte destas diferenças deve-se ao facto de os lipomas na LSM serem não encapsulados, daí o seu padrão de distribuição mais difuso e as suas grandes dimensões, enquanto que na LMF são encapsulados, sendo por isso mais discretos e com um tamanho que geralmente não ultrapassa os 6cm, mas lipomas gigantes com mais de 25cm também já foram documentados (Toy, Brian R., 2003; Abbasi, N. R. *et al.*, 2007).

Como na maioria dos casos descritos até hoje se tem verificado que a LMF afecta gerações consecutivas da mesma família (Abbasi, N. R. *et al.*, 2007), a maioria dos autores defende que a LMF é uma doença hereditária com um modo de transmissão autossómico dominante com alto grau de penetrância em familiares de primeiro grau, embora também já tenham sido documentados alguns casos com transmissão autossómica recessiva (Toy,

Brian R., 2003). Ao contrário da LSM, frequentemente não há achados de alcoolismo crônico severo na história destes indivíduos.

As causas da LMF também parecem diferir daquelas responsáveis pelo aparecimento da LSM. Rubinstein, A. *et al.* (Citado por Wilson, D. & Boland, J., 1994, e por Abbasi, N. R. *et al.*, 2007) propôs a associação da LMF com uma hiperlipidemia familiar combinada, embora esta associação ainda seja motivo de controvérsia para outros autores. Por outro lado, segundo Toy, Brian R. (2003), em 1993 foi isolado um defeito genético no cromossoma 12q15, que codifica a isoforma I-C do grupo das proteínas de alta mobilidade (HMGIC: "*high mobility group protein isoform I-C*"). Pensasse que essa translocação na HMGIC no cromossoma 12 e no gene LPP ("*Lipoma Preferred Partner*") no cromossoma 3 são a causa da LMF (Toy, Brian R., 2003; Abbasi, N. R. *et al.*, 2007).

Tal como a LSM, a LMF é uma condição benigna em que a regressão espontânea é rara e a transformação maligna também. Não requer tratamento médico ou cirúrgico, mas tal como na LSM, nos casos dos doentes com lipomas de grandes dimensões que provocam deformação estética importante, a lipectomia ou a lipoaspiração são métodos de tratamento válidos.

Para além da LMF, a LSM também tem sido associada a vários síndromes hereditários:

- ◆ **Síndrome Gardner:** uma condição com transmissão autossómica dominante caracterizada por polipose, quistos e osteomas (Salam, G. A. *et al.*, 2002);
  
- ◆ **Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (NEM 1):** esta condição é devida a uma perda alélica no locus D11S146 e os lipomas são tipicamente cutâneos e viscerais (Enzi, G. *et al.*, 2002);

- ◆ **Síndrome da Epilepsia Mioclónica e das Fibras Vermelhas Desorganizadas (Síndrome MERRF):** é uma encefalomiopatia mitocondrial progressiva caracterizada por convulsões mioclónicas e tónico-clónicas, ataxia, demência, fraqueza muscular, anormalidades mitocondriais no músculo esquelético e, em alguns casos, LSM. A sua origem é uma disfunção mitocondrial (devido à mutação pontual A8344G no mtADN) e, como tal, apresenta um padrão de transmissão materno (Holme, E. *et al.*, 1993; Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Vankoningsloo, S. *et al.*, 2005);

## 2.5. COMPLICAÇÕES

A principal complicação da LSM e o principal motivo pelo qual os doentes recorrem ao médico e são sujeitos a tratamento cirúrgico é a deformação estética que estas massas condicionam.

As complicações sérias mais comumente encontradas derivam da compressão das vias aérea e digestiva, (originando disfagia, dispneia e SAOS), da compressão do nervo recorrente (disfonia) e de estruturas mediastínicas (reproduzindo o síndrome da veia cava superior) (Chan, E. S. Y. *et al.*, 1999; Sánchez, M. D. *et al.*, 2003). A restrição dos movimentos do pescoço também é uma complicação bastante incapacitante.

Estão descritas alterações do sistema nervoso central em mais de 50% dos casos. A manifestação neurológica mais estudada é a neuropatia periférica, que pode cursar com alterações motoras, sensitivas e/ou autonómicas (Sánchez, M. D. *et al.*, 2003). Tende a ser uma polineuropatia sensório-motora distal e simétrica mas, por vezes, ocorre envolvimento autonómico (Schoffer, L. & Grant, I., 2006).

Cerca de 85% dos pacientes com LSM desenvolvem esta polineuropatia (González-García, R. *et al.*, 2004). O início pode ser insidioso, a sua evolução é progressiva e, em cerca

de 80% dos casos, incapacitante (González-García, R. *et al.*, 2004). A polineuropatia começa a desenvolver-se vários anos antes do aparecimento dos lipomas, podendo mesmo surgirem manifestações clínicas neuropáticas muito antes do aparecimento dos próprios lipomas (Sánchez, M. D. *et al.*, 2003; González-García, R. *et al.*, 2004).

Não foi documentado nenhum caso em que tenha ocorrido regressão ou melhoria da sintomatologia. Ainda não há tratamento efectivo.

Esta polineuropatia trata-se de uma degeneração axonal periférica que na EMG demonstra uma diminuição da velocidade de condução e na biópsia mostra perda de células mielinizadas sem evidências de desmielinização ou de degeneração axonal (mais características da polineuropatia produzida pelo álcool) (Busetto, L. *et al.*, 2003; González-García, R. *et al.*, 2004; Schoffer, K. & Grant, I., 2006). Deste modo, apesar desta polineuropatia já ter sido associada ao elevado consumo de álcool frequentemente observado nos indivíduos com LSM, com base nestes achados histológicos parece que esta polineuropatia é independente do consumo do álcool e sim atribuída às anomalias do metabolismo lipídico.

A polineuropatia periférica no contexto da LSM está descrita em famílias, inclusive com um padrão de hereditariedade autossómico dominante.

Embora rara, a degeneração maligna das massas lipomatosas é outra complicação descrita. Nemi, S. & Maxit, M. (2003) refere que há apenas um caso descrito de degeneração maligna a um lipossarcoma mixóide.

Sendo ou não complicação directa da LSM, tem sido documentado um número considerável de doentes com LSM e carcinomas das vias aéreas. O mecanismo que se pensa estar associado a esta maior incidência de tumores malignos das vias aéreas nos indivíduos com LSM é o efeito sinérgico do abuso de álcool e tabaco como factor de risco para a LSM e para os tumores malignos das vias aéreas. Até hoje, só foram descritos casos de tumores malignos das vias aéreas em doentes com LSM do sexo masculino.

## 2.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quando uma massa lipomatosa não cumpre todos os critérios de diagnóstico para lipoma, deve ser considerado o diagnóstico presuntivo de lipossarcoma. Por outro lado, como o lipossarcoma é frequentemente um diagnóstico de exclusão, há um conjunto de outros diagnósticos a ter em consideração no diagnóstico diferencial destas massas (Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Murphey, M. D. *et al.*, 2004; Vankoningsloo, S. *et al.*, 2005; Bancroft, L. W. *et al.*, 2006; Luís, R. P. *et al.*, 2006):

- ◆ **Neurofibroma:** Tumor encapsulado benigno, moderadamente firme, resultante da proliferação das células de Schwann em padrão desordenado englobando porções de fibras nervosas. Os neurofibromas são múltiplos na Neurofibromatose (NF). As formas dérmicas ou nodulares também são encontradas na NF tipo 1, associadas a manchas café-com-leite;
- ◆ **Hibernoma:** é um tumor dos tecidos moles, raro, benigno, com origem nos remanescentes de tecido adiposo castanho. É um nódulo solitário, bem circunscrito, de pequenas dimensões, lobulado e de consistência mole. Geralmente localiza-se no pescoço, região inter-escapular, região axilar e mediastino. Histologicamente é constituído por lipoblastos castanhos;
- ◆ **Lipossarcoma:** é um tumor mesenquimatoso maligno, derivado de células lipoblásticas embrionárias que exibem variados graus de diferenciação, podendo-se apresentar como células adiposas bem diferenciadas ou como células adiposas atípicas/mal diferenciadas (mixóides, arredondadas ou pleomórficas). Como tal, os lipossarcomas possuem diversas formas variantes, sendo subdivididos em vários subtipos de acordo com o seu grau de desdiferenciação: lipossarcoma bem

diferenciado, lipossarcoma mixóide, lipossarcoma arredondado, lipossarcoma pleomórfico e lipossarcoma mal diferenciado. Acomete igualmente ambos os sexos na quarta década de vida. Tem crescimento lento e torna-se sintomático quando atinge grandes dimensões. A sua localização é preferencialmente retroperitoneal mas, em 20% dos casos, pode ocorrer noutras localizações. É incomum encontrá-lo no mediastino (apenas 0,2% dos casos). A recidiva é comum e os mal diferenciados metastatizam para os pulmões e superfícies serosas;

- ◆ **Lipodistrofia:** é também conhecida como Síndrome da Redistribuição da Gordura, que significa alteração na gordura de certas regiões do corpo, causando o acúmulo ou perda de tecido adiposo em áreas localizadas do corpo. Devido ao acúmulo de tecido adiposo pode-se observar: aumento da cintura (sem formar dobras de gordura), aumento da região mamária e acúmulo de tecido adiposo na região cervical, à volta do pescoço e na região superior do dorso. Por outro lado, devido à perda de tecido adiposo, pode-se observar: atrofia da face, especialmente da região malar, e atrofia das nádegas. Também ocorre acúmulo de tecido adiposo no abdómen mas à custa do aumento de tecido adiposo visceral à volta dos órgãos abdominais internos, provocando distensão e tensão abdominal. Para além das áreas de acúmulo e perda de gordura, ocorrem também alterações metabólicas como o aumento dos triglicéridos e colesterol, diabetes, osteoporose, entre outras. A lipodistrofia tem sido frequentemente observada em indivíduos medicados com anti-retrovirais;

- ◆ **Lipomatose Múltipla Familiar;**

- ◆ **Lipomatose dolorosa ou adipose dolorosa (*Doença de Dercum*):** é caracterizada pela presença de múltiplos lipomas subcutâneos dolorosos associados a astenia, fraqueza motora e fadiga extrema (sintomas estes que não estão associados a outras formas de lipomatose). Os lipomas localizam-se nos ombros, membros superiores, tronco, região pélvica e na região proximal e distal das coxas. Apesar da sua causa permanecer desconhecida, tem sido sugerida uma transmissão autossômica dominante com graus de penetrância variáveis. É cinco vezes mais frequente no sexo feminino que no sexo masculino e as mulheres obesas na pós-menopausa são o grupo mais afectado. Tem sido associada a alterações endócrinas e do metabolismo lipídico. Os pacientes também possuem frequentemente epilepsia e outras doenças psicológicas como instabilidade emocional, depressão e demência. O tratamento desta doença foca-se no controlo da dor, e por isso constitui a principal indicação para o uso das injeções intra-lesionais de lidocaína e esteróides;
  
- ◆ **Lipomatose congénita difusa da face:** consiste num tumor infiltrativo, não encapsulado, composto por tecido adiposo maduro, limitado à região malar e face. O crescimento da lesão pode provocar assimetria facial, envolvimento das parótidas, hipertrofia óssea, macroglossia, telangiectasias e neuromas das mucosas. A lipoaspiração é o melhor método terapêutico.
  
- ◆ **Lipomatose Encefalocraniocutânea:** é caracterizada pela presença de massas lipomatosas infiltrativas que afectam a região temporo-frontal unilateralmente, os tecidos cerebrais e leptomeníngeos, bem como o crânio, os olhos e o coração. Os lipomas cutâneos geralmente estão confinados ao escalpe. O envolvimento do dorso e dos membros inferiores é relativamente infrequente e muito pouco usual.

Outras anormalidades que também podem estar presentes são atraso mental associado a malformações cerebrais e início precoce de quadros convulsivos;

- ◆ **Lipomatose dos ombros:** é caracterizada pelo crescimento progressivo e unilateral dos ombros e região superior dos braços. É causada por infiltração lipomatosa do espaço entre os músculos do braço e a parede torácica. A compressão das vias aéreas e neuromiopia, manifestações clínicas também presentes na LSM, estão presentes na maioria dos indivíduos com esta enfermidade;
  
- ◆ **Lipoblastoma e Lipoblastomatose:** são duas apresentações clínicas diferentes (a primeira discreta e a segunda difusa) dos mesmos tumores mesenquimatosos benignos, indolores e raros, que se originam do tecido adiposo branco fetal e que ocorrem quase exclusivamente em crianças com idade inferior a 3 anos (mais de 90% dos casos são em crianças menores de 3 anos). Os rapazes são duas a três vezes mais afectados que as raparigas. A maioria dos lipomas estão localizados nas extremidades, mas também podem ser encontrados no pescoço, mediastino, retroperitoneu e abdómen. São caracterizados por um crescimento rápido podendo atingir tamanhos consideráveis que originam sintomas por efeito de massa, embora isso seja pouco frequente. O diagnóstico destes tumores é histológico e, por vezes, difícil, pois eles têm uma aparência histológica muito similar à dos lipossarcomas mixóides. Apesar disso, o prognóstico é excelente pois não possuem potencial maligno. Contudo, podem recorrer quando a ressecção for incompleta;
  
- ◆ **Patologia tiróideia:** o bócio pode mimetizar uma massa lipomatosa no pescoço;

- ◆ **Quistos cervicais;**
  
- ◆ **Outros tumores benignos e malignos;**
  
- ◆ **Síndrome de Cushing:** é causada pelo excesso crónico de glicocorticóides, seja qual for a sua causa (a mais frequente é iatrogénica). A obesidade constitui a sua manifestação clínica mais comum, pelo que o ganho de peso é geralmente o sintoma inicial. Estes pacientes apresentam redistribuição central do tecido adiposo, afectando principalmente a face, o pescoço, o tronco e o abdómen, com preservação relativa dos membros. O acúmulo de tecido adiposo à volta do pescoço, como é proeminente nos coxins adiposos supra-clavicular e dorso-cervical, é responsável pelo típico aspecto destes doentes, que apresentam o chamado “pescoço de búfalo”. Esta aparência pode ser facilmente confundida com o típico “colar de cavalo” dos doentes com LSM tipo I (devido ao acúmulo de gordura na região submentoniana e dorso-cervical), pelo que a síndrome de Cushing deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial da LSM;
  
- ◆ **Doenças das glândulas salivares;**
  
- ◆ **Doenças linfoproliferativas:** nomeadamente, metástases linfáticas;
  
- ◆ **Distrofias musculares:** algumas formas de distrofias musculares devem ser tidas em conta no diagnóstico diferencial da LSM. A Distrofia Fásio-Escápulo-Umeral, também conhecida como Doença de Landouzy-Déjérine, é uma forma de distrofia que causa fraqueza muscular e perda de massa muscular atingindo a face, a cintura escapular e os membros superiores. A fraqueza do músculo trapézio faz com que a

clavícula fique para fora, descrita como uma asa. O comprometimento dos músculos bicípite e tricípite poupando o deltóide e o antebraço conferem ao membro superior a aparência do “braço do Popeye”;

- ◆ **Doença de Von Recklinghausen:** é uma NF. A NF tipo 1 é a expressão mais comum da patologia. Caracteriza-se pelo aparecimento de múltiplas áreas hiperpigmentadas na pele (manchas café-com-leite) e de múltiplos neurofibromas caracteristicamente em crianças. Geralmente aparecem durante a puberdade, mas podem apresentar um aparecimento precoce (por volta dos 6 meses de idade) ou tardio (quando ocorrem por volta dos 18 anos). Por volta da quarta década de vida envolve quase todo o corpo. As formas de apresentação dos neurofibromas são variadas, podendo-se desenvolver na pele ou em cavidades corporais, mas a forma subcutânea é a mais encontrada. Os neurofibromas originam-se na bainha de nervos raquidianos, cranianos e simpáticos. Podem manifestar-se como nódulos de consistência mole, discretos, geralmente indolores e que se situam ao longo dos troncos nervosos (normalmente não interferindo na função nervosa, embora possam causar paralisia nervosa por compressão dos nervos), ou como nódulos firmes, de grandes dimensões, que ocorrem no escalpe, na face, no pescoço e no tronco. A doença tende a ser progressiva, com o aparecimento de outros sinais e sintomas variáveis e que aumentam ao longo do tempo. Desde muito cedo, podem aparecer algumas complicações sérias desta doença, como deformidade da órbita associada a neurofibroma plexiforme, arqueamento da tibia e aparecimento de outras lesões malignas. A neurolipomatose de Alsberg é uma forma especial desta doença que também deve ser tida em consideração no diagnóstico diferencial da LSM;

- ◆ **Lipomatose nodular de Krabbe y Bartels:** Síndrome caracterizada pelo aparecimento de múltiplos lipomas e neurofibromas por toda a superfície corporal. A nível ocular é característico encontrarem-se lipomas conjuntivais e palpebrais;
  
- ◆ **Lipomatose de Touraine y Renault:** é uma lipomatose simétrica benigna que aparece tipicamente em homens alcoólicos e com cirrose hepática. Os lipomas são indolores e não encapsulados no tronco;
  
- ◆ **Síndrome de Frölich:** também conhecida por distrofia adiposo-genital, é caracterizada pela existência de uma disfunção hipotálamo-hipofisária secundária a lesões intracranianas, nomeadamente um craniofaringeoma ou um adenoma cromóforo. Manifesta-se na idade infantil e é caracterizada pela existência de uma obesidade típica com depósitos de tecido adiposo sobretudo a nível das ancas, abdómen, região mamária e dorso. Também é acompanhada por um atraso no desenvolvimento estatural e atrofia dos órgãos genitais;
  
- ◆ **Pseudolipomatose de Verneuil e Potain:** também conhecida como hidradenite supurativa. É uma doença inflamatória da pele caracterizada pela presença de nódulos foliculares profundos indolores, pápulas, pústulas, abscessos e fistulas. As áreas mais comumente afectadas são os membros superiores, região glútea e região mamária. A doença tem manifestações muito variáveis e recorre muito frequentemente, sendo difícil atingir a cura. Pode-se apresentar com lesões solitárias ou múltiplas, restritas a uma área corporal ou com lesões dispersas por toda a superfície corporal;

Apesar da natureza benigna da LSM e da relativa facilidade com que o diagnóstico geralmente é feito, não se deve evitar completamente a consideração de todas estas entidades no diagnóstico diferencial da LSM para que o seguimento do doente seja sempre o mais adequado.

### **2.7. TRATAMENTO**

Têm-se proposto métodos médicos e cirúrgicos para o tratamento da LSM. Apesar de se preconizar a cirurgia como o método de eleição, por se mostrar o tratamento mais eficaz a longo prazo, dadas as dificuldades que se põem no tratamento cirúrgico devido ao tamanho e localização das massas lipomatosas, tanto os métodos médicos mais conservadores como a cirurgia são frequentemente considerados insatisfatórios.

#### **2.7.1. Tratamento Médico**

Um número considerável de medidas conservativas tem sido proposto para o tratamento da doença mas nenhuma delas mostrou ter um efeito terapêutico definitivo, pelo que o tratamento médico da LSM é considerado quase sempre insuficiente.

Apesar da abstinência alcoólica não induzir a regressão das massas lipomatosas, dada a elevada prevalência da associação da LSM com o alcoolismo crónico e o efeito citopático do mesmo sobre a função mitocondrial, deve ser sempre recomendada a abstinência alcoólica porque pode prevenir a progressão e o crescimento adicional das massas lipomatosas.

Embora a perda de peso não tenha mostrado qualquer efeito nas massas lipomatosas, também se considera importante recomendar a perda de peso a todos os indivíduos obesos com LSM pois diminui o risco metabólico global elevado destes doentes,

que constitui um dos principais factores de mau prognóstico e a principal causa de morte súbita documentada em alguns estudos de doentes com LSM.

Um dos tratamentos médicos mais promissores que foi proposto até aos dias de hoje foi a administração oral de salbutamol. Leung, N. W. Y. *et al.* (Citado por Sánchez, M. D. *et al.*, 2003), documentou a regressão de massas lipomatosas com este tratamento devido a um atraso na acumulação de tecido adiposo e a um aumento da lipólise, quer utilizado isoladamente ou em combinação com a cirurgia. Contudo, este tratamento não mostra resultados satisfatórios em todos os indivíduos com LSM pois ocorre frequentemente recorrência das massas lipomatosas quando se interrompe o tratamento.

Segundo Fisher, M. *et al.* (Citado por Sánchez, M. D. *et al.*, 2003) e Debén, M. *et al.* (Citado por Mayor, M. *et al.*, 2006), também se documentou recentemente a regressão de lipomas na parede abdominal com a injeção intra-lesional de enoxaparina, provavelmente mediada pela indução de um efeito lipolítico dose-dependente deste fármaco (o mecanismo subjacente ainda não está totalmente esclarecido).

Segundo Salam, G. A. *et al.* (2002), injeções de esteróides estão associadas a atrofia ou até eliminação (embora raramente) das massas lipomatosas. Este tratamento é incorporado num novo conceito de cirurgia estética para o delineamento corporal que tem vindo a ser introduzido na Europa nos últimos anos, que é a mesoterapia. A mesoterapia consiste em séries de injeções com uma constituição heterogénea, nomeadamente vasodilatadores, AINEs, drogas, enzimas e/ou hormonas. Têm sido efectuadas várias experiências com esta modalidade terapêutica no tratamento dos lipomas subcutâneos, usando-se alguns agentes lipolíticos conhecidos, como a lidocaína, a fosfatidilcolina e o desoxicolato.

Segundo Salam, G. A. *et al.* (2002), a injeção intra-lesional de uma mistura de lidocaína a 1% e de triamcinolona com uma dosagem de 10mg por ml, numa proporção de 1:1, é o tratamento de eleição nesta modalidade terapêutica. O volume de esteróide a

injectar depende do tamanho do lipoma, mas na generalidade é administrado um volume médio de 1 a 3 ml. O número de injeções depende da resposta, mas podem ser repetidas a intervalos de 3 a 4 semanas durante vários meses. As complicações são raras, podendo resultar quer da medicação quer do procedimento em si, mas podem ser minimizadas injectando-se a menor quantidade possível do produto e posicionando a agulha de modo a injectar o produto mesmo no centro do lipoma. Como os resultados têm-se mostrado mais satisfatórios em lipomas de pequenas dimensões, Salam, G. A. *et al.* (2002) defende o uso desta modalidade terapêutica em lipomas com diâmetro inferior a 1cm.

Mais recentemente, Bechara, F. G. *et al.* (2006), apresentou um estudo sobre o uso de injeções intra-lesionais de fosfatidilcolina (um potente estimulador da lipólise) em 30 lipomas de 10 doentes com LSM para verificar se esta é uma opção terapêutica eficaz na LSM. Foram feitas quatro injeções a intervalos de 6 a 8 semanas e o tamanho dos lipomas foi medido ecograficamente antes da realização de cada injeção. Obteve-se uma significativa redução em 45,8% dos lipomas embora a regressão completa não tenha sido conseguida em nenhum dos lipomas. Com excepção do aparecimento de dor e de um hematoma no local da injeção de alguns pacientes, não foram documentados nenhuns efeitos secundários ou quaisquer reacções sistémicas. Deste modo, sempre que não for possível o tratamento cirúrgico dos lipomas, a injeção intra-lesional de fosfatidilcolina é um tratamento efectivo da LSM, na medida em que se consegue obter uma redução significativa do tamanho dos lipomas.

Novas opções terapêuticas serão encontradas quando a etiopatogenia da LSM for completamente esclarecida. Neste momento ainda é necessário um conhecimento mais profundo sobre a doença para assim se poderem desenvolver novas opções terapêuticas que permitam diminuir a elevada frequência de complicações e a alta taxa de recorrência da LSM.

### 2.7.2. Tratamento Cirúrgico

O tratamento de eleição para a LSM é a cirurgia, mas está reservada apenas aos pacientes com deformações estéticas ou envolvimento funcional/compromisso de estruturas vitais (como disfagia ou dispneia resultantes da compressão das massas lipomatosas sobre a traqueia ou o esófago), já que a transformação maligna é extremamente rara e a recorrência é comum devido à falta de encapsulamento das massas, à sua elevada vascularização e à presença de um estroma fibroso na sua constituição, o que torna a excisão completa dos lipomas extremamente difícil de ser alcançada.

Os casos de suspeita de malignidade, isto é, de lipossarcoma, também possuem indicação cirúrgica. Contudo, como a maioria tem uma localização profunda, a excisão destes tumores acarreta riscos acrescidos inerentes a uma cirurgia de grande porte. Recomenda-se o estudo imagiológico destes tumores antes da realização da cirurgia, para uma melhor definição da sua localização, tamanho, limites e relação com estruturas vizinhas e assim determinar o grau de operabilidade do tumor e o prognóstico do doente.

A lipectomia e a lipoaspiração são as modalidades cirúrgicas que têm sido propostas para a excisão das massas lipomatosas.

Segundo Martínez-Escribano, J. A. *et al.* (1999), que submeteu um indivíduo com LSM sintomática a lipectomia e outro a lipoaspiração, tanto uma técnica como a outra são consideradas seguras e efectivas no tratamento da LSM (tendo-se mostrado igualmente efectivas no alívio rápido dos sintomas) e em nenhum dos casos foi documentada recorrência até ao fim de 2 anos. Segundo este e outros estudos, a localização dos lipomas é o principal factor a ter em conta na hora de optar por uma técnica ou pela outra (Sánchez, M. D. *et al.*, 2003).

Outros autores procuraram averiguar se a lipectomia e a lipoaspiração combinadas possuem eficácia superior à sua utilização isolada, já que não há superioridade no uso de uma das técnicas em relação à outra, a não ser em determinadas localizações anatómicas

(Constantinidis, J. *et al.*, 2003). Para isso, realizaram lipectomia e lipoaspiração combinadas em 11 indivíduos com LSM (realizando a lipoaspiração numa segunda sessão), e realizaram um *follow-up* durante um período médio de 2,7 anos. Os resultados funcionais e estéticos foram satisfatórios em praticamente todos os indivíduos (apenas 2 se mostraram insatisfeitos com os resultados estéticos), não se documentaram complicações sérias e a taxa de recorrência foi muito baixa (apenas dois pacientes desenvolveram novos lipomas 1,5 e 2 anos após a cirurgia). Os resultados deste estudo apoiam assim o uso da lipectomia e da lipoaspiração combinadas para o tratamento da LSM, particularmente da LSM tipo I (da cabeça e pescoço), embora estes autores sugiram que antes da cirurgia se devam considerar as vantagens e desvantagens de cada uma das técnicas e verificar a sua adequação a cada caso individual.

### 2.7.2.1. Lipectomia

Antes da cirurgia, devem-se delinear os lipomas desenhando uma linha sobre os limites palpáveis da massa lipomatosa (pois as suas margens podem ficar obscurecidas após a administração do anestésico), e marcar os limites da excisão, que devem ser no centro da massa lipomatosa, com um comprimento não superior a 50% do diâmetro do lipoma e com uma forma oval ocupando cerca de 20% da área da massa lipomatosa (*Figura 3-A*).

Após a pele ter sido esterilizada com iodopovidona (Betadine®) ou com clorhexidina (Betasept®) e se ter isolado a área com panos estéreis, administrar a anestesia local no tecido celular subcutâneo com lidocaína a 1% ou 2% e epinefrina, criando uma espécie de “escudo anestésico” à volta da massa lipomatosa.

A técnica cirúrgica usada para a realização da lipectomia depende do tamanho do lipoma.

Os lipomas pequenos podem ser excisados por enucleação. Segundo esta técnica faz-se uma incisão com cerca de 3 a 4 mm de diâmetro sobre o lipoma e usa-se uma cureta para libertar o lipoma dos tecidos circundantes adjacentes. Após a dissecação do lipoma estar completa, realiza-se a enucleação do lipoma através da incisão, usando a cureta. As suturas não são necessárias. Basta aplicar um penso compressivo sobre o local da incisão para prevenir a formação de um hematoma.

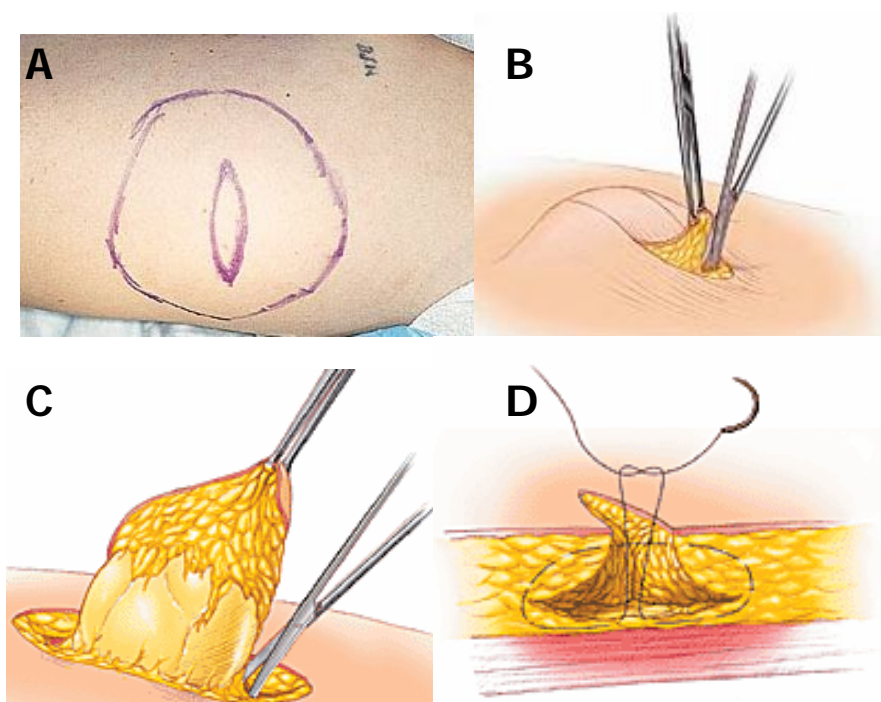
Para pequenos lipomas subcutâneos, também se pode utilizar a técnica da extrusão, idêntica à técnica da enucleação excepto na altura da remoção do lipoma, que se faz não com uma cureta como na técnica da enucleação, mas aplicando-se uma pressão latero-inferior nos bordos da massa lipomatosa empurrando-a para cima. Se necessário, pode-se fazer dissecação com uma tesoura. Esta técnica foi usada em 190 lipomas de 116 doentes com LSM e obteve-se sucesso na extrusão de 47% de todos os lipomas (sem necessidade de alargar a incisão ou usar a tesoura de dissecação) e em 100% dos lipomas localizados no antebraço e perna (Kenawi, M. M. *et al.*, 2005). Deste modo, o sucesso desta técnica está mais relacionado com a localização dos lipomas do que com o tamanho. Por isso deve ser usada preferencialmente nos lipomas localizados na face e extremidades.

Os lipomas de grandes dimensões são removidos pela técnica de excisão convencional. Faz-se uma incisão na pele que cobre o lipoma, com uma forma oval/fusiforme (*Figura 2-A*) e seguindo as linhas de tensão da pele. A pele resultante da incisão é puncionada com uma pinça hemostática ou uma pinça de Allis para fornecer a tracção necessária para remover a massa lipomatosa (*Figura 2-B*). Fazer a dissecação do lipoma sob visualização directa utilizando uma tesoura. À medida que porções do lipoma vão sendo dissecadas, utilizar pinças hemostáticas ou clampes para fornecer a tracção adicional necessária que permita fazer a dissecação e remoção da massa lipomatosa remanescente. Uma vez completa a dissecação, remover a massa lipomatosa como um todo (*Figura 2-C*). Deve-se palpar a loca cirúrgica e os tecidos que a envolvem para assegurar

uma ressecção o mais completa possível. Posteriormente faz uma hemostase adequada e fecha-se parcialmente a loca cirúrgica, junto à pele, usando Vicryl 3-0 ou 4-0 (*Figura 2-D*). Ocasionalmente pode ser necessária a colocação de drenos para prevenir a acumulação de fluidos, mas a sua utilização deve ser evitada. A pele é fechada com uma sutura usando-se fios de nylon 4-0 ou 5-0. Deve-se colocar um penso compressivo para prevenir a formação de hematomas.

Os lipomas que foram excisados devem ser enviados para análise histológica pela anatomia patológica.

*Figura 2: A- Os bordos palpáveis do lipoma são marcados para delinear os limites da massa lipomatosa. O local da incisão também deve ser marcado, com uma forma oval/fusiforme e tamanho inferior ao da massa lipomatosa; B- A pele da incisão é utilizada para fornecer a tração necessária para a remoção do lipoma através uma pinça hemostática e a dissecação é feita à volta da massa lipomatosa com uma tesoura; C- O lipoma é excisado como um todo; D- A loca cirúrgica é fechada usando Vicryl 3-0 ou 4-0 para a sutura. (retirado e adaptado de Salam, G. A. et al., 2002))*



As possíveis complicações resultantes da excisão convencional dos lipomas são: infecção cirúrgica, equimose, hematoma, lesão de nervos (com anestesia/parestesia permanente), lesão de estruturas vasculares adjacentes, deformidade permanente (secundária à remoção de grandes lipomas), formação de cicatrizes com deformação estética, lesão ou irritação muscular, embolia gorda, periostite/osteomielite e formação de seroma.

Na generalidade, os resultados morfológicos, funcionais e psíquicos que são obtidos com esta técnica são bons. A recorrência é relativamente frequente mas quando a extirpação da lesão é radical, as taxas de recorrência documentadas são praticamente nulas (Gogalniceanu, D. *et al.*, 2005).

### **2.7.2.2. Lipoaspiração**

A lipoaspiração tem demonstrado ser uma técnica segura (Berenguer, B. *et al.*, 2005).

Está indicada para remover os lipomas localizados em áreas em que a lipectomia convencional não é possível ou é de difícil realização e em áreas em que a excisão pode acarretar a formação de grandes cicatrizes, capazes de causar deformações estéticas permanentes (Salam, G. A. *et al.*, 2002).

Tal como a lipectomia, realiza-se sob anestesia local com lidocaína (Salam, G. A. *et al.*, 2002) a não ser que seja em crianças, em que se pratica anestesia geral em todos os casos (Berenguer, B. *et al.*, 2005). A aspiração da massa lipomatosa é realizada com uma cânula ou por agulha e seringa. Nas crianças, e cada vez mais nos adultos também, dá-se preferência à lipoaspiração por agulha e seringa pois permite controlar melhor a pressão de sucção que se pretende aplicar sobre a zona que se pretende aspirar, parecendo assim uma técnica mais segura que a lipoaspiração com cânula (Berenguer, B. *et al.*, 2005).

Na maioria dos pacientes a lipoaspiração é realizada em duplo plano: superficial e profundo, tendo em conta os factores individuais e a qualidade da pele.

A grande limitação desta técnica é que é difícil eliminar completamente toda a massa lipomatosa, particularmente quando os lipomas são infiltrantes, pois podem localizar-se em sítios não viáveis à introdução da cânula, como os músculos por exemplo. Para otimizar o tratamento, deve-se proceder pré-operatoriamente à realização de exames de imagem (preferencialmente a RM) de forma a delimitar as zonas a tratar e assim permitir a realização da lipoaspiração em planos mais profundos (Berenguer, B. *et al.*, 2005). Deste modo consegue-se assegurar uma maior extirpação e, portanto, uma menor recorrência das massas lipomatosas, já que o principal determinante da taxa de recorrência dos lipomas após a lipoaspiração é a extensão da extirpação das massas lipomatosas. Segundo Madelung (Citado por Ujpal, M. *et al.*, 2001), a recorrência após a lipoaspiração é frequente, e não apenas no local da cirurgia. Novas massas lipomatosas surgem a partir do tecido adiposo remanescente nas áreas adjacentes à zona que foi sujeita à intervenção. Deste modo a recorrência só é evitada se a extirpação das massas lipomatosas for radical, sendo tanto maior quanto maior/mais radical for a extirpação (Ujpal, M. *et al.*, 2001; Gogalniceanu, D. *et al.*, 2005). Neste sentido, embora se defenda que várias lesões com a mesma localização anatómica devam ser removidas na mesma sessão, alguns autores sugerem que a realização de várias sessões de lipoaspiração assegura uma maior extirpação das massas lipomatosas com taxas de recorrência mínimas (Ujpal, M. *et al.*, 2001).

Apesar de se considerar que o tratamento de eleição dos lipomas é a lipectomia convencional, a lipoaspiração apresenta algumas vantagens:

- ◆ Menor risco geral;
- ◆ Redução do tempo operatório;

- ◆ Menor número de efeitos adversos: segundo Martínez-Escribano, J. A. *et al.* (1999), que comparou a eficácia da lipectomia *vs* lipoaspiração, o indivíduo sujeito a lipectomia sofreu uma compressão do plexo braquial esquerdo devido à formação de uma cicatriz enquanto que o indivíduo sujeito a lipoaspiração sofreu apenas um hematoma auto-involutivo;
- ◆ Melhores resultados estéticos, pois as incisões são mais pequenas;
- ◆ Repetição do procedimento quantas vezes forem necessárias, inclusive sob controlo ecográfico (Sánchez, M. D. *et al.*, 2003);
- ◆ Sem limitações no que diz respeito ao tamanho dos lipomas, verificando-se até melhores resultados em lipomas com diâmetro superior a 10 cm.

Assim sendo, nos casos com indicação para a realização da lipoaspiração, nomeadamente lipomas maiores que 10cm, lipomas localizados em áreas de difícil acesso para a realização da lipectomia, lipomas em áreas susceptíveis de ocorrer formação de uma grande cicatriz com deformação estética evidente, lipomas cujos limites na pele são mal definidos e em lipomas que se estendem para planos mais profundos que o plano subcutâneo, o uso correcto da lipoaspiração permite obter resultados satisfatórios a longo prazo e com morbilidade mínima.

### 2.8. PROGNÓSTICO

A LSM é considerada uma doença lentamente progressiva com um curso e evolução benignos. Contudo, Bergmann, Tanja (2006) e o estudo de longo termo mais recentemente publicado (Enzi, G. *et al.*, 2002), documentam a presença de uma substancial mortalidade nos indivíduos com LSM. Cerca de um quarto dos 31 doentes que foram

seguidos durante um período de  $14,6 \pm 5,0$  anos morreu, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 17,8 em cada 1000 doentes.

A causa de morte mais frequente foi morte súbita, documentada em três pacientes (dois dos quais com idade inferior a 60 anos) com neuropatia periférica severa (sensorial, motora e autonómica) e ausência de quaisquer anormalidades cardíacas que justificassem a sua morte súbita. Já foi documentado por Ewing, D. J. *et al.* (1978) (Citado por Enzi, G. *et al.*, 2002), que a existência de neuropatia autonómica determina uma elevada taxa de mortalidade a curto prazo em doentes diabéticos, por induzir disfunção dos reflexos autonómicos cardíacos. Segundo Enzi, G. *et al.* (2002), a neuropatia autonómica pode, do mesmo modo que nos diabéticos, constituir um factor de mau prognóstico. Contudo, em nenhuma série até hoje documentada, os doentes apresentaram sinais ou sintomas que sugerissem doença coronária ou cardíaca, o que sugere que a LSM tem um efeito protector sobre as doenças cardíacas.

Esta ausência de doenças coronárias nos indivíduos com LSM pode ser explicada pelo perfil metabólico característico destes doentes, nomeadamente o seu perfil lipídico, que é caracterizado pela existência de níveis elevados de colesterol HDL e de concentrações baixas de colesterol LDL. Os níveis de triglicédeos, embora geralmente próximos do valor superior do seu intervalo de valores normal, têm-se mostrado muito variáveis. Apesar disso, a remoção pós-prandial de triglicédeos da circulação está aumentada nos indivíduos com LSM comparativamente a indivíduos do mesmo sexo e idade.

O aumento da concentração de colesterol HDL e o aumento da *clearance* dos triglicédeos da circulação parecem ser explicados pelos elevados níveis de actividade da LPL que foram encontrados *in vitro* no tecido lipomatoso de alguns pacientes, o que parece explicar a incidência extremamente baixa de doenças coronárias nos indivíduos com LSM (Nielsen, S. *et al.*, 2001; Enzi, G. *et al.*, 2002; Busetto, L. *et al.*, 2003).

Haap, M. *et al.* (2004) documentou dois indivíduos com LSM que apresentavam associada uma quantidade muito reduzida de tecido adiposo visceral, que é o depósito de tecido adiposo geralmente associado a uma reduzida sensibilidade à insulina e, portanto, ao aparecimento de doenças metabólicas que encerram um pior prognóstico. A frequente ausência de complicações metabólicas em indivíduos com LSM (insulino-resistência, diabetes mellitus tipo2, hiperlipidemia, hipertensão arterial) em combinação com os depósitos reduzidos de tecido adiposo visceral, mais susceptível de causar complicações metabólicas que os depósitos de tecido adiposo subcutâneos, levaram estes autores a afirmarem que a obesidade da LSM é uma “obesidade metabolicamente inocente”, o que é consonante com a ausência de doenças cardíacas e coronárias observada nos doentes com LSM (Enzi, G. *et al.*, 2002).

Para além de uma taxa de mortalidade elevada, a história natural da LSM também é caracterizada por uma substancial morbilidade. A compressão, desvio e infiltração das estruturas circundantes às vias aéreas e do mediastino, responsáveis pela dispneia, disfagia e SAOS, ocorrem em cerca de 40% dos indivíduos com LSM, o que encerra um pior prognóstico e uma morbilidade acrescida, já que nestes casos a remoção cirúrgica das massas lipomatosas é quase mandatória. Não é conhecido se a esperança média de vida é normal ou é menor nos indivíduos com LSM (Dökmetas, H. S. *et al.*, 1996).

Por todas estas razões, alguns autores consideram a denominação de Lipomatose Simétrica Benigna paradoxal. Como a designação de Lipomatose Simétrica Múltipla não indicia nenhum juízo de valor acerca do prognóstico da doença, no futuro deve-se procurar adoptar sempre esta denominação da doença.

# Capítulo 3

*3.1. Metodología*

*3.2. Resultados*

## 3.1. METODOLOGIA

### 3.1.1. Revisão bibliográfica

Para a realização da revisão bibliográfica efectuou-se uma pesquisa exaustiva da literatura acerca da LSM através de vários motores de pesquisa na Internet, nomeadamente o Google Académico (*scholar.google.pt*) e o PubMed (*www.pubmed.gov*), tendo sido o último o mais utilizado.

Inicialmente, para a construção do inquérito a realizar aos doentes com LSM, efectuou-se uma pesquisa no PubMed e no Google Académico com a seguinte expressão "Multiple Symmetric Lipomatosis". Enquanto que no PubMed não se definiram quaisquer limites, no Google Académico a pesquisa foi limitada apenas a documentos desde 2005. Dos resultados obtidos, foram seleccionados todos os documentos aos quais se tinha acesso à totalidade do texto ("*free full text*").

Posteriormente, numa primeira fase, realizou-se pesquisa com as palavras "*Lipomatosis*", "*Multiple Lipomatosis*", "*Multiple Symmetric Lipomatosis*", "*Benign Symmetric Lipomatosis*", "*Madelung Disease*" e outros dos inúmeros epónimos da doença. Independentemente dos epónimos usados, os limites usados no PubMed foram os seguintes: documentos publicados nos últimos 10 anos, com acesso ao texto integral, acesso grátis ao texto integral e acesso ao *abstract*, em inglês, francês, espanhol e português. Optou-se por não limitar o tipo de artigo pois após várias tentativas, dada a escassez de literatura sobre o tema, era frequente não serem encontrados resultados. Apesar disso, na escolha dos documentos encontrados, deu-se preferência a relatos de casos, ensaios clínicos, estudos controlados randomizados, meta-análises e revisões.

À medida que a dissertação foi sendo escrita, foram surgindo necessidades em temas específicos. Nesta segunda fase, foi realizada nova pesquisa no PubMed e Google Académico para colmatar a falta de literatura resultante da primeira fase da pesquisa em determinados temas, como "*Familial multiple lipomatosis*", "*Lipomatosis AND Mitochondrial Dysfunction*", "*Lipoblastomatosis*", "*Lipomas AND Ecography*", "*Lipomas AND Magnetic Resonance*". Os limites utilizados foram os mesmos que os já anteriormente referidos.

Uma proporção significativa da literatura usada para a realização desta dissertação foi encontrada a partir da hiperligação "*related articles*" disponível sempre que se efectua uma pesquisa no PubMed. Foi dada preferência aos artigos mais recentes (preferencialmente desde 2005) independentemente de se ter acesso ao texto integral ou apenas ao *abstract*, desde que estes possuíssem a informação considerada relevante e necessária.

Alguma da bibliografia utilizada foi, também, fornecida e disponibilizada pela orientadora de mestrado.

### **3.1.2. Pesquisa**

#### **3.1.2.1. Tipo de pesquisa**

Estudo observacional transversal

#### **3.1.2.2. População alvo**

Doentes previamente diagnosticados com lipomatose por médicos especialistas de Cirurgia Geral do Hospital Pêro da Covilhã no período compreendido entre Dezembro de 2007 e Abril de 2008.

### 3.1.2.3. Critérios de selecção

O diagnóstico de LSM requer a presença de múltiplos lipomas distribuídos de forma simétrica e/ou o reconhecimento do chamado “colar de cavalo” ou de uma “aparência pseudo-atlética”. Foram excluídos todos os doentes com lipomatose assimétrica.

### 3.1.2.4. Procedimentos

Foi realizado um inquérito a todos os pacientes (de acordo com o *apêndice A*) acerca da história da sua doença, antecedentes pessoais e familiares.

As principais variáveis deste inquérito são: género, idade, motivo da descoberta dos lipomas, idade de aparecimento dos lipomas, número e localização inicial dos lipomas, número total dos lipomas, tamanho dos lipomas, tipo de crescimento dos lipomas, factores precipitantes dos lipomas (traumatismo, cirurgia anterior, mudança de hábitos alcoólicos e tabágicos, doença recém diagnosticada, tratamento farmacológico), sinais e sintomas associados aos lipomas (assintomáticos ou associados a astenia, febre, aumento de peso, dor, disfonia, dispneia, disfagia, dor abdominal, hemorragia digestiva, ascite, limitação funcional dos movimentos, neuropatia periférica), tipo de tratamentos anteriores, estado actual da doença, hábitos tabágicos (medidos em UMA), hábitos alcoólicos (em gramas), antecedentes médicos, antecedentes cirúrgicos, medicação habitual e antecedentes familiares (com realização de uma árvore genealógica na presença de história familiar positiva para lipomatose).

Posteriormente à realização do inquérito, foi realizado um exame físico minucioso para documentação das seguintes variáveis: IMC [calculado pelo peso (em kg) a dividir pela altura (em metros) elevada ao quadrado]; sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca,

frequência respiratória e pressão arterial); localização específica dos lipomas (ver esquema no *apêndice A*); características dos lipomas (superfície, consistência, bordos, limites, mobilidade, dor à palpação, temperatura) e padrão de distribuição dos lipomas.

O tamanho, localização e padrão de distribuição dos lipomas foram também documentados através de imagens fotográficas.

De acordo com o padrão de distribuição dos lipomas e com as definições dadas anteriormente, os pacientes foram classificados como tendo LSM tipo I (Doença de Madelung), LSM tipo II (Doença de Launois-Bensaude) ou LMF.

Sempre que aplicável, também foram tiradas fotografias após excisão cirúrgica dos lipomas para, deste modo, se proceder à descrição do aspecto cirúrgico das peças excisadas.

Sempre que os pacientes realizaram ecografia, TC, RM ou biópsia para efectuar o diagnóstico da LSM, esclarecer a natureza da massa lipomatosa ou avaliar a extensão e infiltração do tecido lipomatoso, foi pedido o acesso ao relatório desse exame e efectuada uma cópia do mesmo.

Numa fase posterior foi pedido aos doentes para serem sujeitos a uma colheita sanguínea para determinação de dados analíticos gerais (hemograma e provas da coagulação), de dados bioquímicos gerais (glicémia em jejum, PTGO, ionograma, função renal e hepática), de dados endocrinológicos gerais (função tiróideia, ACTH, cortisol sérico e lactato) e de dados bioquímicos específicos do metabolismo lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos e ácidos gordos livres) (ver todos os parâmetros analíticos específicos no *apêndice A*).

Nos casos de doença sintomática e/ou suspeita de malignidade, foi proposto aos doentes a realização de TC para avaliação da natureza da massa lipomatosa e do grau de infiltração desta para estruturas adjacentes.

### ***3.1.3. Aspectos éticos***

Foi obtido o termo de consentimento informado (de acordo com o *apêndice B*) em todos os doentes antes da realização do inquérito e exame físico.

## 3.2. RESULTADOS: CASOS CLÍNICOS

### 3.2.1. *Caso clínico 1*

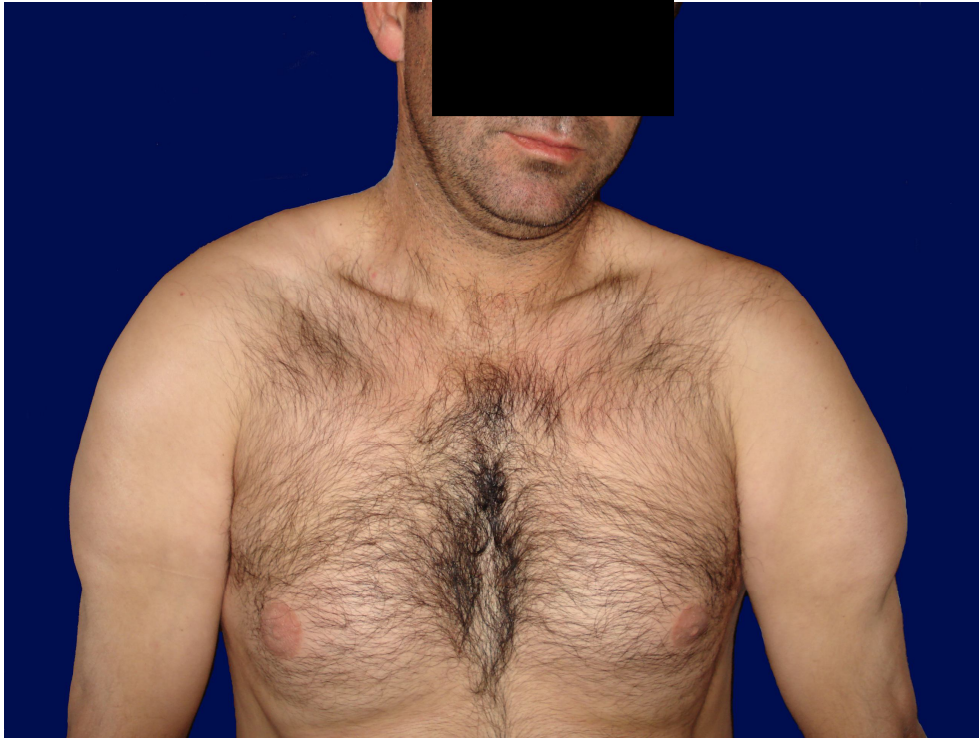
M. R. P., sexo masculino, 39 anos, caucasiano, recorreu à consulta de Cirurgia Geral do Hospital Pêro da Covilhã há cerca de 4 meses por aumento de volume da região cervical posterior, supra-clavicular, deltóide, mamária e região anterior da coxa esquerda com cerca de 4 anos de evolução. Estas massas foram aparecendo progressivamente, a primeira na região deltóide e a última na região cervical posterior, com um intervalo de cerca de 3 anos entre elas. Não produzem dor, dispneia, disfagia ou qualquer outro sintoma. Sofreram um crescimento progressivo e intermitente, com uma fase inicial de crescimento rápido durante os primeiros 3 anos e um crescimento lento no último ano. O doente refere também um aumento de peso de cerca de 5 kg desde o início do quadro.

O doente tem antecedentes de hábitos tabágicos antigos de cerca de 2,25 UMA (já não fuma há 20 anos) e de alcoolismo crónico de, aproximadamente, 18 anos de evolução. Bebe diariamente cerca de 240 gr de álcool, sobretudo vinho tinto (cerca de 180 gr). Deixou de beber há 4 meses e apesar de não notar diminuição no tamanho das massas, refere não ter notado aumento adicional de tamanho ou volume.

O doente nega outras co-morbilidades e quaisquer antecedentes familiares.

Ao exame objectivo o doente apresenta um aspecto pseudo-atlético muito característico, com massas lipomatosas localizadas na região cervical lateral, região bicipital e deltóide dos membros superiores, região peitoral, e região proximal anterior da coxa esquerda. À palpação, os lipomas têm superfície lisa, consistência mole, bordos irregulares, limites mal definidos e são adjacentes aos planos profundos, móveis e indolores.

*Figura 3 – Fotografia do doente 1: note-se o aspecto pseudo-atlético devido à presença de massas lipomatosas na região supra-clavicular, deltóide, bicipital e região mamária.*



### **3.2.2. Caso clínico 2**

J. M. J., sexo masculino, 57 anos, caucasiano, natural de Belmonte, refere presença de tumorações indolores na região deltóide direita, na zona lateral do hemitórax esquerdo e na região infra-escapular esquerda, que tiveram um aumento de tamanho progressivo e intermitente (com uma fase inicial de crescimento rápido seguida de anos de crescimento lento). Refere início do quadro há cerca de 12 anos com o aparecimento do lipoma da região deltóide direita. O lipoma infra-escapular direito apareceu cerca de 6 meses antes de ter procurado ajuda médica. Nega eventos precipitantes que possam ter despoletado o aparecimento ou o crescimento dos lipomas e nega qualquer tipo de sinais ou sintomas associados.

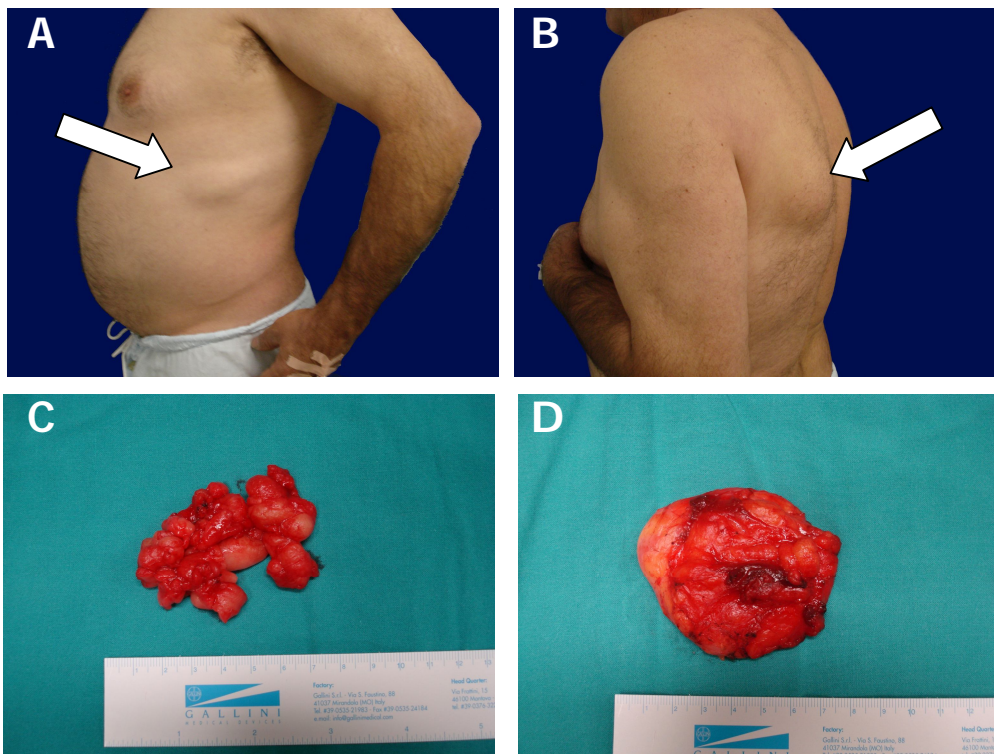
O doente tem antecedentes de hipercolesterolemia e de insulino-resistência. É fumador antigo de cerca de 30 UMA (já não fuma há cerca de 3 anos) e tem hábitos alcoólicos crônicos, de cerca de 60 gr por dia, com 38 anos de duração. O doente refere ter deixado de beber há 2 anos.

Nega antecedentes familiares.

Ao exame físico, o doente apresenta três lipomas (um na região deltóide direita, um na zona lateral do hemitórax esquerdo e um na região infra-escapular esquerda), com diâmetro de cerca de 5 a 8 cm, superfície lisa, consistência elástica, bordos regulares, limites bem definidos, limitados ao plano subcutâneo, móveis e indolores à palpação.

O doente realizou a excisão cirúrgica dos três lipomas em regime ambulatorio no Hospital de Dia do Hospital Pêro da Covilhã. Na figura 4 mostram-se as lesões lipomatosas antes e após a excisão cirúrgica das mesmas.

*Figura 4 – Fotografias do doente 2: A- Lipoma do hemitórax esquerdo; B- Lipoma infra-escapular esquerdo; C- Aspecto cirúrgico do lipoma do hemitórax esquerdo após excisão; D- Aspecto cirúrgico do lipoma infra-escapular esquerdo após excisão.*



### **3.2.3. Caso clínico 3**

A. M. S. T., sexo masculino, 51 anos, caucasiano, recorre à consulta externa de Cirurgia Geral do Hospital Pêro da Covilhã por lipomatose generalizada. A principal queixa do doente, para além da deformação estética, é a limitação das suas actividades diárias pelos lipomas localizados junto às zonas articulares, limitando os movimentos principalmente dos membros superiores.

O doente refere aparecimento dos lipomas desde os seus 16-17 anos (há cerca de 25 anos). Desde então assistiu-se a um crescimento progressivo e a um aumento significativo do número de lipomas. Actualmente o doente apresenta cerca de 17 lipomas palpáveis e bem delimitados e inúmeros micro-lipomas que, embora palpáveis, são difíceis de contabilizar devido às suas pequenas dimensões e aos seus bordos e limites mal definidos.

O doente nega a existência de qualquer tipo de factores precipitantes para o aparecimento dos lipomas bem como a existência de outros sinais e sintomas associados que não a limitação da mobilidade do membro superior esquerdo.

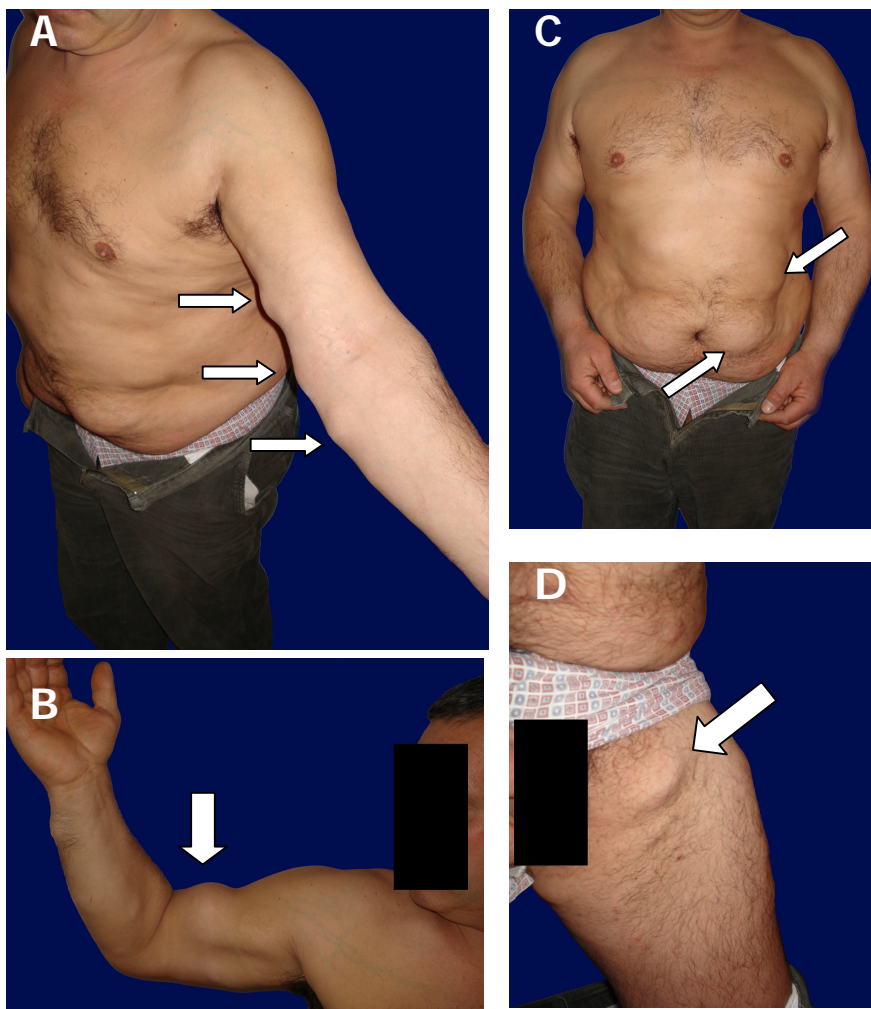
Refere possuir hiperlipidémia mista, hiperuricémia e hipertensão arterial, actualmente medicadas. Possui marcados hábitos tabágicos antigos, de cerca de 36 UMA (não fuma há cerca de 28 anos), e história de alcoolismo crónico. Refere consumo alcoólico diário de cerca de 50 gr de álcool por dia durante cerca de 31 anos (principalmente vinho tinto) e de cerca de 20 gr por dia nos últimos dois anos, altura em que teve uma crise de gota aguda.

O doente refere também já ter sido sujeito a excisão cirúrgica de alguns lipomas, há cerca de 22 anos, sem recidiva local.

Ao exame físico, o doente apresenta inúmeros lipomas dispersos pelos membros superiores, afectando principalmente os antebraços, a região dorsal inferior, a região

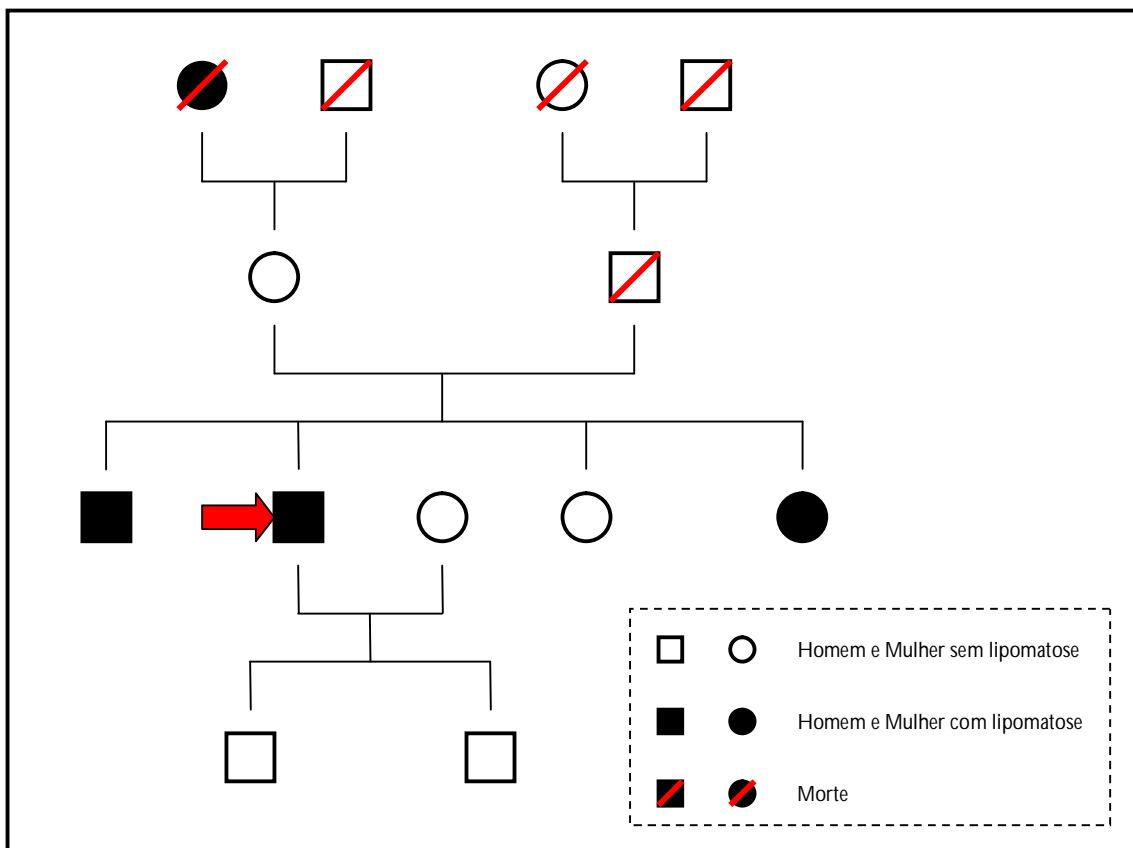
abdominal e região das coxas. O tamanho dos lipomas varia desde poucos milímetros a 6-7 cm e, à palpação, possuem uma superfície frequentemente nodular, de consistência elástica, bordos regulares, limites bem definidos (excepto os micro-lipomas), são móveis, indolores e estão maioritariamente limitados ao plano subcutâneo, embora alguns se encontrem adjacentes a planos mais profundos com bordos e limites mal definidos (*Figura 5-B*).

*Figura 5 – Fotografias do doente 3: A- Múltiplos lipomas dispersos pelo membro superior esquerdo, envolvendo o antebraço; B- Lipoma na região bicipital e aparentemente intra-muscular à palpação; C- Múltiplos lipomas provocando deformação da parede abdominal; D- Lipomas na região proximal e interna da coxa esquerda.*



Quando questionado acerca da sua história familiar, o doente referiu história sugestiva de lipomatose na sua avó materna, já falecida. Nega a presença de lipomatose ou qualquer outra doença nos seus dois filhos, mas refere que o irmão mais velho, actualmente com 53 anos, apresenta alguns lipomas na região do pescoço. Procurou-se recolher a história do irmão do doente que aparentemente possui LSM tipo I (Doença de Madelung), mas este recusou-se a colaborar. Com base na história fornecida pelo doente, construiu-se a árvore genealógica desta família para determinação do modo de transmissão da doença.

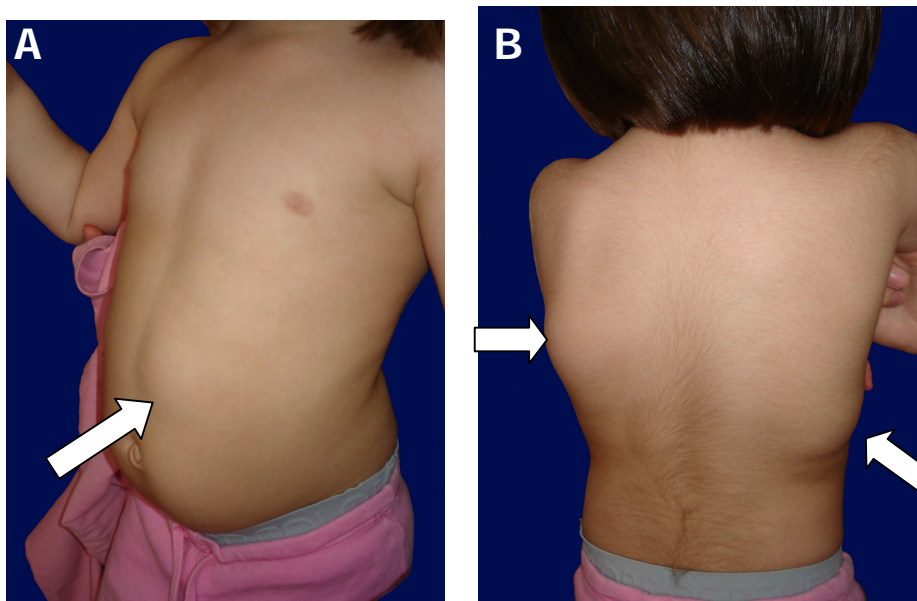
Figura 6 – Árvore genealógica da família do doente 3.



### 3.2.4. Caso clínico 4

J. P. O., sexo feminino, 3 anos de idade, caucasiana, natural de Castelo Branco, recorreu a ajuda médica pelo aparecimento de uma massa lipomatosa com cerca de 3 cm de diâmetro na região abdominal. A doente tinha na altura 22 meses de idade. Desde então, o lipoma apresentou um crescimento progressivo (inicialmente rápido e agora lento) e foi acompanhado do aparecimento de mais dois lipomas, um na região infra-escapular esquerda e outro na região posteroinferior do hemitórax direito, com poucos meses de intervalo entre eles.

*Figura 7 – Fotografias do doente 4: A- Lipoma da parede abdominal, localizado na região paramediana esquerda e supra-umbilical; B- Lipomas da região dorsal, com dimensões acentuadas, superfície lisa, consistência mole e de contornos mal definidos.*



Os lipomas surgiram na ausência de qualquer factor precipitante e são completamente assintomáticos. A doente é saudável e não possui antecedentes relevantes.

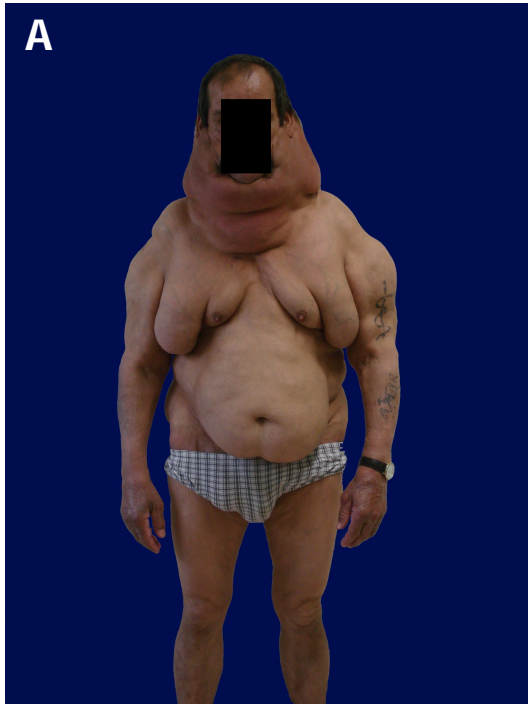
À palpação, os lipomas têm uma textura lisa, consistência mole, bordos irregulares, limites mal definidos e são móveis, indolores e limitados ao plano subcutâneo.

Relativamente a antecedentes familiares, o pai da doente acha ter tido um lipoma abdominal por volta dos 6 anos de idade que foi seguido no IPO e que acabou por regredir. Sem outros antecedentes familiares relevantes.

### **3.2.5. Caso clínico 5**

F. S., sexo masculino, 49 anos, natural da Covilhã, trabalhador na construção civil, apresenta uma grande tumoração à volta do pescoço (englobando a região cervical posterior, lateral e anterior), conferindo-lhe um aspecto exuberante em “colar de cavalo” (*Figura 8-A*). O doente refere o aparecimento das massas lipomatosas há cerca de 16-17 anos atrás, quando tinha cerca de 32-33 anos. Inicialmente, o doente refere o aparecimento de duas pequenas massas retro-auriculares, com cerca de 2-3 cm de diâmetro, que cresceram progressivamente durante alguns meses. Posteriormente, a região cervical posterior começou a mostrar um crescimento idêntico e toda a região do pescoço acabou por aumentar progressivamente de tamanho. Após cerca de 1 a 2 anos, o doente refere primeiro o aparecimento de “pregas” subaxilares bilaterais e alguns meses depois o crescimento de várias massas lipomatosas dispersas por toda a região torácica anterior e posterior. Após este período em que decorreu o aparecimento e se deu um crescimento rápido de todas as massas lipomatosas, o doente refere um crescimento lento e progressivo de todas as massas lipomatosas ao longo dos anos, apresentando-se sem grandes alterações e com o aspecto actual desde há mais de 10 anos. Há cerca de 3 anos, após ter sido sujeito a uma hernioplastia inguinal por hérnia inguinal bilateral, surgiu-lhe uma massa lipomatosa na região crural, que tem apresentado um crescimento lento e progressivo, tendo

Figura 8 – Fotografias do doente 5: A- Doença de Madelung (vista anterior); B- Doença de Madelung (vista lateral esquerda); C- Doença de Madelung (vista posterior).



já aumentado cerca de 6-8 cm, e que constitui actualmente a principal queixa do doente.

Nega qualquer tipo de relação entre o aparecimento das massas lipomatosas e possíveis eventos precipitantes, mas tem antecedentes de um acidente de viação

de motociclo e de um acidente de trabalho mesmo antes do aparecimento das massas lipomatosas, há cerca de 17 anos.

Relativamente a sinais e sintomas associados, o doente refere um aumento de peso de cerca de 20 kg desde o aparecimento das massas lipomatosas e, mais recentemente, nos últimos meses, tem sentido uma grande astenia, dispneia, sudorese, parestesias em ambas as mãos e uma lombalgia de ritmo tipicamente mecânico.

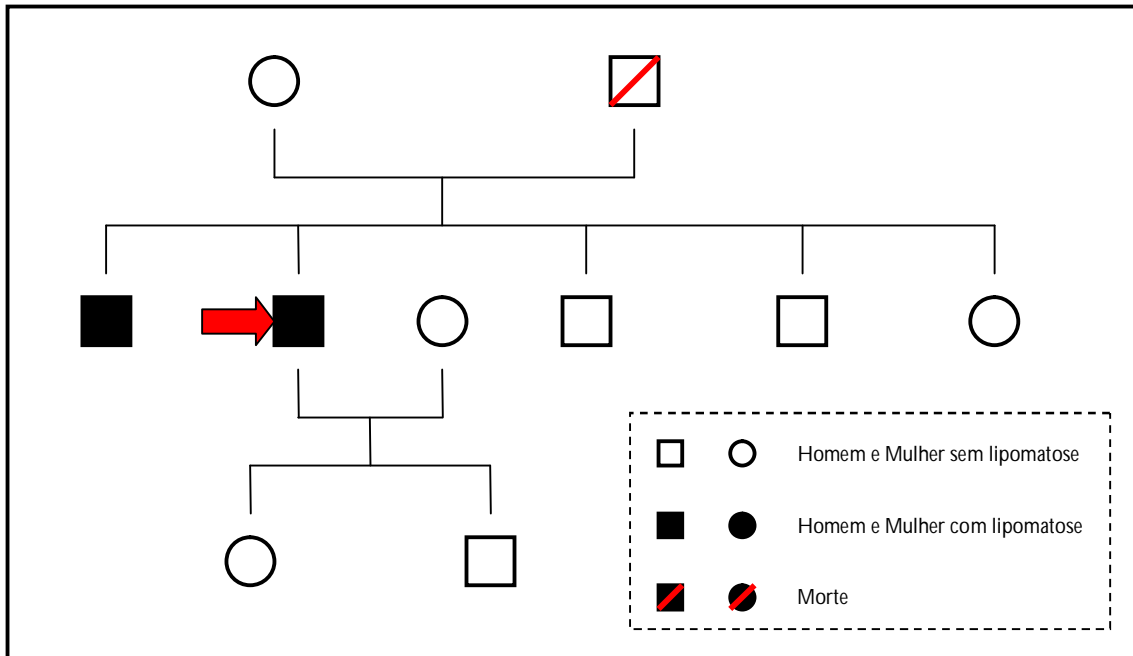
O doente tem antecedentes de hipercolesterolemia, recentemente diagnosticada (há cerca um mês antes da entrevista) e cuja terapêutica recomendada foi apenas dieta alimentar. É fumador antigo de cerca de 10,5 UMA (já não fuma há cerca de 26 anos) e tem hábitos alcoólicos crónicos, de cerca de 160 gr de álcool por dia, com 33 anos de duração, sobretudo de vinho tinto (cerca 120 gr).

A história familiar deste doente é positiva para a lipomatose. Como pode ser constatado através da árvore genealógica da família deste doente (*Figura 9*), o irmão mais velho do doente também apresenta sinais de LSM. Segundo o doente, o seu irmão apresenta, desde há cerca de 1 a 2 anos, uns nódulos retro-auriculares idênticos aos que apresentava no início da sua doença e que agora começam a crescer e a generalizarem-se para o resto da região do pescoço.

Ao exame físico o doente apresenta o aspecto documentado na *Figura 8*, com uma obesidade tipicamente truncal e extremidades finas. Apresenta massas lipomatosas de grandes dimensões, com consistência mole, mal definidas, indolores e adjacentes a planos profundos. As massas estão localizadas principalmente na região do pescoço, ombros e região torácica superior (*Figura 8A*). No dorso apresentam uma distribuição generalizada, não havendo, aparentemente, nenhuma área que seja poupada (*Figura 8C*). O escalpe, a face e as extremidades estão poupadas (*Figura 8 A, B e C*).

O doente refere ter realizado uma ecografia às massas lipomatosas. O seu resultado era consistente com um conteúdo adiposo. Nega a realização de TC ou RM.

Figura 9 – Árvore genealógica da família do doente 5.



### 3.2.6. Caso clínico 6

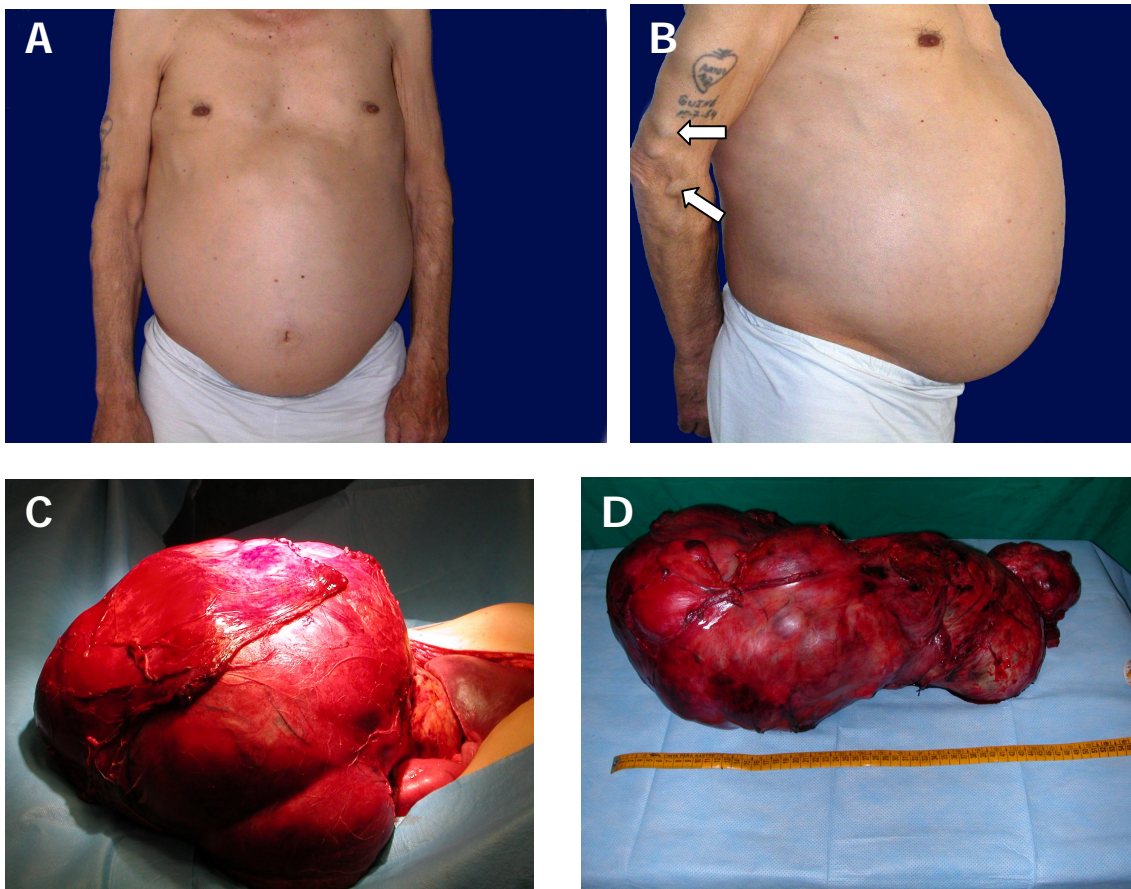
Doente do sexo masculino, 63 anos de idade, recorreu a ajuda médica por apresentar um aumento exuberante do volume abdominal com 6 meses de evolução (*Figura 10A e 10B*), astenia e enfiamento pós-prandial.

Ao exame físico geral, o doente apresentava pequenos lipomas dispersos por ambos os membros superiores, de consistência mole, superfície lisa, bordos e limites bem definidos, móveis, indolores e não adjacentes a planos profundos (*Figura 10A e 10B*). A palpação abdominal era de difícil avaliação por aparente rigidez à palpação de toda a cavidade abdominal.

A TC abdominal demonstrou uma massa retroperitoneal com 60 cm de maior diâmetro e cerca de 13 kg, de aparência muito heterogénea, com zonas quísticas e

calcificações. Foi realizada biopsia para diagnóstico definitivo da massa, que revelou tratar-se de um lipossarcoma.

*Figura 10 – Lipossarcoma: A e B – antes da excisão cirúrgica. Note-se o abdômen globoso e tenso e a co-existência de múltiplos lipomas de pequenas dimensões nos braços e antebraços do doente; C e D – após a excisão cirúrgica. O tumor media cerca de 52cm no seu maior eixo.*



O tumor foi ressecado com sucesso (*Figura 10C e 10D*) e apesar de o doente ter apresentado um excelente pós-operatório imediato até ao 9º dia, veio a falecer por ruptura de má formação arterio-venosa temporo-parietal (já diagnosticada anteriormente), que originou hemorragia cerebral extensa.

O resultado do estudo anátomo patológico do tumor demonstrou um lipossarcoma mixóide com desdiferenciação e metaplasia óssea.

### 3.2.7. Parâmetros antropométricos

Tabela 2 – Parâmetros antropométricos desta série de doentes

Parâmetros antropométricos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Peso (kg)	72	80	105	17	83
Altura (m)	1,67	1,72	1,74	0,97	1,58
IMC	25,82	27,04	34,68	18,07	33,35

### 3.2.8. Parâmetros laboratoriais

Embora inicialmente constituíssem um dos objectivos deste estudo, não foram determinados os parâmetros laboratoriais especificados no protocolo disponível no *apêndice A* pelos seguintes motivos:

- ◆ Incapacidade do laboratório do Hospital Pêro da Covilhã para realizar a análise de alguns parâmetros bioquímicos específicos do metabolismo lipídico, nomeadamente a concentração sérica de ácidos gordos livres;
- ◆ Recusa, de dois doentes, em realizar punção venosa para a obtenção da amostra sanguínea;

## **RESULTADOS: CASOS CLÍNICOS**

Deste modo, como os dados que seriam obtidos na realização de análises sanguíneas seriam relativos apenas a metade da série de doentes estudada e como nem todos os parâmetros necessários para a discussão dos casos podiam ser determinados, considerou-se não ser pertinente sujeitar os doentes a este exame, já que a sua execução não permitiria a obtenção de dados conclusivos.

# Capítulo 4

*4.1. Discussão*

*4.2. Conclusão*

## 4.1. DISCUSSÃO

Apresenta-se uma série de 7 doentes que cumprem os critérios de selecção para a amostra deste estudo mas apenas cinco deram o consentimento informado para o integrarem.

Os dados clínicos e epidemiológicos obtidos a partir desta série de 5 doentes confirmam vários dos aspectos típicos da LSM descritos na literatura.

A idade média dos pacientes vivos é de 39,8 anos (intervalo 3 – 57 anos) enquanto que a idade média de início da LSM foi aparentemente, de 24,2 anos (intervalo 2 – 45 anos). Estes resultados confirmam a idade de início da LSM documentada em estudos anteriores, com uma maior incidência entre a terceira e a quinta décadas de vida.

Constata-se, nesta série de doentes, que a LSM é mais prevalente no sexo masculino do que no feminino (sendo 5 dos 6 doentes do sexo masculino) e que a LSM prevalece em determinadas áreas anatómicas. As localizações mais frequentes das massas lipomatosas foram a região escapular, a região deltóide, os antebraços, o abdómen e a região das coxas. O doente 5 apresenta a localização mais característica, que é a região sub-mentoniana e a região cervical posterior, criando o chamado “colar de cavalo”. Esta localização também foi encontrada em dois outros doentes que não aceitaram fazer parte deste estudo. Todas estas localizações, com excepção dos antebraços (geralmente poupados), confirmam as regiões que, segundo a literatura, se encontram mais frequentemente afectadas na LSM (Enzi, G. *et al.*, 2002; Nemi, S. & Maxit, M., 2003; Mayor, M. *et al.* 2006).

Com base nestas diferenças no padrão de distribuição dos lipomas, pode-se determinar clinicamente o fenótipo dos doentes, classificando-os como tendo LSM tipo I (ou Doença de Madelung) quando os lipomas se localizam à volta do pescoço, ombros, região supra-clavicular e deltóide, conferindo um aspecto em “colar de cavalo”; ou como

tendo LSM tipo II (Doença de Launois-Bensaude) na presença de lipomatose da região proximal dos membros superiores, tórax, coxas e, ocasionalmente, abdómen, conferindo aos doentes uma “aparência pseudo-atlética”.

Nesta série de doentes, o doente 1 possuía o fenótipo da LSM tipo II, devido à sua aparência pseudo-atlética. O doente 2, por outro lado, não apresentava nenhum padrão de distribuição característico. O envolvimento preferencial dos antebraços no doente 3, e o facto de as regiões do pescoço e ombros se encontrarem poupadas, sugerem a presença de LMF e não de LSM. Do mesmo modo, no doente 6 também se denotam pequenos lipomas, discretos, bem definidos (sugerindo serem encapsulados) e localizados quase exclusivamente nos antebraços, o que parece sugerir que para além do lipossarcoma, este doente também possui LMF. O doente 5 apresentava uma aparência exuberante e muito característica de Doença de Madelung (LSM tipo I), à custa da presença de grandes massas lipomatosas sobretudo à volta do pescoço, ombros, parte proximal dos membros superiores e região torácica superior.

O achado de lipomas encapsulados (*Figura 4-D*) e não encapsulados (*Figura 4-C*) após a excisão cirúrgica dos lipomas do doente 2, pode sugerir a presença de lipomatose assimétrica (onde podem coexistir lipomas encapsulados e não encapsulados) e não de LSM (geralmente com lipomas não encapsulados).

Nesta série de doentes observou-se uma grande variabilidade no índice de massa corporal (IMC). A clássica constatação de que os doentes com LSM tipo II possuem tipicamente um IMC elevado não é verificada nestes doentes. Repare-se no doente 1 (com LSM tipo II) que possui um IMC de 25,87, pouco acima daquilo que é considerado a normalidade (entre 19 e 25). Os doentes com IMC elevado são o doente 3 (com LMF) e o doente 5 (com LSM tipo I), que apresentam respectivamente, um IMC de 34,68 e de 33,35. Ambos apresentam uma obesidade truncal e de extremidades finas que, de acordo com a literatura, é o tipo constitucional mais frequente nestes doentes.

A grande variabilidade morfológica dos doentes estudados nesta série não é mais do que o reflexo do amplo espectro clínico da LSM. Aqui conseguiram-se reunir casos esporádicos, casos familiares e casos “atípicos”.

Como já foi referido acima, a localização preferencial dos lipomas nos antebraços e o facto de as regiões do pescoço e ombros se encontrarem poupadas, sugere a presença de LMF no doente 3.

Não obstante, as próprias características dos lipomas ao exame físico também suportam o diagnóstico de LMF pois são encapsulados, de dimensões menores, mais discretos e melhores delimitados que na LSM, sendo frequentemente de grandes dimensões e com um padrão de distribuição mais difuso (Toy, Brian R., 2003; Abbasi, N. R. *et al.*, 2007).

A história familiar deste doente 3 é positiva para LSM (como se pode ver na árvore genealógica representada na *Figura 6*), presente na sua avó materna (já falecida) e em dois dos seus três irmãos. Este alto grau de penetrância da LMF verificada entre irmãos, parece ser indicativa de um modo de transmissão autossómica dominante nesta família, embora a ausência de gerações consecutivas afectadas aponte, pelo contrário, para um modo de transmissão autossómica recessivo. Seria necessária a colaboração de toda a família para a construção de uma árvore genealógica mais completa e fiel da história clínica para a documentação do modo de transmissão da LMF nesta família.

Como o paciente tem uma hiperlipidémia mista (embora não saiba especificar se os seus familiares apresentam o mesmo problema de saúde), seria interessante estudar nesta família a possibilidade de haver uma associação entre a LMF e uma hiperlipidémia familiar combinada, proposta por Rubinstein, A. *et al.* (Citado por Wilson, D. & Boland, J., 1994 e por Abbasi, N. R. *et al.*, 2007) e ainda objecto de alguma controvérsia.

Apesar da doente 4 apresentar múltiplos lipomas com bordos e limites mal definidos, sugestivos de LSM, a idade da doente, a idade de início dos lipomas e a ausência de qualquer factor precipitante ou antecedentes médicos que pudessem precipitar o aparecimento das massas lipomatosas, são sugestivos da presença de lipoblastomatose.

Segundo a literatura, os lipoblastomas e a lipoblastomatose são duas apresentações clínicas diferentes do mesmo tumor dos tecidos moles, com origem no tecido adiposo branco fetal e de ocorrência muito rara. São encontrados quase exclusivamente em crianças (segundo Sringel, G. *et al.*, 1982, nunca foram documentados casos em crianças com idade superior a 8 anos) na maior parte dos casos em crianças com idade inferior a 3 anos (Bourelle, S. *et al.*, 2006). Isto parece confirmar-se pela idade de início do aparecimento das massas lipomatosas no doente 4, que foi cerca de 2 anos e meio.

Segundo Jung, S. M. *et al.* (2005), na lipoblastomatose as massas são indolores e localizam-se frequentemente nas extremidades, podendo também ocorrer no pescoço, mediastino, retroperitoneu e abdómen. Na doente 4, apesar das extremidades se encontrarem poupadas, a localização de um dos lipomas no abdómen pode constituir um sinal de lipoblastomatose enquanto que a localização no dorso poderá ser indicativa da presença de LSM. No seguimento deste raciocínio, Moholkar, S. *et al.* (2006) refere que na infância a identificação de um tumor composto maioritariamente por gordura deve sugerir em primeiro lugar o diagnóstico de um lipoblastoma ou de lipoblastomatose. A realização de uma ecografia (devido à idade jovem da doente) seria de considerar para a avaliação inicial do conteúdo das massas nesta doente.

Tal como confirmado nesta doente 4, em que no prazo de apenas alguns meses surgiram e aumentaram as massas lipomatosas, estes tumores são caracterizados por: um crescimento rápido, por terem capacidade de evoluir para lipomas maduros e por um elevado potencial de invasão local, que determinam as elevadas taxas de recidiva que se observam principalmente nos primeiros dois anos após excisão cirúrgica. Daí Jung, S. M. *et*

*al.* (2005) recomendar um período de *follow-up* durante pelo menos 3 anos nestes doentes. Apesar disso, não há risco de transformação maligna e, como tal, o prognóstico é excelente. Neste sentido, a designação de “blastoma”, usualmente reservada para tumores malignos, torna a designação de lipoblastomatose um pouco confusa já que esta doença tem uma natureza benigna. Daí algumas revisões da literatura defenderem que os lipoblastomas são melhor descritos como “lipomas infantis” pois, segundo eles, este termo reflecte melhor as características destas massas, nomeadamente a sua ocorrência em idades precoces, a sua habilidade para evoluir para um lipoma maduro, a sua composição celular maioritariamente por adipócitos maduros e a sua natureza benigna (Sringel, G. *et al.*, 1982). Fazer um esforço no sentido de mudar o nome dos lipoblastomas para lipomas infantis permitirá não só uma melhor caracterização destas massas como também facilitar o seu tratamento.

Acontece que geralmente o diagnóstico de lipoblastoma ou de lipoblastomatose não é tido em consideração pré-operatoriamente, pois é um diagnóstico histológico e exige a realização de biópsia, exame invasivo a ponderar numa criança jovem (Leonhardt, J. *et al.*, 2004). Como clinicamente são indistinguíveis das massas lipomatosas da LSM, é comum (dentro da raridade da situação) verem-se crianças com o diagnóstico de LSM. Mais uma vez, a adopção da designação lipomatose infantil permitirá uma melhor caracterização da composição e natureza destas massas. Mesmo assim, o próprio diagnóstico histológico é muitas vezes difícil pela sua similaridade com os lipossarcomas mixóides (Miller, G. G. *et al.*, 1998; Bourelle, S. *et al.*, 2006). Apesar de os lipossarcomas serem extremamente raros em idades tão jovens, não se pode excluir a hipótese com base apenas na idade do doente. No caso do diagnóstico histológico deixar algumas dúvidas, a realização de análises citogenéticas destes tumores, nomeadamente o estudo do seu cariótipo, pode ajudar a diferenciar estas duas entidades (Miller, G. G. *et al.*, 1998; Dilley, A. V. *et al.*, 2001; Bourelle, S. *et al.*, 2006). O uso da ecografia e da RM também pode revelar características estruturais e padrões de crescimento local que são específicos destes tumores. No caso clínico em

questão, dado o uso de métodos invasivos ter sido posto de parte pelos representantes legais do doente 4, o uso da ecografia parece ser a abordagem mais adequada quer para a caracterização quer para o controlo e *follow-up* das massas, embora um estudo mais invasivo seria de ter em consideração para avaliar a extensão e infiltração das massas lipomatosas para estruturas adjacentes.

O doente 5 é o típico doente com LSM tipo I. Apresenta uma grande massa lipomatosa à volta do pescoço, com aproximadamente 16-17 anos de evolução lenta e insidiosa, englobando a região cervical posterior, lateral e anterior, que lhe confere o aspecto característico em “colar de cavalo” documentado na literatura. São muito poucos os casos documentados em que os doentes apresentam uma aparência física tão evidente e exuberante como este doente. Para além da grande massa lipomatosa à volta do pescoço, o doente também apresenta, bilateralmente, grandes massas lipomatosas na região dos ombros e região subaxilar que fazem grande protusão para o exterior da superfície corporal, bem como várias massas lipomatosas dispersas por toda a região torácica anterior e posterior, causando grande deformação estética que mantém, mais ou menos com o aspecto físico actual, desde há mais de 10 anos.

Neste caso, apesar do factor precipitante do aparecimento das massas lipomatosas pareça ser o acentuado consumo alcoólico do doente (cerca de 160 gr de álcool por dia) há mais de 30 anos, é importante salientar que o irmão mais velho do doente também possui sinais de lipomatose compatíveis com o fenótipo I da LSM, sugerindo a existência de uma forma familiar da doença com um padrão de transmissão autossómico recessivo (ver *Figura 9*). Deste modo, a hipótese de que o doente possuía uma predisposição genética para a LSM não pode ser excluída. A realização de biópsia para um estudo citogenético das massas lipomatosas pode ser importante na avaliação da possibilidade de existir uma disfunção mitocondrial na patogénese dos lipomas deste doente.

Apesar do aspecto físico ser de tal modo característico que quase pode ser considerado patognomónico da Doença de Madelung, um aumento de peso tão acentuado (cerca de 20 kg) e associado ao aumento de tecido adiposo em áreas localizadas do corpo também pode ser sugestivo de lipodistrofia.

A lipodistrofia é caracterizada pela alteração na gordura de certas regiões do corpo causando a acumulação ou perda de tecido adiposo em áreas localizadas. O acúmulo de tecido adiposo à volta do pescoço e na região superior do dorso (como o observado neste doente) pode, por isso, ser devido a uma lipodistrofia. No doente em questão, a história de alcoolismo associada à presença de lipomatose é altamente sugestiva de LSM. A lipodistrofia geralmente não está associada a história de hábitos alcoólicos severos e, nos últimos anos, tem sido observada quase exclusivamente em indivíduos medicados com anti-retrovirais, que não é o caso deste doente.

O doente 6 confirma vários aspectos morfológicos, clínicos e epidemiológicos dos lipossarcomas. Segundo a literatura, os lipossarcomas surgem tipicamente na quarta década de vida e têm um crescimento lento, tornando-se sintomáticos apenas quando atingem grandes dimensões. Embora não se consiga determinar com exactidão a data do início do desenvolvimento do lipossarcoma, pode-se anuir que um tumor com as dimensões do tumor deste doente deve ter cerca de duas décadas de evolução, o que confirmaria a idade de início típica destes tumores. Do mesmo modo, confirma-se o crescimento lento e o início da sintomatologia apenas quando o tumor atinge dimensões consideráveis. O enfartamento pós-prandial que este doente sentia deve-se certamente ao efeito de massa que o tumor exercia sobre o estômago.

Este caso também confirma que a localização dos lipossarcomas é preferencialmente retroperitoneal.

Segundo Bancroft, L. W. *et al.* (2006), a maioria dos tumores que são encontrados no retroperitoneu correspondem a lipossarcomas bem diferenciados. Neste caso, o resultado da anatomia-patológica revelou um lipossarcoma mixóide e com presença de metaplasia óssea. Segundo a literatura, a forma mixóide é relativamente pouco frequente e a presença de metaplasia óssea é extremamente rara nos lipossarcomas. A presença de elementos ósseos e cartilagíneos é mais característico dos lipomas condróides que dos lipossarcomas. Deste modo, e embora a degeneração maligna dos lipomas a lipossarcomas seja extremamente rara (segundo Nemi, S. & Maxit, M., 2003, há apenas um caso de degeneração maligna de um lipoma a um lipossarcoma mixóide até hoje descrito), a hipótese de transformação maligna de um lipoma infiltrante do retroperitoneu a lipossarcoma mixóide é uma complicação da lipomatose a ter em consideração neste caso. Repare-se na presença de pequenos lipomas, discretos, bem definidos e localizados quase exclusivamente nos antebraços deste doente (*Figura 8*) que parecem sugerir a presença de LMF. Pode ter ocorrido extensão e infiltração lipomatosa para o retroperitoneu e, com o crescimento lento e progressivo do tumor, ter ocorrido desdiferenciação do conteúdo lipomatoso e, conseqüentemente, transformação maligna para um lipossarcoma.

A clássica associação entre a LSM e o alcoolismo crónico, documentada pela maioria dos estudos como estando presente em mais de 90% dos doentes com LSM, também é confirmada nesta série de doentes pois a maioria admitiu a ingestão crónica de elevadas quantidades de álcool.

Em média, o consumo diário de álcool destes doentes na altura do aparecimento dos lipomas era de cerca de 127,5 gr (intervalo 50-240gr) e sobretudo na forma de vinho tinto. De acordo com Schoffer, K. & Grant, I. (2006), que refere que em doentes com hábitos alcoólicos a LSM aparece em indivíduos com consumos superiores a 80 gr de álcool por dia, o doente 1 e o doente 5 apresentavam um consumo alcoólico diário de cerca

de, respectivamente, 240 e 160 gr por dia. Com uma história de alcoolismo tão evidente, o aumento de massas lipomatosas é quase, se não sempre, invariavelmente devido aos efeitos do álcool sobre o tecido adiposo normal, pelo que a história clínica e o exame objectivo são suficientes para o estabelecimento do diagnóstico de LSM, não havendo necessidade de se proceder a exames adicionais nestes casos. Embora apresentando um consumo alcoólico mais moderado, de cerca de 60gr de álcool por dia, a história de alcoolismo crónico com evolução de 38 anos também pode ser a explicação para o aparecimento da LSM no doente 2. O doente 4 nunca consumiu álcool pelo que o aparecimento dos lipomas neste doente não está relacionado com os efeitos do álcool sobre o tecido adiposo. Por isso, parece relevante proceder-se à análise histo-citogenética dos lipomas, para avaliar a possibilidade de existir uma disfunção mitocondrial na patogénese dos lipomas deste doente.

Como a abstinência alcoólica é, até à presente data, das poucas medidas terapêuticas não cirúrgicas pelo menos parcialmente efectiva na LSM, foi recomendada a abstinência alcoólica pela altura do diagnóstico.

À data da entrevista, a maioria dos doentes declararam diminuição do seu consumo alcoólico diário desde a altura do diagnóstico da LSM: dois alegaram abstinência alcoólica total (um há 4 meses e outro há cerca de 2 anos) e um referiu consumir diariamente apenas cerca de 20gr de álcool desde os 2 últimos anos, exclusivamente bebidas fermentadas. O doente 5 não referiu qualquer mudança significativa nos seus hábitos alcoólicos, afirmando beber mais ou menos a mesma quantidade de álcool desde que começou a beber.

Embora nenhum dos doentes com hábitos alcoólicos tenha relatado algum grau de regressão das massas lipomatosas, todos os doentes que diminuíram os seus hábitos alcoólicos, com excepção do doente 3, referiram que as massas lipomatosas pararam de aumentar de volume. A razão pela qual o doente 3 não mostrou diminuição na proliferação e crescimento das massas lipomatosas é porque, neste caso, o álcool parece ter um efeito mais indirecto/precipitante do que directo na formação dos lipomas (comparativamente

aos outros casos), já que neste doente tudo indica que ele possui uma LMF e que, portanto, um defeito genético com transmissão familiar está na origem dos lipomas. Esta série de doentes parece, portanto, confirmar a constatação em vários estudos anteriores de que a descontinuação alcoólica está associada à paragem do crescimento dos lipomas e que o aumento do consumo de álcool acelera o crescimento dos mesmos.

Embora o doente 3 possua hiperuricémia e, segundo a literatura, este seja talvez o marcador mais específico da lipomatose, o facto de este doente possuir história de alcoolismo crónico justifica a presença deste distúrbio, pelo que não pode ser totalmente atribuído à lipomatose.

Deve-se realçar também o facto de a maioria dos doentes desta série de casos não apresentar sinais ou sintomas derivados da doença. Este facto confirma que a maioria dos doentes são assintomáticos (Salam, G. A. *et al.*, 2002). O único doente sintomático desta série de casos é o doente 5, com um quadro caracterizado por astenia, dispneia, sudorese excessiva, parestesias em ambas as mãos e uma lombalgia mecânica.

A existência de dispneia é sugestiva de infiltração das massas lipomatosas para o mediastino, provocando compressão da via aérea. Dever-se-ia realizar TC ou RM neste doente, indicadas nos casos de doença sintomática, para avaliar a extensão da infiltração lipomatosa para as estruturas do pescoço e mediastino.

Tal como descrito na literatura, neste doente também se verificou que a presença de neuropatia periférica é responsável por grande número dos sintomas apresentados pelos doentes (Busetto, L. *et al.*, 2003; González-García, R. *et al.*, 2004). A presença de parestesias em ambas as mãos e de sudorese excessiva sugere a presença de neuropatia periférica com envolvimento somático e autonómico.

Embora não tenha sido realizado qualquer tipo de análises sanguíneas pelos motivos já anteriormente referidos, teria sido interessante verificar se nesta série de doentes

se iria encontrar alguma associação entre a LSM, dislipidémias, intolerância à glicose, diabetes mellitus, alterações da função hepática, anemia com ou sem macrocitose, hiperuricémia e hipotireoidismo, propostas por inúmeros autores na literatura internacional. A determinação da concentração sérica de ácidos gordos livres é uma análise bioquímica específica do metabolismo dos lípidos que se pretendia quantificar para avaliar a actividade corporal da lipólise. Como os ácidos gordos são produto directo da lipólise, a sua concentração plasmática é directamente proporcional à quantidade e à actividade lipolítica do tecido adiposo corporal. Conseguir-se-ia assim, verificar se neste grupo de doentes existe ou não um defeito aparente na lipólise, defendido por Enzi como uma das possíveis causas da LSM (Enzi, G. *et al.*, 1977).

Relativamente ao tratamento, praticaram-se diferentes modalidades nos diferentes doentes. Nos doentes 1 e 5, dado as grandes dimensões das massas lipomatosas e os seus limites na pele serem muito mal definidos, para além de se propor a abstinência alcoólica, optou-se por referenciar os doentes para a cirurgia plástica pois a lipoaspiração parece ser a melhor opção terapêutica nestes casos. No doente 5 também se propôs o doente para a realização de lipectomia da massa lipomatosa da região inguinal direita, bem delimitada e, portanto, passível de excisão convencional. Por outro lado, no doente 2, como possuía apenas um total de 3 lipomas com bordos regulares, limites bem definidos e em localizações não susceptíveis de causar grandes cicatrizes com consequente deformação estética, optou-se pela prática da lipectomia convencional em todos os lipomas e num só tempo cirúrgico. À data da entrevista, o doente já tinha excisado os lipomas há cerca de 4 meses e não apresentava qualquer sinal de recorrência. Por sua vez, o doente 3, dada a presença de um número tão elevado de lipomas e a indefinição dos limites de algumas das massas lipomatosas, foi proposta a abstinência alcoólica e a excisão dos lipomas maiores e com limites bem definidos que interferem com as actividades diárias do doente. À data da entrevista, embora o doente mostrasse grande vontade de realizar a excisão cirúrgica dos

lipomas, ainda não tinha sido sujeito à cirurgia. Da excisão cirúrgica realizada anteriormente, não se encontraram sinais de recidiva local. No doente 4, dada a idade jovem do doente, optou-se por se realizar um *follow-up* cuidado a intervalos regulares que está a ser levado a cabo pela Pediatria desta mesma instituição hospitalar. Com este acompanhamento, que deve ser clínico e imagiológico, vai-se controlando o conteúdo e evolução das massas lipomatosas e, à medida que a criança crescer, poder-se-á documentar se estas massas vão acabar por regredir ou então amadurecer e transformarem-se em lipomas maduros.

## 4.2. CONCLUSÃO

A escassa literatura existente sobre a LSM é dominada por revisões e estudos efectuados em homens entre os 20 e os 60 anos, de proveniência mediterrânica e com hábitos alcoólicos severos (em cerca de 90% dos casos). Contudo, nos últimos anos, tem-se assistido a um número crescente de casos em crianças, em homens e em mulheres entre a terceira e quinta décadas de vida sem qualquer evidência de hábitos alcoólicos, o que leva a crer que a LSM é uma doença primária e específica do tecido adiposo.

A LSM é devida à acumulação de múltiplos depósitos de tecido adiposo, usualmente de forma simétrica, predominantemente na cabeça, pescoço, ombros, região supra-clavicular, tronco, parede abdominal, região inguinal e porção proximal das extremidades, geralmente poupando a face e a parte distal das extremidades.

Ao contrário dos lipomas comuns, as massas lipomatosas da LSM são não encapsuladas e, conseqüentemente, com bordos e limites mal definidos, levando a que muitas vezes a sua ocorrência seja confundida com a obesidade simples e sub-diagnosticada.

Devido à aparência e localização variável das massas lipomatosas, a LSM tem sido dividida em 2 tipos: Tipo I ou Doença de Madelung (caracterizada pela deformidade em “colar de cavalo”); e Tipo II ou Doença de Launois-Bensaude (caracterizado pela típica “aparência pseudo-atlética”).

Apesar da LSM ter vindo a ser associada a algumas doenças, como a doença hepática, hiperlipidémia (colesterol HDL aumentado), hipertrigliceridémia, diabetes mellitus, hipotiroidismo e polineuropatia, a(s) sua(s) causa(s) ainda permanece(m) desconhecida(s).

A análise histológica dos lipomas da LSM mostra células lipomatosas em áreas anormais que são totalmente indistinguíveis das áreas onde se encontra o tecido adiposo normal (tecido adiposo branco). Contudo, a análise ultra-estrutural dessas massas lipomatosas demonstrou que as células adiposas da LSM são pequenas e multi-vacuoladas, conferindo-lhes uma aparência idêntica às células adiposas do tecido adiposo castanho, o que sugere que a LSM tem, possivelmente, origem no tecido adiposo castanho.

Corroborando esta hipótese, demonstrou-se que os precursores das células adiposas da LSM expressam a proteína UCP-1 que é expressa exclusivamente no tecido adiposo castanho através de um estímulo adrenérgico apropriado. Contudo, descobriu-se que a noradrenalina não induz a expressão de UCP-1 nas células adiposas da LSM embora estas possuam receptores beta adrenérgicos. Concordantemente, a adrenalina também não induz um aumento na lipólise destas células, o que sugere a existência de uma desregulação nos receptores beta adrenérgicos das células lipomatosas da LSM. Deste modo, julga-se que um defeito adrenérgico possa estar na origem da LSM.

A análise ultra-estrutural do tecido lipomatoso tem revelado alguns achados que sugerem que uma disfunção mitocondrial também pode estar envolvida na patogénese da LSM, nomeadamente a existência de mitocôndrias anormais com uma morfologia pleomórfica e com grandes inclusões citoplasmáticas electro-densas (o que sugere que um défice na fosforilação oxidativa é o mecanismo principal que leva directa e/ou indirectamente à formação dos lipomas) e o achado de anormalidades citogenéticas no mtADN (como a mutação tRNA<sup>lys</sup> A8334G, grandes deleções e outras mutações pontuais). Contudo, como alguns autores relataram alguns casos de indivíduos com LSM que não apresentavam nenhuma anormalidade mitocondrial, não se pode afirmar que a LSM está invariavelmente associada a disfunção mitocondrial ou a mutações mitocondriais.

Assim sendo, e à luz da literatura actual, a LSM sugere ser uma entidade etiologicamente heterogénea pois parecem haver múltiplos mecanismos que induzem a transformação do tecido adiposo em lipomas.

A maioria dos casos de LSM é esporádica. No entanto, já foram relatados alguns casos com transmissão familiar, conhecidos como LMF, sendo que a hereditariedade parece desempenhar um papel *minor*.

Para além da deformação estética associada, a maioria dos casos de LSM é assintomática pois as massas, após um período inicial de crescimento rápido, apresentam uma progressão lenta. Os sintomas mais documentados são os relacionados com a presença de neuropatia periférica, nomeadamente parestesias nos membros superiores e inferiores e câibras musculares. Mais raramente, em virtude das massas serem não encapsuladas, podem infiltrar as estruturas do pescoço e originar sintomas por compressão das vias aérea e digestiva, nomeadamente SAOS, dispneia, disfagia e disfonia.

O diagnóstico da LSM é essencialmente clínico, baseado na história clínica e exame físico. Quando uma massa não cumpre todos os critérios diagnósticos para lipoma, o diagnóstico presuntivo de lipossarcoma deve ser sugerido. Como tal, nestas situações deve-se recorrer à realização de TC ou RM para excluir a hipótese de malignidade e sugerir o diagnóstico diferencial. A identificação do diagnóstico específico (e definitivo) requer a realização de biópsia da massa lipomatosa, que no caso de suspeita de lipossarcoma, é mandatória. Os estudos laboratoriais não são de grande utilidade na LSM pois são frequentemente normais.

A LSM é considerada uma patologia com um curso e evolução benignos. Até à actualidade ainda não foi publicado nenhum estudo em que tenha sido documentada a regressão espontânea das massas lipomatosas e foi documentado apenas um caso de transformação maligna de lipoma para lipossarcoma. A neuropatia periférica é a complicação mais frequente e, em 80% dos casos, é incapacitante.

O tratamento de eleição da LSM é a ressecção cirúrgica das massas lipomatosas, por excisão convencional (lipectomia), lipoaspiração ou sua combinação. Está indicado para aqueles doentes com deformação estética grave e quando há sintomas compressivos das vias aérea e digestiva, causando dispneia ou disfagia. A recidiva é comum pois é muito difícil de se conseguir realizar uma excisão radical de uma massa lipomatosa não encapsulada. As restrições alimentares e a perda de peso não são medidas efectivas. O salbutamol e as injeções intra-lesionais de enoxaparina e de fosfatidilcolina têm sido usados como tratamento médico embora nenhuma delas tenha mostrado ter um efeito terapêutico definitivo sendo, por isso, quase sempre insuficientes.

Embora a obesidade da LSM tenha sido considerada metabolicamente inocente (pela frequente ausência de doenças coronárias nestes indivíduos), a LSM está associada a uma significativa mortalidade e morbidade, a primeira parcialmente explicada pela ocorrência de morte súbita relacionada com a presença e a gravidade de neuropatia autonómica, e a segunda explicada pela extensão do tecido lipomatoso para o mediastino e pela presença de neuropatia somática. Deste modo, acredita-se que a designação de Lipomatose Simétrica Benigna, ainda adoptada por muitos autores, não deve ser mais utilizada.

A associação quase absoluta entre a LSM e o alcoolismo (mais de 90 % dos indivíduos com LSM possuem hábitos alcoólicos severos de longa evolução) parece ser a grande explicação (pelo menos parcial) para o facto de esta entidade, apesar de ser documentada como rara, ser tão frequente na região da Beira Interior, endémica para o alcoolismo. Era de todo interessante levar a cabo um estudo mais sustentado desta patologia durante um período de tempo superior, realizando estudos bioquímicos e citogenéticos nos doentes para uma documentação mais exacta desta incidência aparentemente elevada e para o esclarecimento das causas subjacentes à LSM nesta região do país.

A maioria dos casos de LSM documentados até hoje surge em indivíduos com outras enfermidades pré-existentes, fazendo com que a LSM esteja frequentemente integrada num conjunto de sinais e sintomas que não derivam necessariamente da presença da LSM. Isto associado à grande variabilidade que se tem assistido na apresentação clínica dos doentes, podendo-se apresentar um de vários fenótipos (característico de uma síndrome), e ao facto de a etiopatogenia da LSM ainda permanecer desconhecida (não se podendo apontar uma causa etiológica específica), faz com que a LSM, à luz do conhecimento actual, esteja mais próxima de uma síndrome do que uma doença. Contudo, apesar de hoje a LSM parecer uma síndrome, nada é impeditivo de que amanhã seja uma doença. À medida que no futuro se forem fazendo avanços nesta área, a aquisição de novos conhecimentos e o esclarecimento daquilo que hoje são meras hipóteses, permitirão uma definição mais exacta da LSM.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Abbasi, N. R., Brownell, I., Fangman, W., 2007, 'Familial multiple angioliipomatosis', *Dermatology Online Journal*, vol. 13, no. 1 (disponível em [http://dermatology.cdlib.org/131/cases/NYUcases/101805\\_5.html](http://dermatology.cdlib.org/131/cases/NYUcases/101805_5.html))

Ahuja, A. T., King, A. D., Chan, E. S. Y., Kew, J., Lamp, W. W. M., Sun, P. M., King, W., Metreweli, C., 1998, 'Head and Neck Cancers Associated with Madelung's Disease', *Annals of Surgical Oncology*, vol. 6, no. 4, pp. 395-397.

Araújo, L. M. B., Rêgo, V. R. P. A., Dias, N. F., Júnior, L. E. F., Eulálio, J. N., 1996, 'Lipomatose Simétrica Benigna (doença de Madelung)', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 71, no. 6, pp. 495-498.

Bancroft, L. W., Kransdorf, M. J., Peterson, J. J., O' Connor M. I., 2006, 'Benign fatty tumours : classification, clinical course, imaging appearance and treatment', *Skeletal Radiol*, vol. 35, pp. 719-733.

Bechara, F. G., Sand, M., Sand, D., Rotterdam, S., Stücker, M., Altmeyer, P., Hoffmann, K., 2006, 'Lipolysis of Lipomas in patients with familial multiple lipomatosis: an ultra sonography-controlled trial', *J. Cutan Med. Surg.*, vol. 10, no. 4, pp. 155-159.

Berenguer, B., De la Cruz, L., Urcelay, P. R., Meli, B. G., De Salamanca, J. H., De la Plaza, R., 2005, 'Liposucción en Niños: utilidad clínica', *Cirurgia Pediátrica*, vol. 18, no. 4, pp. 188-191.

Bergmann, T., 2006, 'Actualización sobre la Lipomatosis simétrica múltiple', *Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)* (disponible en <http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o12000.htm>)

Bourelle, S., Viehweger, E., Launay, F., Quilichini, B., Bouvier, C., Hagemeyer, A., Jouve, J. L., Bollini, G., 2006, 'Lipoblastoma and lipoblastomatosis', *J Pediatr Orthop B.*, vol. 15, no. 5, pp. 356-361.

Busetto, L., Sträter, D., Enzi, G., Coin, A., Sergi, G., Inelmen, E. N., Pigozzo, S., 2003, 'Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women', *International Journal of Obesity*, vol. 27, pp. 1419-1422.

Chan, E. S. Y., Ahuja, A. T., King, A. D., Lau, W. Y., 1999, 'Head and Neck Cancers Associated with Madelung's Disease', *Annals of Surgical Oncology*, vol. 6, no. 4, pp. 395-397.

Coin, A., Sergi, G., Enzi, G., Busetto, L., Rigozzo, S., Lupoli, L., Sträter, D., Peruzza, S., Inelmen, E. M., 2005, 'Total and regional body composition and energy expenditure in multiple symmetric lipomatosis', *Clinical Nutrition*, vol. 24, pp. 367-374.

Constantinidis, J., Steinhart, H., Zenk, J., Gassner, H., Iro, H., 2003, 'Combined surgical lipectomy and liposuction in the treatment of benign symmetrical lipomatosis of the head and neck', *Scand J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.*, vol. 37, no. 2, pp. 90-96.

Dilley, A. V., Patel, D. L., Hicks, M. J., Brandt, M. L., 2001, 'Lipoblastoma: pathophysiology and surgical management', *J Pediatr Surg.*, vol. 36, no. 1, pp. 229-31.

Dökmetas, H. S., Korkmaz, S., Ozcelik, S., Koyuncu, A., 2007, 'Madelung's Disease in a Patient with Diabetes , Mellitus', *SKINmed*, vol. 6, no. 5, pp. 247-249.

Enzi, G., Busetto, L., Ceschin, E., Coin, A., Digito, M., Pigozzo, S., 2002, 'Multiple Symmetric Lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study', *International Journal of Obesity*, vol. 26, no. 2, pp. 253-261.

Enzi, G., Inelmen, E. M., Baritussio, A., Dorigo, P., Prosdociami, M., Mazzoleni, F., 1977, 'Multiple Symmetric Lipomatosis', *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 60, pp. 1221-1229.

Fedele, M., Battista, S., Manfioletti, G., Croce, C. M., Giancotti, V., Fusco, A., 2001, 'Role of the high mobility group A – proteins in human lipomas', *Carcinogenesis*, vol. 22, no. 10, pp. 1583-1591.

Fletcher, C. D. M., Akerman, M., Dalcin, P., De Wever, I., Mandahl, N., Mertens, F., Mitelman, F., Rosai, J., Rydholm, A., Sciò, R., Tallini, G., Van den Berghe, H., Van de Van, W., Vanni, R., Willen, H., 1996, 'Correlation between clinicopathological features and karyotype in Lipomatous Tumors', *American Journal of Pathology*, vol. 148, no. 2, pp. 623-630.

Gabriel, Y. A., Chew, D. K. W., Wedderburn, R. V., 2001, 'Multiple Symmetrical Lipomatosis (Madelung's Disease)', *Surgery*, pp. 117-118.

Gogalniceanu, D., Trandafir, D., Trandafir, V., Costan, V. V., 2005, 'The value of radical surgery treatment in benign symmetric lipomatosis', *Ver. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, vol. 109, no. 1, pp. 158-163.

Gon, A. S., Minelli, L., Mendes, M. F., 2005, 'Lipomatose Simétrica Benigna', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 80, no. 5, pp. 545-546

González-García, R., Rodríguez-Campo, F. J., Sastre-Pérez, J., Muñoz-Guerra, M., 2004, 'Benign Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease): Case Reports and Current Management', *Aesthetic Plastic Surgery*, vol. 28, pp. 108-112.

Haap, M., Siewecke, C., Thamer, C., Machann, J., Schick, F., Häring, H., Szeimies, R. M., Stumvoll, M., 2004, 'Multiple Symmetric Lipomatosis', *Diabetes Care*, vol. 27, no. 3, pp. 794-795.

Harsch, I. A., Schalin, S. P., Fucks, F. S., Hahn, E. G., Lohmann, T., Konturek, P. C., Ficker, J. H., 2002, 'Insuline Resistance, Hyperleptinemia and Obstructive Sleep Apnea in Launois-Ben Saude Syndrome', *Obesity Research*, vol. 10, no. 7, pp. 625-632.

Hirose, A., Okada, Y., Morita, E., Tanaka, Y., 2006, 'Benign Symmetric Lipomatosis Associated with Alcoholism', *Internal Medicine*, pp. 1001-1005 (disponível em <http://www.naika.or.jp/imindex.html>)

Holme, E., Larson, N. G., Oldfors, A., Tulinius, M., Sahlin, P., Stenmans, G., 1993, 'Multiple Symmetric Lipomas with high Levels of mtDNA with the tRNA A- G Mutation', *American Society of Human Genetics*, vol. 52, pp. 551-556.

Inampudi, P., Jacobson, J. A., Fessell, D. P., Carlos, R. C., Patel, S. V., Delaney-Sathy, L. O., Van Holsbeeck, M. T., 2004, 'Soft-tissue lipomas: Accuracy of Sonography in Diagnosis with Pathologic Correlation', *Radiology*, vol. 233, pp. 763-767

Jung, S. M., Chang, P. Y., Luo, C. C., Huang, C. S., Lai, J. Y., Hsueh, C., 2005, 'Lipoblastoma/lipoblastomatosis: a clinicopathologic study of 16 cases in Taiwan', *Pediatr Surg Int.*, vol. 21, no. 10, pp. 809-812.

Kenawi, M. M., 2005, 'Squeeze delivery excision of subcutaneous lipoma related to anatomic site', *British Journal of Surgery*, vol. 82, no. 12, pp. 1649-1650.

Keskin, D., Ezirmik, N., Gelik, H., 2002, 'Familial Multiple Lipomatosis', *IMAJ*, vol. 4, pp. 1121-1123.

Klopstock, T., Naumann, M., Schalke, B., Bischof, F., Seibel, P., Kottlors, M., Eckert, P., Reiners, K., Toyka, K. V., Reichmann, H., 1994, 'Multiple Symmetric Lipomatosis', *American Academy of Neurology*, vol. 44, pp. 862.

Klopstock, T., Naumann, M., Seibel, P., Schalke, B., Reiners, K., Reichmann, H., 1997, 'Mitochondrial DNA mutations in multiple symmetric lipomatosis', *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 174, pp. 271-275.

Kodish, M. E., Alsever, R. N., Block, M. B., 1974, 'Benign Symmetric Lipomatosis: functional sympathetic denervation of adipose tissue and possible hypertrophy of brown fat', *Metabolism*, vol. 23, no. 10, pp. 937-945.

Kratz, C., Lenard, H. G., Ruzicka, T., Gärtner, J., 2000, 'Multiple symmetric lipomatosis: an usual cause of childhood obesity and mental retardation', *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 4, no. 2, pp. 63-67.

Lasso, J. M., España, A., Zudaire, M. I. , De Alava, E., Bazán, A., 2000, 'Congenital infiltrating lipoma of the upper limb in a patient with von willebrand disease', *British Journal of Dermatology*, vol. 143, no. 1, pp. 180-183.

Lee, H. W., Kim, T. H., Cho, J. W., Ryu, B. Y., Kim, H. K., Choi, C. S., 2003, 'Multiple Symmetric Lipomatosis: Korean Experience', *Dermatologic Surgery*, vol. 29, no. 3, pp. 235-240.

Leonhardt, J., Schirg, E., Schmidt, H., Glüer, S., 2004, 'Imaging characteristics of childhood lipoblastoma', *Rofö.*, vol. 176, no. 7, pp. 972-975.

Luis, R. P., Ricardo, M. R., Azul, H. G., Camilo, O. M., 2006, 'Lipomatosis Simétrica Múltiple, a propósito de un caso', *Rev Mex Neuroci*, vol. 7, no. 6, pp. 628-630.

Mandahl, N., 2000, 'Soft tissue tumours: lipoma/benign lipomatous tumors', *Atlas Genet Cytogenet in Oncology and Haematology* (disponível em <http://AtlasGeneticsOncology.org/Tumors/lipoma5050.html>, consultado em 01/03/2008).

Martínez-Escribano, J. A., Gonzalez, R., Quecedo, E., Febrer, I., 1999, 'Efficace of lipectomy and liposuction in the treatment of multiple symmetric lipomatosis', *International Journal of Dermatology*, vol. 38, no. 7, pp. 551-554.

Mayor, M., Arillo, A., Tiberio, G., 2006, 'Lipomatosis simétrica múltiple: a propósito de un caso', *Na. Sist. Sanit. Navar*, vol. 29, no. 3, pp. 433-437.

Miller, G. G., Yanchar, N. L., Magee, J. F., Blair, G. K., 1998, 'Lipoblastoma and liposarcoma in children: an analysis of 9 cases and a review of the literature', *Can J Surg.*, vol. 41, no. 6, pp. 455-458.

Mo, L., Xu, J., Yang, R., Li, S., Yang, J., Li, W., 2002, 'Benign symmetric lipomatosis', *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, vol. 16, no. 10, pp. 537-538.

Moholkar, S., Sebire, N. J., Roebuck, D. J., 2006, 'Radiological-pathological correlation in lipoblastoma and lipoblastomatosis', *Pediatr Radiol.*, vol. 36, no. 8, pp. 851-856.

Murphey M. D., Carroll, J. F., Flemming D. J., Pope T. L., Gannon F. H., Kransdorf M. J., 2004, 'Benign Musculoskeletal Lipomatous Lesions', *RadioGraphics*, vol. 24, pp. 1433-1466

Nemi, S., Maxit, M., 2003, 'Lipomatosis Simétrica Múltiple (Enfermedad de Madelung)', *Revista del Hospital Privado de Comunidad*, vol. 6, no. 2.

Nielsen, S., Levine, J., Clay, R., Jensen, M. D., 2001, 'Adipose Tissue Metabolism in Benign Symmetric Lipomatosis', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 86, no. 6, pp. 2717-2720.

Nisoli, E., Regianini, L., Bulbarelli, A., Busetto, L., Coin, A., Enzi, G., Carruba, M.O., 2002, 'Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells', *Journal of pathology*, vol. 198, pp. 378-387.

O'Donnell, K. A., Caty, M. G., Allen, J. E., Fisher, J. E., 2000, 'Lipoblastoma : better termed infantile lipoma? ', *Pediatr Surg Int.*, vol. 16, no. 5-6, pp. 458-461.

Oliveira, A. M., Nascimento, A. G., Lloyd, R. V., 2001, 'Leptin and Leptin Receptor mRNA are widely Expressed in Tumors of Adipocytic Differentiation', *Department of Laboratory Medicine and Pathology*, vol. 14, no. 6, pp. 549-555.

Paine, C. E., 2000, 'Hereditary Madelung Disease', *Journal of Royal Society of Medicine*, vol. 93, pp. 194-195.

Robert A Moraru, 2006, 'Lipomas', *emedicine* (disponible en)

Roberts, C. C., Liv, P. T., Colby, T. V., 2002, ' Encapsulated Versus Nonencapsulated Superficial Fatty Masses: a Proposed MR Imaging Classification', *American Journal of Roentgenology*, vol. 180, pp. 1419-1422.

Salam, G. A., 2002, 'Lipoma Excision', *American Family Physician*, vol. 65, no. 5, pp. 901-904.

Sánchez, M. D., Rosendo, M. V., Alvarez, C. P., Caaveiro, L. P., 2003, 'Lipomatosis simétrica múltiple: presentación de dos formas clínicas diferentes y revisión de literatura', *Na. Med. Interna (Madrid)*, vol. 20, no. 5, pp. 243-246.

Sarra, L., Carbajo, J., Da Silva, A., Bitar, J., 2007, 'Multiple Symmetric Lipomatosis', *Cirugía Española*, vol. 81, no. 3, pp. 162.

Schoffer, K., Grant, I., 2006, 'Multiple Lipomas, Alcoholism and Neuropathy: madelung's disease or merrf?', *Muscle and Nerve*, vol. 33, pp. 142-146.

Shetty, C., Avinash, K. R., Aulucka, A., Mupparapu, M., 2007, 'Multiple Symmetric Lipomatosis (MSL) of neck in a child (Madelung's Disease): report of a rare presentation', *Dentomaxillofacial Radiology*, vol. 36, no. 1, pp. 51-54.

Stringel, G., Shandling, B., Mancer, K., Ein, S. H., 1982, 'Lipoblastoma in infants and children', *Journal of Pediatrics Surgery*, vol. 17, no. 3, pp. 277-280.

Toy, Brian R., 2003, 'Familial Multiple Lipomatosis', *Dermatology Online Journal*, vol. 9, no. 4 (disponível em <http://dermatology.cdlib.org/94/NYU/Jan2002/2.html>)

Ujpal, M., Németh, Z. S., Reichwein, A., Szabó, G. Y., 2001, 'Long-term results following surgical treatment of benign symmetric lipomatosis (BSL)', *Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 30, pp. 479-483.

Vankoningsloo, S., Piens, M., Le Cocq, C., Gilson, A., De Pauw, A., Renard, P., Demazy, C., Houbion, A., Raes, M., Arnould, T., 2005, 'Mitochondrial dysfunction induces triglyceride accumulation in 3T3-L1 cells role of fatty acid  $\beta$ -oxidation and glucose: triglyceride storage induced by respiration inhibition', *Journal of Lipid Research*, vol. 46, pp. 1133-1149.

Weiss, S. W., 1994, 'Histological Typing of Soft Tissue Tumors', *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 2.<sup>a</sup> edição

Wilson, D., Boland, J., 1994, 'Sporadic multiple lipomatosis: a case report and review of the literature', *W. V. Med. J.*, vol. 90, no. 4, pp. 145-146.

# APÊNDICES

## ***APÊNDICE A***

# PROTOCOLO

<b>DOENTE N.º .....</b>	
<b>N.º Processo:</b> _____	<b>Data:</b> ____/____/____
<b>Nome:</b> _____	
<b>Sexo:</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<b>Raça:</b> _____
<b>Data de nascimento:</b> ____/____/____	
<b>Idade:</b> _____ anos	
<b>Residência:</b> _____ _____	
<b>Naturalidade:</b> _____	
<b>Estado Civil:</b> Casado <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/>	
<b>Profissão:</b> _____	
<b>Contacto:</b> Telefone: _____	Telemóvel: _____
E-mail: _____	

**VINHETA**

*(opcional)*

## HISTÓRIA DOS LIPOMAS

### INÍCIO

- Descoberta**  Incidental (*lipoma não visível, só palpável*)
- (motivo)**  Defeito estético / tumoração local
- Dor local
- Sinais/sintomas associados
- Inespecíficos (*fadiga, astenia, febre...*)
- Por compressão de estruturas adjacentes
- (traqueia, esôfago, veias jugulares)*
- Limitação/diminuição da mobilidade
- Sintomas gastrointestinais vagos
- Outro (*indicar qual*): \_\_\_\_\_

**Idade de início:** \_\_\_\_\_ anos

- Número**  **Único/Isolado**
- Indicar localização: \_\_\_\_\_
- Indicar tamanho aproximado (*cm*): \_\_\_\_\_
- Vários/Múltiplos** (*especificar*)
- Generalizados
- Localizados *indicar zona(s)*: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- Indicar tamanhos aproximados (*cm*): \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

### EVOLUÇÃO

**Número**

- Sem aumento do número de lipomas**
- Com aumento do número de lipomas**
- Número total:
- 2  3  4  5  6  7  8  9  ≥10
- Ordem cronológica do aparecimento dos lipomas (identificá-los pela localização e referir o intervalo de tempo entre eles)
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

**Tamanho**

- Sem alterações no tamanho**
- Crescimento progressivo** (*especificar*)
- <1,0cm     1,0 – 3,0cm     3,1 – 5,0cm     Se >5,0cm: \_\_\_\_\_ cm
- Tipo de crescimento:
- Contínuo (*sempre igual sem paragens*)
- Intermitente (*fase inicial de 1 a 2 anos de crescimento rápido seguida de anos de crescimento lento*)
- Se outro padrão, *indicar*: \_\_\_\_\_

## HISTÓRIA DOS LIPOMAS

*FACTORES*

*PRECIPI-  
-TANTES*

**Lipomas surgiram na ausência de qualquer evento precipitante**

**Lipomas surgiram após evento precipitante:**

**Traumatismo** (*especificar*)

Tipo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Indicar o tempo de intervalo até ao aparecimento dos lipomas:

\_\_\_\_\_

**Cirurgia anterior** (*especificar*)

Tipo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Indicar o tempo de intervalo até ao aparecimento dos lipomas:

\_\_\_\_\_

**Mudança dos hábitos alcoólicos e/ou tabágicos**

Indicar o tempo de intervalo até ao aparecimento dos lipomas:

\_\_\_\_\_

**Doença(s) recém diagnosticada(s)** (*especificar*)

Doença(s) diagnosticada(s): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Indicar o tempo de intervalo até ao aparecimento dos lipomas:

\_\_\_\_\_

**Início de tratamento farmacológico** (*especificar*)

Indicar a(s) doença(s) em tratamento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Indicar o tratamento em uso: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data do início do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_

Indicar o tempo de intervalo até ao aparecimento dos lipomas:

\_\_\_\_\_

**Outro.** *Indicar qual:* \_\_\_\_\_

*SINAIS e  
SINTOMAS  
ASSOCIADOS*

**Completamente assintomáticos**

**Associados a sintomatologia**

Astenia / cansaço

Febre

Aumento de peso (*Especificar: \_\_\_\_\_ gr*)

Dor

Sinais compressão da traqueia (*disfonia, dispneia*)

Sinais compressão esófago (*disfagia*)

Sinais gastrointestinais (*dor abdominal, hemorragia digestiva, ascite*)

Limitação funcional dos movimentos

Neuropatia Periférica (*parestesias, pé quente, diminuição da sensibilidade*)

Outro(s). *Indicar quais:* \_\_\_\_\_

## HISTÓRIA DOS LIPOMAS

TRATAMENTO  
ANTERIOR

Nega qualquer tipo de tratamento anterior

Afirma tratamento anterior (*especificar*)

- Tipo de tratamento

Médico

Salbutamol   
Injecções de corticóides   
Injecções de enoxaparina

Cirúrgico

Excisão dos lipomas   
Lipoaspiração

- Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- Estado actual da doença

Em remissão

Recidiva (*especificar*)

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tempo livre de doença: \_\_\_\_\_

## ANTECEDENTES PESSOAIS

HÁBITOS

**Hábitos tabágicos**

Nega

Actuais      N.º cigarros/dia: \_\_\_\_\_  
N.º anos \_\_\_\_\_  
UMA \_\_\_\_\_

Antigos      N.º cigarros/dia: \_\_\_\_\_  
N.º anos \_\_\_\_\_  
UMA \_\_\_\_\_  
Há quanto tempo não fuma: \_\_\_\_\_

**Hábitos alcoólicos**

Nega

Actuais      Tipo de bebida: Bebida Fermentada       Bebida Destilada   
Quantidade diária (*gr*): Bebida Fermentada \_\_\_\_\_ Bebida Destilada \_\_\_\_\_  
Quantidade diária total (*gr*): \_\_\_\_\_      N.º anos: \_\_\_\_\_

Antigos      Tipo de bebida: Bebida Fermentada       Bebida Destilada   
Quantidade diária (*gr*): Bebida Fermentada \_\_\_\_\_ Bebida Destilada \_\_\_\_\_  
Quantidade diária total (*gr*): \_\_\_\_\_      N.º anos: \_\_\_\_\_  
Há quanto tempo não bebe: \_\_\_\_\_

\* **Equivalências:**

1 copo bebida fermentada = 10gr

1 copo de bebida destilada = 20gr

## ANTECEDENTES PESSOAIS

ANTECEDE-  
-NTES

MÉDICOS

### 1. Assinalar (x) as patologias médicas referidas pelo paciente (perguntar todas as seguintes):

- Anemia
- Hiperlipidémia (*Especificar quais:* \_\_\_\_\_)
- Alterações hepáticas (*Especificar quais:* \_\_\_\_\_)
- Hiperuricémia
- Diabetes mellitus
- Intolerância à glicose (Insulino-resistência)
- Hipertensão arterial
- Bócio
- Hipotireoidismo
- Acidose tubular renal
- Carcinoma das vias aéreas superiores
- Outros cancros
  - Pulmão
  - Língua
  - Hipofaringe
  - Sarcoma de Kaposi
  - Outro. *Indicar qual:* \_\_\_\_\_
- Polineuropatia
- Infecções (*Especificar quais:* \_\_\_\_\_)
- Traumatismos/Acidentes (*Especificar quais:* \_\_\_\_\_)
- Outras. (*Especificar quais:* \_\_\_\_\_)

### 2 – Para todas as opções escolhidas, indicar:

Data do diagnóstico/evento: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tratamentos efectuados ou em curso: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Sem antecedentes médicos

ANTECEDE-  
-NTES

CIRÚRGICOS

Cirurgias efectuadas: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Data das cirurgias: \_\_\_\_\_

Intercorrências: \_\_\_\_\_

Sem antecedentes cirúrgicos

ANTECEDENTES PESSOAIS																																
<b>SÍNDROMES ASSOCIADOS</b>	<input type="checkbox"/> Síndrome de Gardner ( <i>polipose intestinal, quistos e osteomas</i> ) <input type="checkbox"/> Doença de Madelung ( <i>colar de cavalo</i> ) <input type="checkbox"/> Síndrome de epilepsia mioclónica <input type="checkbox"/> MERF ( <i>fibras musculares vermelhas desorganizadas</i> ) <input type="checkbox"/> Outros. <i>Indicar quais:</i> _____ <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Sem síndromes associados</div>																															
<b>MEDICAÇÃO HABITUAL</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1. _____</td> <td style="width: 20%;">Dose: _____</td> <td style="width: 30%;">Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>2. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>3. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>4. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>5. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>6. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>7. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>8. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>9. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> <tr> <td>10. _____</td> <td>Dose: _____</td> <td>Posologia: _____</td> </tr> </table>		1. _____	Dose: _____	Posologia: _____	2. _____	Dose: _____	Posologia: _____	3. _____	Dose: _____	Posologia: _____	4. _____	Dose: _____	Posologia: _____	5. _____	Dose: _____	Posologia: _____	6. _____	Dose: _____	Posologia: _____	7. _____	Dose: _____	Posologia: _____	8. _____	Dose: _____	Posologia: _____	9. _____	Dose: _____	Posologia: _____	10. _____	Dose: _____	Posologia: _____
1. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
2. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
3. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
4. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
5. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
6. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
7. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
8. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
9. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														
10. _____	Dose: _____	Posologia: _____																														

ANTECEDENTES FAMILIARES								
<p><b>Consanguinidade</b></p> <input type="checkbox"/> Não. <input type="checkbox"/> Sim. <i>Grau de parentesco:</i> _____								
<p><b>Lipomatose</b></p> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <i>Especificar:</i> - Grau de parentesco: _____ - Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> - Idade: _____ anos <i>Se já falecido, indicar causa de morte:</i> _____ - Doenças conhecidas: _____ - Hábitos alcoólicos: Sim / Não ( <i>riscar o que não interessa</i> )								
<p><i>Se mais do que uma pessoa possuir lipomatose na família, fazer árvore genealógica no verso.</i></p> <p><b>SÍMBOLOS</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="radio"/> Mulher sem lipomatose</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="radio"/> Mulher com lipomatose</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Morte</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Homem sem lipomatose</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/> Homem com lipomatose</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Morte</td> </tr> </table>			<input type="radio"/> Mulher sem lipomatose	<input checked="" type="radio"/> Mulher com lipomatose	<input type="checkbox"/> Morte	<input type="checkbox"/> Homem sem lipomatose	<input checked="" type="checkbox"/> Homem com lipomatose	<input type="checkbox"/> Morte
<input type="radio"/> Mulher sem lipomatose	<input checked="" type="radio"/> Mulher com lipomatose	<input type="checkbox"/> Morte						
<input type="checkbox"/> Homem sem lipomatose	<input checked="" type="checkbox"/> Homem com lipomatose	<input type="checkbox"/> Morte						

## EXAME OBJECTIVO

### Parâmetros gerais

Altura: \_\_\_\_\_ m

Peso: \_\_\_\_\_ kg

IMC: \_\_\_\_\_

### Sinais vitais

Temperatura: \_\_\_\_\_ °C

Frequência Cardíaca: \_\_\_\_\_ bpm

Frequência Respiratória: \_\_\_\_\_ cpm

TA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

## LOCALIZAÇÃO DOS LIPOMAS

**Cabeça** (indicar órgão/parte): \_\_\_\_\_

**Pescoço:**  Anterior  Lateral  Nuca

**Ombros:**  Parte Anterior  Parte Posterior

**Membros Superiores**  Braço proximal (*Especificar*)

Zona bicipital

Zona deltóide

Zona tricipital

Antebraço (*indicar a parte*): \_\_\_\_\_

Outra. *Indicar qual*: \_\_\_\_\_

**Tórax**  Anterior (*indicar a parte*): \_\_\_\_\_

Posterior  Região dorsal superior (*riscar o que não interessa*)  
Zona infra / supra / inter escapular

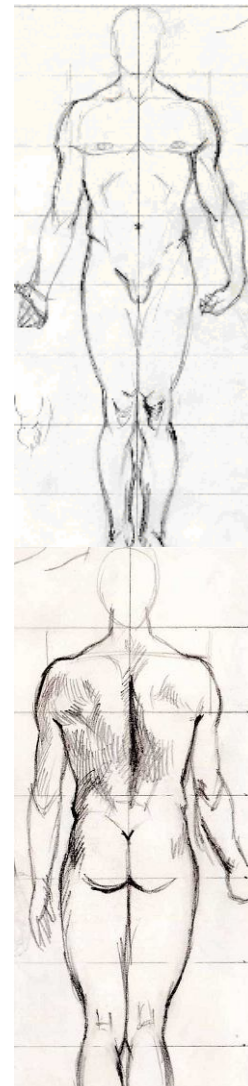
Região dorsal inferior

**Abdómen**  Epigastro  Hipocôndrio (*direito / esquerdo*)  
 Zona Periumbilical  Flanco (*direito / esquerdo*)  
 Hipogastro  Zona inguinal (*direita / esquerda*)

**Membros Inferiores**  Coxa (*especificar*)  
Região proximal anterior   
Região proximal lateral   
Região proximal posterior

Perna (*indicar a parte*): \_\_\_\_\_

Outra. *Indicar qual*: \_\_\_\_\_



Assinalar com um ● a localização dos lipomas.

## DISTRIBUIÇÃO DOS LIPOMAS

1 – Assinalar com (x) uma das seguintes opções:

Generalizada

Localizada. *Indicar zona*: \_\_\_\_\_

2 – Existe algum padrão de distribuição característico?

Não.

Sim. *Indicar qual*:  Aspecto pseudo-atlético

Pescoço de cavalo

## EXAME OBJECTIVO

### INSPECÇÃO DOS LIPOMAS

1 - Sinais de eritema

Sim

Não

2- Sinais de alterações cutâneas associadas?

Sim. *Indicar quais:* \_\_\_\_\_

Não.

### PALPAÇÃO DOS LIPOMAS

1 - Superfície/textura

Lisa

Rugosa

Nodular

2- Consistência

Dura

Mole

Elástica

Líquida

3- Bordos

Regulares

Irregulares

4- Limites

Bem definidos

Mal definidos

5- Limitados ao plano subcutâneo ou adjacentes a planos profundos?

Limitados ao plano subcutâneo

Adjacentes a planos profundos

6- Mobilidade

Sim

Não

7 - Dor à palpação

Sim

Não

8 - Temperatura.

Igual à temperatura corporal

Quentes

9 - Outras características relevantes: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO ANTERIORES

No caso de existirem Ecografias, Raio X, TC ou RM anteriores, realizados para efectuar o diagnóstico ou esclarecer a lipomatose ou sinais e sintomas associados à mesma, indicar quais e incluir, neste documento, o relatório ou fotocópia do mesmo. Se possível, guardar as imagens também. No caso de não haverem exames anteriores, assinalar aqui  .

Exame: \_\_\_\_\_

Relatório (se estiver anexado em fotocópia assinalar aqui  ):

---

---

---

Exame: \_\_\_\_\_

Relatório (se estiver anexado em fotocópia assinalar aqui  ):

---

---

---

## TRATAMENTO CIRÚRGICO

Se o paciente realizou excisão cirúrgica dos lipomas, indicar:

a) Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

b) Motivo da excisão:

- Sintomatologia associada à lipomatose (*indicada anteriormente*)  
 Motivos estéticos

b) Regime:

- Internamento no Serviço de Cirurgia  
 Cirurgia de Ambulatório no Hospital de Dia

Se o paciente ainda não realizou a excisão dos lipomas indicar o motivo:

- Tem excisão cirúrgica programada. Indicar a data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Recusa a cirurgia.

## FOTOS

### Antes da excisão

Foto N°. \_\_\_\_\_ Foto N°. \_\_\_\_\_  
Localização: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_

Foto N°. \_\_\_\_\_ Foto N°. \_\_\_\_\_  
Localização: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_

Foto N°. \_\_\_\_\_ Foto N°. \_\_\_\_\_  
Localização: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_

### Após a excisão

Não aplicável

Foto N°. \_\_\_\_\_ Foto N°. \_\_\_\_\_  
Localização: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_

Foto N°. \_\_\_\_\_ Foto N°. \_\_\_\_\_  
Localização: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_

Foto N°. \_\_\_\_\_ Foto N°. \_\_\_\_\_  
Localização: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_

## RESULTADOS DA ANATOMIA PATOLÓGICA

No caso do paciente já ter realizado biópsia ou excisão dos lipomas, incluir neste documento o resultado da análise pela anatomia patológica ou fotocópia do relatório da mesma. Caso o doente não tenha procedido à biópsia/excisão assinalar aqui .

**Relatório** (se estiver anexado em fotocópia assinalar aqui ):

---

---

---

---

---

---

---

---

## EXAMES LABORATORIAIS

Data do pedido ...../...../.....

Data da colheita: ...../...../.....

### EXAMES ANALÍTICOS GERAIS

	Data ___/___/___	Valores de referência
Hemoglobina		
Eritrócitos		
Hematócrito		
VGM		
HGM		
CMHG		
Leucócitos		
Neutrófilos		
Eosinófilos		
Basófilos		
Linfócitos		
Monócitos		
Plaquetas		
VS		
Tempo Protrombina		

**BIOQUÍMICA GERAL**

	Data ____/____/____	Valores de referência
Glicose em jejum		
PTGO		
<i>Se diabético pedir: HbA1c</i>		
Ureia		
Creatinina		
Ac. Úrico		
Sódio		
Potássio		
Cloro		
Albumina		
TGO		
TGP		
$\gamma$ GT		
LDH		
FA		
CK		

**BIOQUÍMICA ESPECÍFICA DA GORDURA**

	Data ____/____/____	Valores de referência
Colesterol total		
Colesterol LDL		
Colesterol HDL		
Triglicéridos		
Ácidos gordos livres ( <i>Palmitato</i> )		
Electroforese das lipoproteínas		
Adiponectina ( <i>se possível</i> )		

**EXAMES ANALÍTICOS ENDOCRINOLÓGICOS**

	Data ____/____/____	Valores de referência
T3/T3L		
T4/T4L		
TSH		
Anti-TPO		
Anti-HTG		
ACTH sérico ( <i>se possível</i> )		
Cortisol sérico		
Lactato		

**EXAME SUMÁRIO À URINA**

	Data ____/____/____	Alterações
URINA II		

**EXAMES DE IMAGEM**

*Só em casos seleccionados.*

Exame a pedir: TC	<u>Critérios de selecção:</u>  1- Lipomatose simétrica múltipla tipo 1 – Doença de Madelung ( <i>casos sintomáticos e assintomáticos</i> )  2- Lipomatose sintomática ( <i>com sinais de compressão de órgãos adjacentes aos lipomas</i> )  3- Suspeita de liposarcoma
-------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## ***APÊNDICE B***

# **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do Projecto:** Lipomatose

**Investigadores:** Gonçalo Manuel Baptista Rodrigues

**Local da Pesquisa:** Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Pêro da Covilhã - CHCB

**Endereço:** Rua Centro de Artes, Edifício Pacífico, Lote 13  
1.º Frente Direito – F  
6200-505 Covilhã

**Telefone:** 964147954

## **PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO**

Venho, por este meio, pedir a sua participação numa pesquisa, coordenada por um profissional de saúde, no âmbito da realização da tese de mestrado do curso de Medicina da Universidade da Beira Interior. Para poder participar, pedimos-lhe que leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que não entende. Por favor peça ao responsável pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que não entenda claramente.

O propósito deste documento é fornecer-lhe as informações sobre a pesquisa e, ao assiná-lo, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objectivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Só deve participar no estudo se quiser. Pode recusar-se a participar ou desistir deste estudo a qualquer momento.

## **INTRODUÇÃO**

A lipomatose é a uma doença rara caracterizada por acumulação de quantidades excessivas de adipócitos (gordura) no tronco e extremidades, conferindo por vezes, uma aparência física muito característica expressa por deformidade do pescoço em colar de cavalo ou aparência pseudo-atlética. Aparece caracteristicamente em adultos dos 30-60 anos e é mais frequente em homens. Muito raramente aparece nas crianças, e quando aparece, é frequentemente congénita com transmissão familiar. A primeira descrição da doença remonta a 1846 mas ainda hoje as suas causas constituem um verdadeiro enigma. Várias associações têm sido propostas, nomeadamente hábitos alcoólicos severos e prolongados e várias alterações metabólicas (associadas ou não com o alcoolismo), como a hiperuricémia (devido a níveis de ácido úrico elevado), anemia macrocítica, hipertensão arterial, dislipidémia (níveis de colesterol elevados) e hepatopatia (problemas de fígado). Este estudo pretende assim, o esclarecimento de tais associações numa tentativa de promover uma melhor compreensão global da doença e das suas causas, ainda hoje não conhecidas.

## **PROPÓSITO DO ESTUDO**

Pretende-se, com a elaboração do presente projecto:

- Tentar clarificar a etiopatogenia da lipomatose, até hoje desconhecida e incerta.

- Propor/Confirmar associações sugeridas por estudos científicos acerca do tema entre a lipomatose e outras condições médicas
- Procurar justificação para o facto de esta doença rara ser relativamente frequente na região da Beira Interior

## **SELECCÃO**

Participarão neste estudo todos os pacientes previamente diagnosticados com lipomatose por médicos especialistas de Cirurgia Geral do Hospital Pêro da Covilhã.

## **PROCEDIMENTOS**

Será realizado um inquérito a todos os pacientes acerca da história da sua doença, e antecedentes pessoais / familiares. Para documentação e efeitos do estudo, serão tiradas fotografias das lesões antes e após excisão cirúrgica das mesmas. Garante-se total anonimato das pessoas fotografadas pois serão omitidas as características corporais que forem susceptíveis de permitirem a identificação dos pacientes, nomeadamente, as características faciais. Posteriormente, os pacientes serão sujeitos a uma colheita sanguínea para determinação de dados analíticos gerais, bioquímicos e endocrinológicos essenciais à concretização do estudo. Esta pesquisa não acarreta quaisquer riscos, desconfortos ou medidas de segurança adicionais.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

A sua decisão em participar neste estudo é voluntária. Pode decidir não participar no estudo. Uma vez que decidiu participar no estudo, pode retirar o seu consentimento e participação a qualquer momento. Se decidir não continuar no estudo e desistir de participar, não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual tem direito.

## **CUSTOS**

Não haverá qualquer custo relacionado com os procedimentos previstos no estudo.

## **PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

A sua participação é voluntária, portanto não será pago pela sua participação neste estudo.

## **PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTOS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTOS**

A equipa responsável pelo estudo irá recolher informações sobre si. Em todos esses registos uma sigla substituirá o seu nome. Todos os dados recolhidos serão mantidos de forma confidencial. Estes dados serão usados para a realização do estudo. Médicos desta especialidade poderão validar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Tem direito ao acesso dos seus dados. Pode discutir esta questão mais adiante com os responsáveis pelo estudo.

## **CONTACTO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver(em) alguma dúvida em relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados com o estudo, deve contactar com os responsáveis do estudo (nome/telefone/morada). Se tiver dúvidas sobre os seus direitos como um paciente de pesquisa, pode consultar a Declaração de Princípios Éticos e de Confidencialidade (lei n.67/98, de 26 de Outubro).

**DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:**

Eu li e discuti com os responsáveis pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados recolhidos para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA

---

---

---

NOME DO RESPONSÁVEL  
(Se menor ou incapacitado)

ASSINATURA

DATA

---

---

---

NOME DO INVESTIGADOR

ASSINATURA

DATA

---

---

---