

# OMNIA

## Lipomatose múltipla familiar e sua etiopatogenia com base em diagnósticos diferenciais: Revisão bibliográfica

Centro Universitário de Adamantina  
Revista Científica OMNIA Saúde  
e-ISSN 1806-6763  
<http://doi.org/10.29327/2272174.6.1-6>

Anna Jullia Polisini Tirolli<sup>1</sup>,  
Jordana Barbosa Santos<sup>1\*</sup>,  
Marcela Bruno Nascimento<sup>1</sup>,  
Mário Augusto Gregório Neto<sup>2</sup>,  
Daniela Vieira Buchaim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

**Autor correspondente:**  
43819@fai.com.br

Recebido em: 28/05/2023  
Aceito em: 14/08/2023

**Resumo:** A lipomatose múltipla familiar (FML) é um distúrbio lipomatoso autossômico raro, caracterizado pela presença de alguns a vários lipomas encapsulados pelo corpo, mais especificamente no tronco, região lombar, braços e coxas. Ademais, a prevalência estimada dessa doença é de 0,002% ou equivalente a 1:50.000 na população. Haja vista, que essa patologia atinge preferencialmente homens da terceira idade, ela é herdada como uma doença autossômica dominante e a penetrância entre os sexos é variável dentro da mesma família. Esse trabalho foi realizado através de um estudo de uma revisão integrativa acerca da lipomatose múltipla familiar (FML), o qual buscou especificamente sua etiopatogenia com complemento na base em diagnósticos diferenciais de outras lipomatoses. Em suma, mesmo sendo pouco estudada geneticamente, diversas pesquisas notaram a relação da FML com o gene HMGA2 e seus códons, o que buscaria uma explicação para a lipogênese e a sensibilidade no armazenamento de gordura que esses pacientes apresentam. Por fim, é necessário um maior incentivo e estudos de casos de FML, para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e genéticos subjacentes, o que facilitaria os caminhos da pesquisa terapêutica, visto que os tratamentos são apenas cirúrgicos até o momento.

**Palavras-chave:** Lipomatose Múltipla Familiar; Gene HMGA2; Lipomatoses; Etiopatogenia; Gene autossômico dominante.

### INTRODUÇÃO

A lipomatose múltipla familiar (FML), diferente do lipoma popularmente conhecido e clinicamente frequente, é muito rara e pouco registrada, sendo que o primeiro caso foi relatado em 1846, por Sir Benjamin Brodie. Ademais, ela se caracteriza como múltiplos tumores benignos superficiais, ou seja, uma lipodistrofia na região subcutânea da pele, no qual se apresentam como massas ovais ou arredondadas de aspecto fibroelástico e bem encapsuladas, que geralmente não apresentam dor, tendo como maioria somente desconforto estético, sendo essa a principal queixa dos pacientes (WARE, R. et al., 2016).

Além disso, esta síndrome está relacionada a um distúrbio autossômico dominante, sendo ele com grande influência na hereditariedade, ou seja, comumente passando de pai para filhos (LEE, C.H. et al., 2011). Clinicamente se manifesta na terceira década de vida, porém uma minoria se apresenta na infância ou adolescência, devido a penetrância familiar dessa desordem, ademais, o sexo não é um fator de influência, pois diversos artigos demonstraram uma proporção clínica semelhante entre homens e mulheres com a presença de FML na família (RODRIGUES, D.M.B. et al., 2008).

Outrossim, os locais mais frequentemente acometidos pela Lipomatose Múltipla Familiar são: região lombar, abdome, coxas, antebraço e braço, sendo inabitual na cabeça e costas (SALAM, G.A. et al., 2002). Em contrapartida a essas regiões comuns da FML, na Doença de Madelung os locais mais acometidos são as regiões do pescoço, tronco superior, braços e pernas, o que facilita chegar no diagnóstico certo dessas lipodistrofias e a exclusão de diagnósticos diferenciais.

Hodiernamente, de acordo com artigos científicos e pesquisas, não há etiologia exclusiva e bem definida para esse distúrbio, sendo necessário ser melhor estudado suas bases biológicas e moleculares, pois as pesquisas nos trazem conhecimentos voltados a aspectos clínicos, e pouco se fala sobre manifestação genética e seu mapeamento. Até o momento, os estudos nos sugerem que há uma possível alteração da expressão do gene HMGA2 (High Mobility Group AT-hook 2), cuja função é atuar como um fator regulador da transcrição do DNA, devido ao rearranjo citogenético no componente 12q13-15. Partindo disso, o gene HMGA2 fica responsável por codificar proteínas da cromatina não histônicas, originando então alterações na conformação do DNA,

proliferação celular intensa e desenvolvendo os tumores benignos superficiais. Portanto, para a etiologia, é necessária uma tecnologia avançada para elucidar mais especificamente sobre condições genéticas, bem como sequenciamento genético e base moleculares (GRANADOS, D.M.M. et al., 2020). Contudo, apesar do acúmulo de adipócitos no subcutâneo, e popularmente isso se fazer referência com gordura externa, foi constatado que a FML não possui relação com a síndrome metabólica. Diferentemente da Doença de Madelung, que está amplamente relacionada com uma desordem metabólica e excesso de álcool. A Lipomatose Múltipla Familiar não depende de anormalidades nos níveis de glicose sanguínea, nem de resistência insulínica, de aumento de lipídeos séricos, da função renal e hepática, de hemoglobina, de glóbulos brancos e da velocidade de hemossedimentação, ou seja, a FML tem influência em bases genéticas, não constatando alterações externas (IMERCI, A. et al., 2012).

O diagnóstico dessa síndrome é exclusivamente clínico, sendo importante realizar diagnósticos diferenciais para excluir diversos outros distúrbios. A ultrassonografia é utilizada como principal meio de investigação das características específicas e, se houver dúvida, a ressonância magnética e biópsia podem ser recorridas. Ademais, o que também auxilia no diagnóstico diferencial é a localização dos tumores, como por exemplo na doença de Madelung tipo I que afeta a parte superior do corpo e região cervical, podendo se manifestar da terceira à sexta década de vida. Importante também distinguir com a doença de Dercum no qual o paciente também apresenta lipodistrofia, porém manifesta dor em nódulos, já ficando descartada na suspeita de FML (VIEIRA, M.V. et al., 2001).

Por fim, o tratamento, até o momento, é cirúrgico como lipoaspiração, lipectomia, lipólise ou crioterapia (LEMAITRE, Madleen. et al., 2021). No entanto, estudos recentes notaram que terapia com 20 miligramas/dia de estatina durante quatro anos foi significativo na redução do tamanho dos lipomas, sendo necessário um estudo coorte mais a fundo para viabilizar essa intervenção medicamentosa. Pois mesmo com tratamento invasivo, as chances de recidivas ainda são predominantes e a questão estética com as cicatrizes deixadas também se tornam um problema.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O tipo de pesquisa realizado no presente estudo foi uma revisão integrativa acerca da lipomatose múltipla familiar (FML), o qual estudou sua etiopatogenia com complemento na base em diagnósticos diferenciais de outras lipomatoses. A estratégia para seleção dos materiais utilizados foi realizada nas plataformas Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Pubmed. Os descritores utilizados foram: genética, lipomatose múltipla familiar, etiopatogenia e gene.

Como critérios de inclusão para seleção dos artigos utilizados na revisão foram analisados: (1) artigos relacionados a lipomatose múltipla familiar (FML) e sua etiopatogenia; (2) artigos publicados de 2001 a 2023; (3) utilizando o filtro a partir de: etiopatogenia, genética e lipomatose múltipla familiar- FML, (4) publicações na língua portuguesa e inglesa que abrangem o devido tema e (5) qualidade da descrição com relação à patogenia.

Os critérios de exclusão foram obtidos seguindo: (1) artigos não disponíveis de forma íntegra e gratuita; (2) artigos publicados anteriormente ao ano de 2001; (3) artigos sem ligação a etiopatogenia da lipomatose múltipla familiar. Assim foram encontrados e selecionados quatro artigos que serão citados e apresentados a posteriori na Figura 1 e Figura 2.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

É perceptível que a lipomatose múltipla familiar (FML) é uma síndrome genética rara, que devido a poucos estudos e investimentos científicos, muitas vezes passa despercebida pelos profissionais e população. Geneticamente falando, é uma desordem benigna autossômica dominante, no entanto, casos de herança recessiva também já foram registrados (WARE, R. et al., 2016). Ademais, (LEE, C.H. et al., 2011) realizaram um estudo, no qual mostraram que os lipomas se tornam perceptíveis após os 30 anos de idade do indivíduo, mas que podem anteceder a primeira e a segunda década de vida, não apresentando sintomas expressivos em qualquer faixa etária.

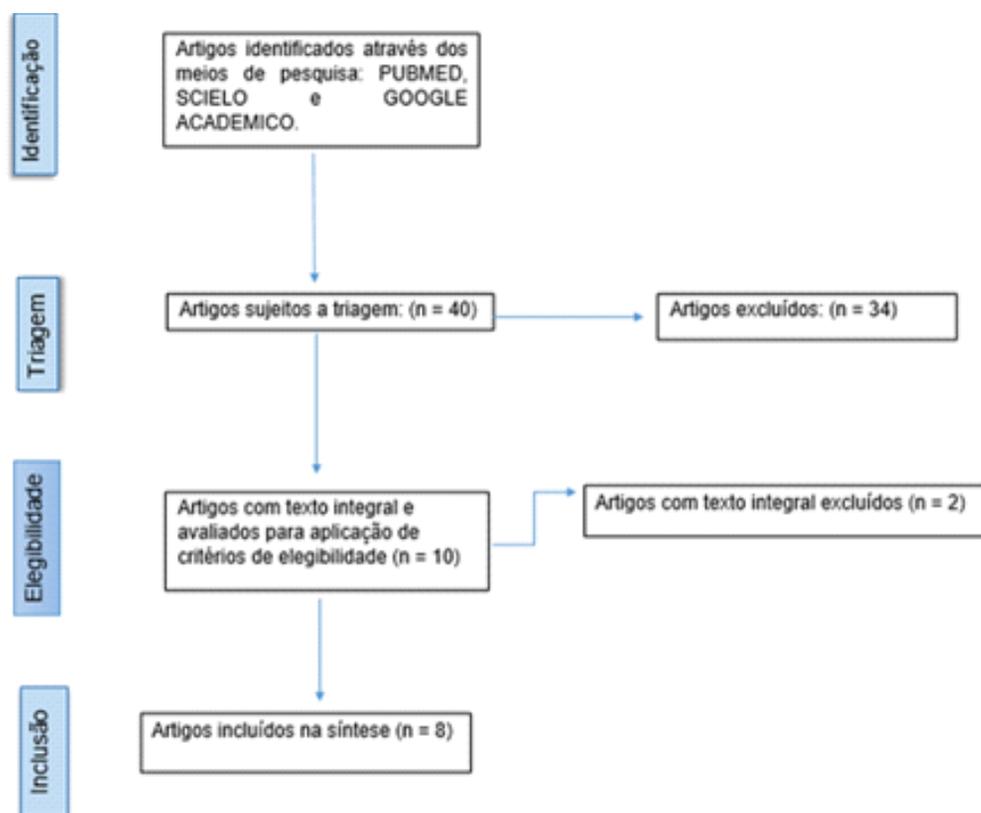


Figura 1: Prisma, 2023.

Tabela 1: Seleção dos artigos utilizados para a revisão bibliográfica da literatura relacionada a Lipomatose familiar múltipla e sua etiopatogenia.

AUTORES	ANO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS ACHADOS	ARTIGO
VIEIRA M.V., GRAZZIOTIN R.U, ABREU M., C. D., Silveira, M.F., Furtado, Á. P. A., & Genro, C. H.	2001 SCIELO	Relato de caso	Lipomatose simétrica múltipla e sua relação com outros distúrbios como por exemplo metabólico.	LIPOMATOSE SIMÉTRICA MÚLTIPLA (DOENÇA DE MADELUNG); RELATO DE UM CASO.
GOHAR A. SALAM, M.D., D.O.	2002 PUBMED	Revisão	Tratamento em excisão de lipomas.	LIPOMA EXCISION.
LEE CH, SPENCE RAJ, UPADHYAYA M & MORRISON PJ.	2011 SCIELO	Relato de caso	Relação da lipomatose múltipla familiar com a genética da herança autossômica dominante.	FAMILIAL MULTIPLE LIPOMATOSIS WITH CLEAR AUTOSOMAL DOMINANT INHERITANCE AND ONSET IN EARLY ADOLESCENCE.
AHMET IMERCI, AHMET KAYA, GOKHAN ILYAS & LEVENT SURER.	2012 GOOGLE ACADÊMICO	Relato de dois casos	Correlação genética em dois casos de Lipomatoses.	FAMILIAL MULTIPLE LIPOMATOSIS: REPORT OF TWO CASES.
WARE R, MANE A, SAINI S & SAINI N.	2016 GOOGLE ACADÊMICO	Relato de caso	Lipomatose múltipla familiar vista a partir do procedimento por PAAF.	FAMILIAL MULTIPLE LIPOMATOSIS—A RARE SYNDROME DIAGNOSED ON FNAC.
MEJIA GRANADOS, BAPTISTA, BONADIA, BERTUZZO & STEINER.	2020 PUBMED	Estudo de caso	Abordagem da variação genética correlacionada ao gene HMGA2.	CLINICAL AND MOLECULAR INVESTIGATION OF FAMILIAL MULTIPLE LIPOMATOSIS: VARIANTS IN THE HMGA2 GENE.
LEMAITRE, CHEVALIER, JANNIN, BOURRY, ESPIARD, & VANTYGHEM.	2021 PUBMED	Revisão integrativa	Lipomatoses: análise comparativa entre múltipla simétrica e múltipla familiar.	MULTIPLE SYMMETRIC AND MULTIPLE FAMILIAL LIPOMATOSIS.

Fazendo uma comparação com os relatos de casos de pacientes portadores da doença de Madelung, o qual é rotineiramente levada como hipótese do diagnóstico sobre a FML, chegou-se à conclusão que o caso da desordem lipomatosa de Madelung é voltado a relação com álcool, hepatopatias e desordens metabólicas, como resistência à insulina, já no caso da lipomatose múltipla familiar a predominância foi a genética e suas desordens na transcrição do DNA (Figura 3).

Além disso, de acordo com um estudo realizado por (GRANADOS, D.M.M. et al., 2020), onde foram selecionadas cinco famílias distintas com presença de lipomatose múltipla familiar, e foi notório que a proporção de indivíduos afetados em ambos os sexos é semelhante, o que relatou uma equidade sexual próxima a 1:1 (10 homens vs 13 mulheres) descrito na Figura 4. Todavia, com base nesses resultados abordados, gerou uma instabilidade na prevalência sexual da síndrome, pois em diversos artigos foram apontados que os homens possuíam maior prevalência que mulheres, com isso, este presente trabalho levou em consideração diversos fatores para justificar o aumento de casos reportados em mulheres e até mesmo essa equidade sexual na proporção, e o mais relevante foi devido ao público feminino procurar mais atendimento médico do que o público masculino, justificando o aumento de registros de casos na população feminina.

Contudo, entrando para a parte clínica, foi citado que na FML os lipomas estão presentes mais frequentemente em região lombar, abdome, coxas, antebraço e braço, além de serem encapsulados, múltiplos e indolores e que, por não causar nenhuma alteração e prejuízo significativo para o funcionamento normal do corpo, os pacientes só procuram auxílio médico quando se trata de insatisfação estética.

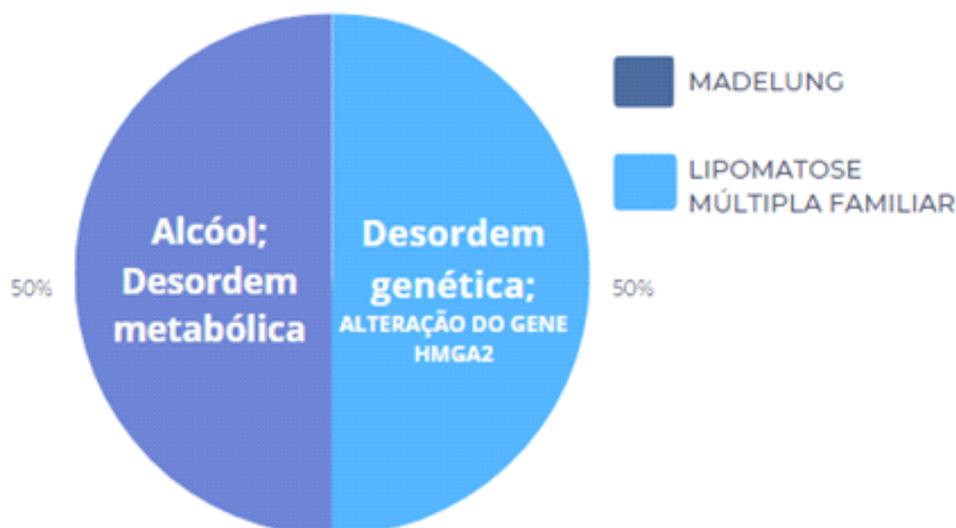
Além disso, acredita-se que diversos fatores possam estar correlacionados com o desenvolvimento desses tumores lipomatosos, como por exemplo o excesso de peso e o crescimento exacerbado de nódulos durante e/ou após a gravidez, o que faz relação com fatores exógenos que, nesse caso, seria uma dieta desregulada principalmente com altas concentrações de carboidratos e gorduras, podendo também estar adjunto a alterações metabólicas (dislipidemia ou alterações na dessaturação de ácidos graxos), por isso explicaria a tentativa de uma administração de estatina na prevenção e redução do tamanho dos lipomas. Por fim, constata-se que os mecanismos

hormonais podem estar envolvidos no aparecimento desses nódulos, tendo como consequência a hiperplasia de adipócitos (RODRIGUES, D.M.B. et al., 2008).

Em relação ao diagnóstico da FML, segundo (VIEIRA, M.V. et al., 2001), é exclusivamente clínico e relatam possibilidades de grandes erros de diagnóstico por ser uma patologia altamente similar à doença de Dercum ou a de Madelung. Devido a isso, para chegar a uma certeza, requer uma atenção rigorosa durante a anamnese e exame físico, até que o reconhecimento final seja feito, sendo utilizado principalmente, mecanismos de exclusão para diferenciar as síndromes, como por exemplo a dor, que difere a FML de uma doença de Dercum, onde a dor é prevalente, ou então a localização e relação com álcool, diferenciando a Lipomatose múltipla familiar da patologia de Madelung, também é usado o auxílio de exames de imagens, como uma ultrassonografia para avaliar o tumor quanto a suas características e localização.

Ademais, com relação aos tratamentos disponíveis serem a maioria invasivos, de acordo com um estudo realizado por (LEMAITRE, M. et al., 2021) a terapia com estatina na lipomatose múltipla familiar mostrou-se importante na redução de  $\frac{1}{4}$  do tamanho dos lipomas em relação ao início do tratamento, o qual foi utilizado 20 miligramas por dia de estatina em um indivíduo por um período de 4 anos, porém esse tratamento necessita ainda de maiores estudos, tanto para atingir um maior público alvo, quanto em relação aos seus efeitos colaterais a longo prazo.

Por fim, diante de todos os tratamentos oferecidos, a lipoaspiração fica sendo a de maior eficácia estética, já que a lipectomia gera resultados inestéticos associado a cicatrizes, apesar de esta última ser a de maior escolha pelos pacientes, principalmente pelo custo benefício. Também é possível realizar o procedimento de lipólise com uso de repetidas injeções de fosfatidilcolina, na qual tem a função de causar absorção de gorduras pelo organismo, entretanto não foi eficaz para a extinção total do tumor (LEMAITRE, M. et al., 2021).



**Figura 2:** Diferenciação das bases patogênicas de cada síndrome. LEMAITRE, Madleen, et al. **Multiple symmetric and multiple familial lipomatosis.** La Presse Médicale, v. 50, n.3. 2021. (Adaptado pelos autores, 2023).



**Figura 3:** Heredograma familiar de FML, onde mostra uma herança autossômica dominante e a equidade dos gêneros.

**A:** Gene dominante; **a:** Gene recessivo.

MEJÍA GRANADOS, D. et al. **Clinical and molecular investigation of familial multiple lipomatosis: variants in the HMGA2 gene.** (Adaptado pelos autores, 2023)

### CONCLUSÃO

De acordo com a revisão bibliográfica, reuniu-se informações acerca da Lipomatose múltipla familiar e suas características, destacando sua etiopatogenia, tratamento e diagnósticos diferenciais com outras doenças, como por exemplo, doença de Madelung. Em busca de aprofundamento de estudos sobre a FML, apesar da escassez do assunto.

Conclui-se que são tratamentos em sua grande parte invasivos necessitando de mediação cirúrgica, visto que, o tratamento com estatinas não possui boa

porcentagem de testes realizados. Consequente é evidente que a etiopatogenia da lipomatose múltipla familiar continua sendo subestimada por tratar-se de uma síndrome rara e benigna, a qual possui em sua maioria a característica genética autossômica dominante, hereditária e provável alteração do gene HMGA2 presente nos poucos estudos sobre a FML. Por fim, é perceptível a limitação de informações relacionadas ao tema disposto, colocando em evidência a necessidade de novos estudos, dados e referências visando uma melhor investigação da

etiopatogenia e dos possíveis tratamentos da Lipomatose múltipla familiar, no intuito de contribuir para melhoria na qualidade de vida dos pacientes que apresentam essa lipodistrofia e promover um avanço na medicina molecular do país.

## AGRADECIMENTOS

Nossos sinceros agradecimentos primeiramente a Deus, que foi e é o nosso grandioso sustento para chegarmos até aqui, dando-nos a graça de que com o instrumento dessa profissão possamos auxiliar e salvar vidas.

Aos nossos pais e familiares que não medem esforços para prover uma excelente formação a nós, e que sempre estão do nosso lado com palavras de conforto e força nas horas difíceis, não nos deixando desanimar e tampouco desistir.

Aos nossos queridos orientadores Daniela Vieira Buchaim e Mário Augusto Gregório Neto, que sempre estiveram dispostos e solícitos para nos auxiliar nesse trabalho, além da dedicação, compreensão e gentileza para conosco.

Ao excelentíssimo reitor Prof. Dr. Alexandre Teixeira de Souza, ao coordenador do curso de medicina, Dr. Miguel Angelo de Marchi e coordenador do internato Dr. Osmar de Oliveira Ramos, pelos incentivos à pesquisa e as oportunidades acadêmicas que nos proporcionaram.

Por fim e não menos importante, ao Centro Universitário de Adamantina (UNIFAI) e a todos os docentes por todos esses anos inesquecíveis, que nos proporcionaram crescimento emocional e intelectual, sempre nos ensinando a sermos pessoas mais fortes e responsáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IMERCI, Ahmet et al. **Familial Multiple Lipomatosis: Report of Two Cases.** *Firat Tıp Dergisi*, v. 17, n. 4-1, p. 17-20, 2012.

LEE, C.H., et al. **Familial multiple lipomatosis with clear autosomal dominant inheritance and onset in early adolescence.** *Case Reports, BMJ*. 2011.

LEMAITRE, Madleen, et al. **Multiple symmetric and multiple familial lipomatosis.** *La Presse Médicale*, v. 50, n.3. 2021.

MEJÍA GRANADOS, D. et al. **Clinical and molecular investigation of familial multiple lipomatosis: variants in the HMGA2 gene.** Dove press: *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 1-10p. 2020.

RODRIGUES, Gonçalo Manuel Baptista. **Lipomatose Simétrica Múltipla: síndrome ou doença?**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior (Portugal).

SALAM, Gohar A. **Lipoma excision.** *American family physician*, v. 65, n. 5, p. 901-905, 2002.

VIEIRA, Marcelo Vasconcelos et al. **Lipomatose simétrica múltipla (doença de Madelung): relato de um caso.** *Radiologia Brasileira*, v. 34, p. 119-121, 2001.

WARE, Rahul, et al. **Familial multiple lipomatosis a rare syndrome diagnosed on FNAC.** *Case Reports, International Journal of Medical Science and Public Health* v.5, n.2. 2016.