

รายงานผู้ป่วย

Madelung's Disease (Multiple Symmetric Lipomatosis)

ปรีดี เจาเทพพัฒนาราม พบ.*

Abstract **Madelung's Disease (Multiple Symmetric Lipomatosis) : A Case Report**
Preedee Ngaotepprutaram M.D.*

* Department of Otolaryngology, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand.
J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2008;25:185–191.

Background : Madelung's disease (Multiple Symmetric Lipomatosis, MSL, Launois–Bensaude Syndrome) is a rare disorder of undetermined etiology, although most of the reported cases were alcoholics. Not so many cases were reported from the oriental countries, and this is likely to be the 2nd documented case in Thailand

Objective : To report a rare but could be a 'sight diagnosis' disorder, and to enhance the awareness of the existing ailment.

Method : A case report of forty year–old Thai male with a specifically remarkable affection that agrees with previous data linking male alcoholics with this disease. Pictorial illustrations of the clinical phenotypes, laboratory findings, Computerized Tomograms and Ultrasonograms are presented and discussed, together with those reported in the literatures.

Conclusion : Madelung's disease (Multiple Symmetric Lipomatosis, MSL), although to be considered as a slowly progressive disorder but also associated with a significant morbidity and mortality. Abstinence from ethanol ingestion could alleviate the affection.

Key words : Madelung's diseases, Multiple symmetric lipomatosis, MSL, Launois–Bensaude Syndrome

บทนำ

Lipomatosis, “fat neck”

Madelung's disease เป็นโรคที่พบน้อย มีชื่อพ้องว่า Multiple Symmetric Lipomatosis (MSL), Launois–Bensaude Syndrome, Cervical Lipomatosis, “fat neck”

Brodie B.C. รายงานครั้งแรกในการบรรยายวิชาการสาขาศัลยศาสตร์ที่โรงพยาบาล St. Georges Philadelphia ในปี พ.ศ. 2389 โดยกล่าวถึงผู้ป่วยราย

* กลุ่มงาน โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

หนึ่งมี ‘annular lipoma of the neck’ ต่อมา Madelung O.W. ศัลยแพทย์ชาวเยอรมัน รวบรวมรายงานผู้ป่วยจำนวน 33 รายในปี พ.ศ. 2431 และได้บรรยายลักษณะที่มีเนื้อเยื่อไขมันสะสมรอบ ๆ คอแบบ horse collar ปี พ.ศ. 2441 Launois P.E. และ Bensauode R. แพทย์ชาวฝรั่งเศส ศึกษารายงานผู้ป่วย 95 ราย และบรรยายสรุปว่าเป็นกลุ่มอาการที่มีการสะสมของไขมันบริเวณคอแบบสมมาตรทั้ง 2 ข้าง และกระจายเป็นบริเวณกว้าง (around neck, bilateral symmetrical and diffuse in nature)¹

วัตถุประสงค์

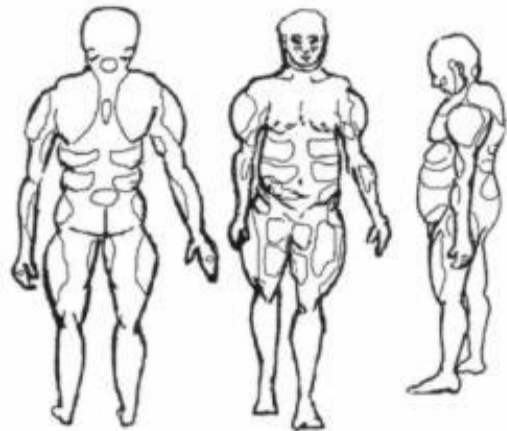
เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อย แต่ก็วินิจฉัยได้ไม่ยากถ้ารู้จัก โดยเพียงแค่นี้ได้เห็น (sight diagnosis) เนื่องจากมีอาการแสดงที่จำเพาะชัดเจน (characteristic appearances) และน่าจะเป็นรายงานทางวิชาการรายที่ 2 ของประเทศไทย²

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย HN 4522536 อายุ 40 ปี อาชีพค้าขาย สังเกตว่าคอโต 2 ข้างมานาน 6 เดือน แรกๆมีไข้ตอนกลางคืน มือสั่น ใจสั่น รักษาที่โรงพยาบาลประจำจังหวัด ตรวจ Thyroid function test ได้ค่า T3 = 168 ng/dL (60.7–176.8), T4 = 8.0 µg/dL (4.6–12.0), TSH = 1.54 µIU/mL (0.27–4.20) ส่งต่อมาโรงพยาบาลพระปกเกล้า ด้วยการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น Myxedema VS Lipoma ตรวจครั้งแรก ณ คลินิกผู้ป่วยนอกกลุ่มงานโสต คอ นาสิก ผู้ป่วยให้ประวัติว่าระยะหลังไม่มีไข้แล้ว ไม่มีอาการเจ็บปวดใด ๆ สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันหรือประกอบอาชีพได้ตามปกติ ดื่มเหล้าขาววันละประมาณ 250 มล. เกือบทุกวันตั้งแต่อายุ 20 ปี 6 ปีหลังดื่มวันละประมาณ 750 มล. สูบยาเส้นวันละประมาณ 40–50 มวนนานประมาณ 20 ปี ไม่มีโรคประจำตัวใด ๆ ไม่เคยตรวจร่างกายประจำปี

ตรวจร่างกาย ผู้ป่วยหนัก 68 กก. สูง 167 ซม. อุนหภูมิกาย 36.9 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 130/80

มม.ปรอท ชีพจร 84 ครั้ง/นาที อัตราหายใจ 18 ครั้งต่อ นาที ไม่ซัด ไม่มีภาวะตัวเหลืองตาเหลือง ตรวจร่างกายทางหู คอ จมูกไม่พบความผิดปกติ พบมีภาวะหนาบวมบริเวณรอบคอ ด้านข้างและหลังคอจะเห็นภาวะบวมหนาได้ชัดเจนกว่าด้านหน้า (ดังรูป) ผิวเรียบ กดไม่เจ็บ ไม่แดงไม่อุ่น ที่ใบหน้าบริเวณหน้าหู 2 ข้างบวมหนา ลักษณะที่บวมหนาคคล้าย Lipoma ต่างกันที่รอยโรคในรายนี้แผ่เป็นบริเวณกว้างกว่า ต่อม้าน้ำลายพาโรติด และ ต่อม้าน้ำลายใต้คางไม่โต ต่อมธัยรอยด์ไม่โต ตรวจร่างกายเพิ่มเติม พบมีภาวะหนาบวมตึงบริเวณหลังคอต่อกับส่วนบนของกลางหลังนูนเป็น โหนก ที่ไหล่ 2 ข้าง ต้นแขนบริเวณ deltoid ทั้ง 2 ข้าง แผ่นหลังทั้งหมดถึง บริเวณด้านหลังของเอว บริเวณหน้าท้อง และ ส่วนบนของต้นขา 2 ข้าง บริเวณที่หนาบวมมีผิวเรียบ และ หนาบวมแบบสมมาตร (symmetrically)



รูปที่ 1

ภาพจาก <http://home.earthlink.net/~reilly65/MSL.html> แสดงตำแหน่งการสะสมเนื้อเยื่อไขมันในผู้ป่วย MSL



ภาพผู้ป่วย

รูปที่ 2

เนื้อเยื่อไขมันสะสมที่บริเวณหน้าหู ‘hamster-cheeks’



รูปที่ 3

เนื้อเยื่อไขมันสะสมที่บริเวณคอ 'horse collar'



รูปที่ 6

เนื้อเยื่อไขมันสะสมเฉพาะที่บริเวณส่วนบนของแผ่นหลัง
ถึงเอว หัวไหล่และต้นแขน ลักษณะคล้ายนักเพาะกาย
(pseudo-athletic appearance)



รูปที่ 9

เนื้อเยื่อไขมันสะสมเฉพาะที่ต้นขาส่วนบน

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจเลือด :	WBC	6.8	K/uL
	RBC	4.83	M/uL
	HGB	14.8	g/dL
	HCT	44.4	%
	PLT	295	K/uL



รูปที่ 4

เนื้อเยื่อไขมันสะสมที่บริเวณส่วนบนของแผ่นหลัง
ลักษณะเป็นหนอก 'buffalo hump'



รูปที่ 5



รูปที่ 7

เนื้อเยื่อไขมันสะสมที่บริเวณรักแร้ หน้าอก หน้าท้อง



รูปที่ 8

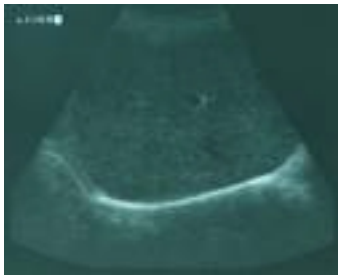
ตรวจปัสสาวะ :	pH	6.5
	Sp.Gr.	1.006
	Albumin	-ve
	Sugar	-ve

Micro. Exam. : Sq. Epithelium 1-3 / HP
Others -

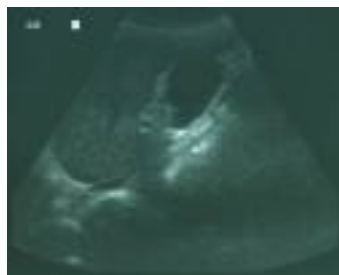
ค่าเคมีในเลือด :	BUN	13 mg/dL	(7-18)
	CREA	0.9 mg/dL	(0.6-1.3)
	GLUC	76 mg/dL	(70-120)
	URIC	10.7 mg/dL	(2.6-7.2)
	ALB	3.3 g/dL	(3.0-5.0)
	GLOBULIN	3.0 g/dL	(3.0-5.0)
	TBIL	0.6 mg/dL	(0.2-1.1)
	DBIL	0.1 mg/dL	(0.0-0.4)

ALP	58 IU/L	(32-92)
AST	48 IU/L	(10-42)
ALT	40 IU/L	(10-40)
LDH	245 IU/L	(250-500)
CK	73 IU/L	(38-174)
Ca	9.0 mg/dL	(8.4-10.2)
PO4	2.4 mg/dL	(2.5-4.6)

ตรวจไขมัน :	CHOL 218 mg/dL (13-250)
	TG-B 261 mg/dL (35-160)
	HDL 48.2 mg/dL (29-89)
ทดสอบไทรอยด์ :	TSH 0.690 μ U/mL (0.270-4.20)
	FT3 2.61 pg/dL (1.82-4.62)
	FT4 0.950 ng/dL (1.01-1.79)

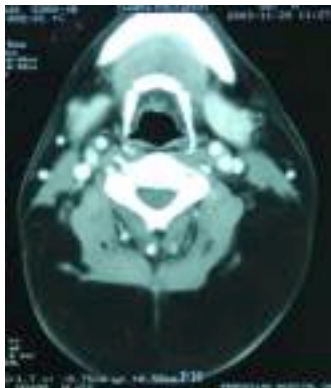


รูปที่ 10

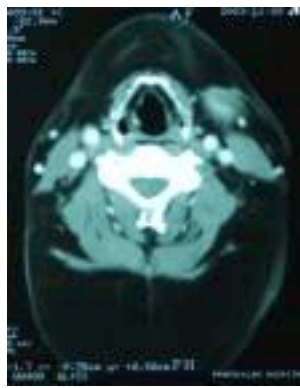


รูปที่ 11

ภาพ U/S ตับ : normal liver parenchymal echo, normal gall bladder

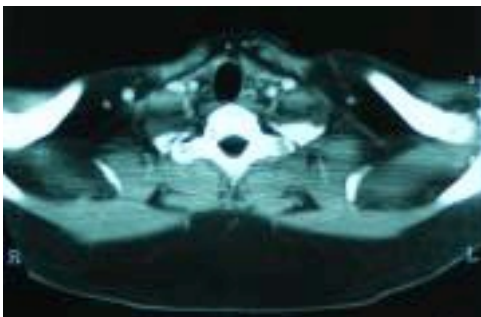


รูปที่ 12



รูปที่ 13

CT : เห็นเนื้อเยื่อไขมันสะสมใต้ผิวหนังรอบคอ ด้านหลังมากกว่าด้านหน้า ในvisceral space ยังมีไขมันสะสมน้อย



รูปที่ 14

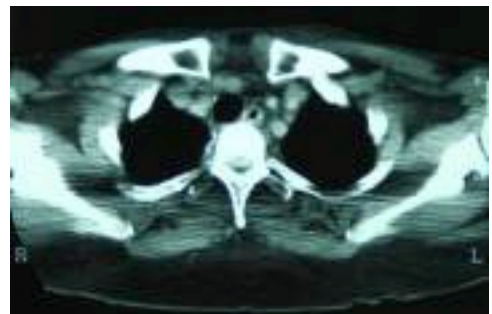
ผลเลือดไวรัสวิทยา :	Anti HVC -ve
	HBsAg -ve
	Anti HBs +ve
	Anti HIV -ve

ตรวจเอ็กซเรย์ปอด และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ : ปกติ

ตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง : liver parenchymal echo อยู่ในเกณฑ์ปกติ ระบบท่อน้ำดีอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบนิ่วในถุงน้ำดี -ขนาดของไตทั้ง 2 ข้าง ม้าม และตับอ่อน อยู่ในเกณฑ์ปกติไม่พบต่อมน้ำเหลืองที่โตผิดปกติ (ดังรูปที่ 10,11)

ผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณคอและหน้าอก

ดังรูปที่ 12,13,14,15



รูปที่ 15

CT : เห็นเนื้อเยื่อไขมันสะสมแผ่นหลังมาก ในvisceral space ยังมีไขมันสะสมน้อย

ผู้ป่วยและญาติได้รับการอธิบายอย่างละเอียดถึงธรรมชาติและการดำเนินของโรค ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลอัลตราซาวด์และผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในวันที่ 4 ธันวาคม พ.ศ. 2546 ผู้ป่วยได้รับการแนะนำให้หยุดดื่มแอลกอฮอล์โดยเด็ดขาด ให้เฝ้าสังเกตหากมีการเปลี่ยนแปลงต้องรีบพบแพทย์ เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีอาการแสดงและสิ่งตรวจพบที่เข้าได้กับ Madelung's disease อย่างเด่นชัด จึงไม่ได้ทำการตัดเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา อีกทั้งยังไม่ได้ให้การรักษาภาวะ hyperuricemia และ dyslipidemia เนื่องจากยังไม่มีอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้อง ได้วางแผนไว้ว่าจะพิจารณาหลังจากผู้ป่วยงดแอลกอฮอล์สักระยะหนึ่ง แต่หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับข้อสรุปในการวินิจฉัยแล้วก็ไม่ได้มาพบแพทย์ตามนัดอีกเลย ประมาณ 1 ปีหลังจากนั้น ได้ส่งจดหมายติดต่อหลายครั้ง ไม่ได้การตอบรับโดยตรงจากผู้ป่วย สืบถามได้ความว่าผู้ป่วยย้ายไปประกอบอาชีพทางภาคเหนือ เท่าที่ทราบยังไม่พบทางสุขภาพมากนัก

วิจารณ์

Madelung's Disease (MSL) เป็นโรคที่พบน้อย ถูกจัดอยู่ในทำเนียบของ National Organization for Rare Disorders (NORD) ของสหรัฐอเมริกา รายงานครั้งแรกโดย Brodie B.C. ในปี พ.ศ. 2389 ต่อมา รายงานส่วนใหญ่มาจากบริเวณรอบ ๆ ทะเลเมดิเตอร์เรเนียน โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากประเทศอิตาลี³ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายอายุ 30–60 ปี มี incidence rate 1:25,000 เพศชาย : เพศหญิง ประมาณ 3:1–4:1^{4,5} มีรายงานพบในเด็กเช่นกัน⁶ อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยจากประเทศในเอเชียตะวันออก^{3,5,7–9} ซึ่งก็มีอุบัติการณ์น้อย สำหรับในประเทศไทยเรายังมีรายงานน้อยเช่นกัน²

Madelung's Disease (MSL) มีอาการแสดงที่โดดเด่นคือมีการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายอย่างสมมาตร (symmetrically) ทำให้ดูคล้ายนักเพาะกาย (pseudo-athletic appearance) มักมีเนื้อเยื่อไขมันสะสมที่คอ 'horse collar' ที่บริเวณตอม้ำลายพาโรติด 'hamster cheeks' ที่บริเวณด้านหลัง

ของคอ 'buffalo hump'^{3,5} มีการจัดแบ่ง MSL ตามลักษณะทางคลินิก (clinical phenotype) เป็น Type 1 MSL และ Type 2 MSL¹⁰

Type 1 MSL มีเนื้อเยื่อไขมันสะสมเป็นหย่อม ๆ ตามส่วนต่าง ๆ เช่น บริเวณด้านข้างและหลังคอ ส่วนบนของแผ่นหลังถึงระดับเอว หัวไหล่ ต้นแขน ดูคล้ายนักเพาะกาย (pseudo-athletic appearance)

Type 2 MSL มีเนื้อเยื่อไขมันสะสมชั้นใต้ผิวหนังไปทั่ว ดูคล้ายเป็นคนอ้วนทั่วๆไป (simple obesity)

ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของ Madelung's Disease หลายการศึกษาพบว่า ร้อยละ 60–90 ของผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์มาก (alcoholism)^{5,9} แอลกอฮอล์มี lipogenic, antilipolytic activities และลด lipid oxidation ซึ่งอาจเป็นผลทำให้เกิดภาวะ adipocyte hyperplasia เชื่อว่าแอลกอฮอล์ทำให้กระบวนการ adrenergic stimulated lipolysis บกพร่อง มีผลให้ adipocytes ขาดการถูกควบคุม (autonomy) แอลกอฮอล์ยังทำให้ β adrenergic receptor ลดลง ส่งผลให้กระบวนการ lipolysis บกพร่องเช่นกัน และยังทำให้ mitochondrial DNA ใน adipocyte มีความผิดปกติด้วย^{11,12}

อย่างไรก็ตาม มีรายงานผู้ป่วยที่เป็น Non Alcoholic MSL¹³ มีรายงาน familial MSL แบบ autosomal dominant transmission¹⁴ และ ผู้ป่วย HIV ที่รับประทานยากลุ่ม Protease inhibitors แล้วมี 'buffalo hump'^{15,16}

การดำเนินโรค (clinical course) ของ MSL มักจะค่อยเป็นค่อยไป ไม่มีอาการเจ็บปวด การสะสมหนาตัวของเนื้อเยื่อไขมันเป็นไปอย่างช้า ๆ แล้วต่อมาบางรายจะมีการบวมหนาขึ้นของเนื้อเยื่อไขมันอย่างรวดเร็ว โดยสัมพันธ์กับปริมาณของแอลกอฮอล์ที่ดื่ม^{3,5} เนื้อเยื่อไขมันที่สะสมอยู่ใต้ผิวหนังตามบริเวณต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาแล้ว มักมีผลเฉพาะในเรื่องความสวยงาม แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยที่มีเนื้อเยื่อไขมันสะสมใน visceral organs เช่น ที่ larynx¹⁷ ใน mediastinal space ทำให้เกิด venous stasis เกิดการกดทับหลอดลม หลอดอาหาร เสี่ยงพบ

จากการกดทับของ recurrent laryngeal nerve¹⁰

นอกจากภาวะ hyperuricemia, gout, hepatopathy ซึ่งมักพบได้ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มาก และมี MSL แล้วยังมีรายงานพบ MSL ร่วมกับปัญหาอื่น ๆ ได้ประปรายเช่น polyneuropathy, diabetes, glucose intolerance, peripheral insulin resistance, renal tubular acidosis, hypertension, hypothyroidism, dyslipidemia^{1,9}

พยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อไขมันของ MSL ไม่มีเยื่อหุ้ม (non-encapsulated) พบ adipocytes ที่เหมือนเซลล์ไขมันทั่ว ๆ ไป⁴ มีทั้งขนาดปกติและขนาดที่เล็กกว่าปกติ และพบ spindle cell proliferation ซึ่งบ่งบอกว่ายังมีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตของ preadipocytes^{3,8} การศึกษาด้วย electron radio-autography พบ incomplete differentiation ของ preadipocytes⁴ ซึ่งอาจเป็นต้นตอในการพัฒนาไปเป็นเนื้อร้ายได้ ดังที่มีรายงาน malignant degeneration ใน MSL 1 ราย¹

การรักษา มีรายงานการใช้ β_2 agonist Salbutamol¹⁸ การผ่าตัดจะเพื่อความสวยงาม หรือหากมีการกดทับอวัยวะที่สำคัญเท่านั้น^{3, 8, 9} การหยุดดื่มแอลกอฮอล์ ทำให้ไขมันที่สะสมอยู่ใต้ผิวหนังยุบลงได้¹⁹ หรือไม่เพิ่มขึ้น³ การลดปริมาณที่ดื่มจะชะลอการสะสมเพิ่มขึ้นของเนื้อเยื่อไขมันด้วย¹⁹

สรุป

Madelung's disease เป็นโรคที่พบน้อย แต่ก็มีลักษณะที่เด่นชัด วินิจฉัยได้ด้วยลักษณะที่ปรากฏทางคลินิก(sight dignosis)⁴ ผู้ป่วยในรายงานนี้เข้าได้กับ MSL type I แม้ว่าในบางรายงานจะเรียกว่าเป็น benign symmetric lipomatosis^{4,12} แต่ก็ไม่ใช่ benign เสมอไป อาจมีเนื้อเยื่อไขมันส่วนเกินสะสมมากจนกดเบียดอวัยวะภายในที่สำคัญ เช่นเกิดภาวะ autonomic neuropathy จนเป็นอันตรายต่อชีวิต¹⁹ หรืออาจกลายเป็นมะเร็งได้¹ ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับพยากรณ์โรคและอายุขัยของผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁹ แต่การสามารถวินิจฉัยและแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดปัจจัยเสี่ยงแต่เนิ่นๆจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น^{3,19}

เอกสารอ้างอิง

1. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. Brit J Plast Surg 1983;36:187-9.
2. Pekan P, Prakunhangsit S, Nirapathpong-porn S, Thanomkiat W. CT Imaging of Madelung Disease: A Case Report. Asean J Radio 1995;1:7-9.
3. Hirose A, Okada Y, Morita E, Tanaka Y. Benign Symmetric Lipomatosis Associated with Alcoholism. Intern Med 2006;45:1001-5.
4. Plotnicov NA, Babayev TA, Lamberg MA, Altonen M, Syrjanen SM. Madelung's disease (benign symmetric lipomatosis). Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;66:171-5.
5. Loke TKL, Yung CK, Chow TL, Lo SS, Chan CS. Multiple Symmetric Lipomatosis in the Chinese: Ultrasound, CT and MR Imaging. Clinical Radiology 1998;53:903-6.
6. Shetty C, Avinash KR, Auluck A, Mupparapu M. Multiple symmetric lipomatosis (MSL) of neck in a child (Madelung's disease) : report of a rare presentation. Dentomaxillofac Radiol 2007;36:51-4.
7. Kitano H, Nakanishi Y, Takeuchi E, Nagahara K. Multiple symmetrical lipomatosis : no longer just a Mediterranean disease ORL J 1994;56:177-80.
8. Lee MS, Lee MH, Hur KB. Multiple Symmetric Lipomatosis. Journal of Korean Medical Science 1988;3:163-7.
9. Morinaka A, Sato T, Miyoshi H, Iwashita K. A case of multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). Auris Nasus Larynx 1999;26:349-53.

10. Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis : an updated clinical report. *Medicine* 1984;63: 56–64.
11. Gonzales–Garcia R, Francisco J, Rodriguez–Campo FJ, Sastre–Perez J, Mario F, Munoz–Guerra MF. Benign symmetric lipomatosis (Madelung’s disease): case reports and current management. *Aesth Plast Surg* 2004;28:108–12.
12. Boozan JA, Maves MD, Schuller DE. Surgical Management of Massive Benign Symmetric Lipomatosis. *Laryngoscope* 1992;102:94–9.
13. Berkovic SF, Andermann F, Shoubridge EA, Carpenter S, Robitaille Y, Andermann E, et al. Mitochondrial Dysfunction in Multiple Symmetrical Lipomatosis. *Ann Neurol* 1991;29:566–9.
14. Keskin D, Ezirmik N, Celik H. Familial Multiple Lipomatosis. *IMAJ* 2002;4:1121–3.
15. Urso R, Gentile M. Are ‘buffalo hump’ syndrome, Madelung’s disease and multiple symmetrical lipomatosis variants of same dysmetabolism *AIDS* 2001;15:290–1.
16. Teplitzky V, Halabe A. Fat Distribution in AIDS. *NEJM* 1999;340:969–70.
17. Borges A, Torrinha F, Lufkin RB, Abemayor E. Laryngeal Involvement in Multiple Symmetric Lipomatosis : The Role of Computed Tomography in Diagnosis. *Am J Otolaryngol* 1997;18:127–30.
18. Leung NW, Gaer J, Beggs D, Kark AE, Holloway B, Peters TJ. Multiple symmetric lipomatosis (Launois–Bensaude syndrome): effect of oral salbutamol. *Clin Endocrinol* 1987;27:601–6.
19. Enzi G, Busetto L, Ceschin E, Coin A, Digito M, Pigozzo S. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long–term longitudinal study. *International Journal of Obesity* 2002;26:253–61.