

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Daugybinė lipomatozė: etiologija, paveldimumas, simptomatika, gydymas  
Multiple Symmetric Lipomatosis: Causes, Inheritance, Symptoms, Treatment**

**Emilis Gaidauskas** VI kursas, 4 gr.

**Klinikinės medicinos instituto reumatologijos, ortopedijos – traumatologijos ir  
rekonstrukcinės chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

asist. Dr. Giedrė Stundžaitė–Baršauskienė  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

\_\_\_\_\_  
(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. (HP) dr. Irena Butrimienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024–05–09

Studento elektroninio pašto adresas

emilis.gaidauskas@mf.stud.vu.lt

## SANTRUMPOS

AKT – baltymų kinazė B

ALAT – alaninaminotransferazė

ANA – antibranduoliniai antikūnai (*angl. anti–nuclear antibodies*)

ASAT – aspartataminotransferazė

C4 – komponentas 4

CAPSL – į kalcifosiną panašus baltymas

CPAP (*angl. continuous positive airway pressure*) - nuolatinio teigiamo kvėpavimo takų slėgio terapija.

CRB – c reaktyvusis baltymas

CSNK2 – kaseino kinazė 2

DL – daugybinė lipomatozė

ERK – mitogenų aktyvinama baltymų kinazė

FGF21 – fibroblastų augimo faktorius 21

FGF21 – fibroblastų augimo faktorius 21

GGT –  $\gamma$ -glutamilttransferazė

IgG – imunoglobulinas G

KT – kompiuterinė tomografija

LIPE – lipazė E

MFN2 – mitofuzinas 2

miRNR – mikro ribonukleino rūgštis

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

MT-TK – mitochondrijoje užkoduota lizino transportinė mikro ribonukleino rūgštis

PET – pozitronų emisijos tomografija

UCP1 – atjungiantis baltymas 1

## SANTRAUKA

Daugybinė lipomatozė išlieka neišspręsta problema – dėl savo retumo ir heterogeniškos patofiziologijos bei klinikinės išraiškos stinga didelės imties tyrimų, aiškiai apibrėžiančių diagnostikos ir gydymo kriterijus. Tačiau, vystantis genetikos ir ląstelių biologijos mokslams, atrandama vis daugiau genų, siejamų su šia liga, keliamos naujos ligos patogenezės teorijos. Šiame darbe pateikiamas su liga asocijuojamų genų ir genų produktų sąrašas, aprašomos pakitusios jų veiklos pasekmės ląstelės funkcionavimui ir ateities galimybės į patogenezę nukreiptai terapijai. Darbe nagrinėjama daugialypė, su liga siejama simptomatika bei gretutinės ligos, kurių kontrolė ir gydymas – svarbūs lipomatoze sergančių pacientų priežiūros kriterijai ligos progresavimui stabdyti ir gyvenimo kokybei gerinti. Aprašomi radikalūs ir konservatyvūs gydymo metodai, kurie yra pritaikomi atsižvelgiant į norimą pasiekti gydymo efektą.

Multiple lipomatosis remains an unsolved problem: due to its rarity and heterogeneous pathophysiology and clinical presentation, there is a lack of large-sample studies that clearly define diagnostic and therapeutic criteria. However, with the advances in genetics and cell biology, more and more genes associated with the disease are being discovered and new theories of pathogenesis are being put forward. This paper provides a list of genes and gene products associated with the disease, describes the consequences of their altered activity on cellular function and the future possibilities for pathogenesis-targeted therapy. It addresses the multiple symptomatology and comorbidities associated with the disease, their control and treatment, which are important criteria for the care of patients with lipomatosis, for slowing down the progression of the disease and for improving their quality of life. Radical and conservative treatment approaches are described and tailored according to the desired therapeutic effect.

## RAKTAŽODŽIAI

Madelungo liga, Launois–Bensaude liga, daugybinė simetrinė lipomatozė, etiologija, paveldimumas, simptomatika.

Madelung's disease, Launois–Bensaude disease, multiple symmetric lipomatosis, causes, symptoms.

## ĮVADAS

Lipomos yra dažniausias minkštųjų audinių tumoras (1). Tais atvejais, kai lipomų pradeda daugėti, t. y., vystantis lipomatozei, galimas reikšmingas poveikis sergančiojo gyvenimo kokybei, o kai kuriais atvejais, dėl lipomų poveikio anatomicinėms struktūroms, atsirasti ir pavojus gyvybei. Daugybinė lipomatozė įvairiuose šaltiniuose įvardijama skirtingais terminais, tokiais kaip Madelungo liga ir Launois–Bensaude liga. Pirmą kartą aprašyta anglų chirurgo Benjamin'o Brodie dar XIX amžiaus viduryje, dažniausiai aptinkama Viduržemio sričių populiacijose, kur dabartiniais duomenimis ligos sergamumas siekia 4 atvejus 100 000 gyventojų. Nepaisant šios ligos retumo svarbu išsamiai iširti jos patofiziologiją bei gydymo galimybes – manoma, jog ligą sukeltantys patofiziologiniai mechanizmai gali būti susiję su kitomis metabolinėmis ir mitochondrijų funkcijos sutrikimo ligomis (2). Naujai atrasti daugybinės lipomatozės gydymo metodai, veikiantys patofiziologinius mechanizmus, galėtų būti naudojami ir kitų patofiziologiškai panašių ligų terapijai, o nagrinėjamos ligos gydymas – reikšmingai pagerinti pacientų gyvenimo kokybę (2,3). Daugybinė lipomatozė įvardijama kaip gerybinis susirgimas, tačiau naujuose literatūros šaltiniuose šia nuostata yra abejojama, remiantis tuo, jog ligos sukeliama simptomatika gali kelti grėsmę gyvybei. Liga yra problematiška, nes ją sukeltantys patofiziologiniai mechanizmai nėra gerai išaiškinti, egzistuoja tik simptomus lengvinantis šios ligos gydymas. Klinikinė ligos išraiška daugialypė – tai apsunkina savalaikę jos diagnostiką. Šiame darbe apibendrinama naujausiuose literatūros šaltiniuose pateikiama informacija apie ligos etiologiją, paveldimumą, klinikinę diferencinę diagnostiką ir vyraujančias gydymo galimybių nuostatas.

## LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros šaltinių paieška atlikta PRISMA metodu, pirminei atrankai naudojant PubMed duomenų bazę. Pirminė publikacijų paieška atlikta 2024 m. balandžio 7 d. Tiriamos ligos paieškai praplėsti buvo panaudotas MeSH (Medical Subject Headings) terminų žodynas – taip į paiešką buvo įtraukti ir alternatyvūs daugybinės lipomatozės sinonimai – Madelung'o liga ir Launois–Bensaude'o sindromas. Pirminei identifikacijai buvo atrinkti šaltiniai, kurių tekstuose buvo minimi etiologijos, paveldimumo, simptomatikos ir gydymo terminai bei jų sinonimai. Galutinės pirminės atrankos paieškos tekstas: „((((((((Multiple Symmetrical Lipomatoses) OR (Symmetrical Lipomatoses, Multiple)) OR (Launois–Bensaude Syndrome)) OR (Launois Bensaude Syndrome)) OR (Symmetrical Lipomatosis, Multiple)) OR

(Madelung Disease)) OR (Madelung’s Disease)) OR (Multiple Symmetric Lipomatosis)) OR (Multiple Symmetric Lipomatosis)) AND (((((((((Causes) OR (cause)) OR (etiology)) OR (aetiology)) OR (inheritance)) OR (symptoms)) OR (signs)) OR (treatment)) OR (management))“. Šiuo būdu rasti 738 pirminiai paieškos rezultatai. Literatūros šaltinių įtraukimo ir atmetimo kriterijai pateikiami pirmoje lentelėje. Pasinaudojant automatiu filtravimu, pirmiausia buvo atmesti visi straipsniai, publikuoti seniau nei prieš 5 metus nuo pirminės šaltinių atrankos datos – atmetos 636 publikacijos. Atmesti mokami ar nevisiškai pasiekiami tekstai – atmesta 31–a publikacija. Atrinktos tik klinikinių atvejų, klinikinių tyrimų, meta–analizių, atsitiktinių kontroliuojamų tyrimų, apžvalgų ir sisteminių apžvalgų publikacijos anglų kalba, susijusios tik su tiriamomis šio darbo temomis – atmetos 25–ios publikacijos. Galiausiai, atliekant rankinę publikacijų atranką, papildomai atmesta dar 10 publikacijų. Priežastys: neteisingai pažymėta ir netinkama publikacijos rūšis, tekstas ne anglų kalba, neprieinamas viso teksto dokumentas, aprašomos ne su šio darbo tema susijusios ligos. Galutinis atrinktų publikacijų skaičius – 35.

<b>Kriterijus</b>	<b>Įtraukimo kriterijus</b>	<b>Atmetimo kriterijus</b>	<b>Atrinktų publikacijų skaičius</b>
Laikotarpis	2019-04-07 – 2024-04-07	Vėliau ar anksčiau publikuoti tekstai	102
Teksto prieinamumas	Nemokamai prieinamas tekstas, viso teksto publikacija	Mokamai prieinamas tekstas, neviso teksto publikacija	71
Publikacijos rūšis	Klinikiniai atvejai, klinikiniai tyrimai, meta–analizės, atsitiktiniai kontroliuojami tyrimai, apžvalgos, sisteminės apžvalgos	Knygos, dokumentai, laiškai	46
Kalba	Anglų kalba	Kitos kalbos	46

Kita – rankinė atranka	Visi aukščiau pateikti įtraukimo kriterijai	Visi aukščiau paminėti atmetimo kriterijai, su darbo tema nesusijusios publikacijos	35
------------------------	---	---	----

**1 lentelė:** Pirminės šaltinių atrankos įtraukimo ir atmetimo kriterijai.

Antriniai literatūros šaltiniai buvo atrinkti naudojantis PubMed duomenų baze, remiantis pirminių šaltinių citavimu ir tolimesne informacijos paieška žmogaus genomo duomenų bazėse (pvz.: ClinVar, Ensembl, Human Gene Mutation Database, OMIM) bei retų ligų duomenų bazėje (Orphanet).

## ETIOLOGIJA IR PAVELDIMUMAS

Lipomatozė apibūdinama kaip liga, kuriai būdinga daugybinės gerybinės lipomos kūne be lipoatrofijos požymių (4). DL (daugybinė lipomatozė) dažniau paveikia vyriškos lyties asmenis, kurie piktnaudžiauja alkoholiu (60–90 % atvejų), tačiau ja sirgti gali ir moterys (vyrų ir moterų sergamumo santykis, skirtingų literatūros šaltinių duomenimis, svyruoja tarp 15:1–30:1) bei asmenys, neturintys alkoholio vartojimo anamnezės (4–7). Taip pat su liga susijęs metabolinis komponentas – nutukimas, antro tipo cukrinis diabetas (4,8). DL paplitimas didžiausias Viduržemio populiacijose, čia jis siekia 4 atvejus 100 000–ių gyventojų (9), o kitose populiacijose (pvz.: šiaurės Prancūzijoje, Azijoje) gali būti 10 kartų mažesnis (4). Vis dėlto sergamumas fiksuojamas visose rasėse (4). Sergamumas daugybine lipomatoze yra susijęs su amžiumi – ligos sergamumo pikas yra 30–60 metų amžiaus tarpsnis (4). Egzistuoja kelios teorijos, aiškinančios DL patogenezę. Jos remiasi vidiniais bei išoriniais patogenetiniais faktoriais, kuriems priskiriami: psichologinė trauma, hipotaliaminiai ar hipofizės pažeidimai, prieskydinės liaukos tumorai, alkoholio vartojimas bei genetinės mutacijos, adrenerginio lipolizės aktyvavimo sutrikimas (4,10). Išskiriamos dvi pagrindinės patofiziologijos teorijos:

- Rudojo riebalinio audinio
- Uždegimo, alkoholio vartojimo ir limfinės sistemos (8).

Rudojo riebalinio audinio teorija: UCP-1 (atjungiančio baltymo 1) ir CAPSL (į kalcifosiną panašaus baltymo), atitinkamai atsakingų už ląstelės mitochondrijų aktyvumą ir adipogenezę, aktyvumo pokyčiai buvo pastebėti šeiminiuose ir sporadiniuose DL atvejų pacientų adipocituose. Adipocitai, išauginti iš DL pacientų riebalinio audinio, turėjo daugybę

riebalų lašelių, o tai koreliuoja su rudojo riebalinio audinio morfologija. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, jog pakitusios pre-adipocitinės mezenchiminės kamieninės ląstelės, adipogenezės procesas ir ląstelės energijos apykaita yra svarbūs faktoriai daugybinės lipomatozės vystymosi procese. Literatūros duomenimis, mikro ribonukleino rūgščių miR-125a-3p ir miR-483-5p kiekiai taip pat padidėja DL pacientų riebaliniame audinyje. Šios miRNR skatina adipogenezę veikdamos RhoA / ROCK1 / ERK1 / 2 ląstelės signalizavimo kelią (11). Nors PET / KT (pozitronų emisijos tomografijos ir kompiuterinės tomografijos) tyrimų metu rudasis riebalinis audinys nebuvo aptiktas daugybinės lipomatozės paveiktose poodinio riebalinio audinio lokacijose, tai nepaneigia šios hipotezės, kadangi patofiziologinis mechanizmas gali veikti per ląstelių virtimą į rudojo riebalinio audinio ląsteles, o ne jau egzistuojančių rudųjų adipocitų proliferaciją (8).

Uždegimo, alkoholio vartojimo ir limfinės sistemos teorija: lyginant su nepakitusiu audiniu, DL paveiktame audinyje fiksuojamas padidėjęs interleukino-6 kiekis. Alkoholio vartojimas taip pat indukuoja baltymo CYP2E1 (citochromo P450 sistema) veiklą riebaliniame audinyje, kuris skatina adipocitų apoptozę ir audinio uždegimą. Zhang et al. teigimu, citochromo P450 sistemą aktyvuoti taip pat gali ir kitos kenksmingos cheminės medžiagos, pavyzdžiui, pesticidai (12). Kepenys produkuoja daugiau nei 50 % limfos, patenkančios į krūtinės ląstos limfagysles (8). Esant kepenų suriebėjimui ir / ar ciroziniam pokyčiams, kepenų limfos produkcija dar labiau išauga. Pastebėta, jog daugelyje vyrų, sergančių DL, riebalinės masės augo kakle, krūtinės ląstoje ir pilvo regione – vietose, pro kur prateka didžioji dalis limfos. Tyrimų su graužikais metu pastebėta, jog jiems sukėlus ūmią alkoholinę intoksikaciją padidėja mezenterinių limfagyslių pralaidumas (dėl to auga riebalinis audinys), vystosi perilimfinio riebalinio audinio uždegiminis atsakas ir pakinta sisteminis adipokinų profilis (8,13). Nesaikingas alkoholio vartojimas ir jo sukeliama mitochondriniai pažeidimai (oksidacinis mitochondrinės DNR pažeidimas), adrenerginės lipolizės proceso sutrikdymas, gali inicijuoti DL išsivystymą (14). Alkoholis ir jo metabolizmo produktai toksiškai veikia ir kitus kūno audinius bei procesus: žarnyno mikrobiotą, lipidų metabolizmą, sukelia mitochondrijų oksidacinį stresą, veikia adipokinų signalizavimo kelius, pvz., FGF21 (fibroblastų augimo faktorius 21) (15).

Nustatyta keletas genų mutacijų, kurios turi įtakos vystantis DL. Pora jų – MFN2 (mitofuzinas 2) ir LIPE (lipazė E) nulinės mutacijos. MFN2 genas koduoja mitofuziną-2, guanozino trifosfatą, lokalizuotą išorinėse mitochondrijų membranose, – ji atsakinga už mitochondrijų susijungimą bei ląstelės energijos metabolizmą (4,16). LIPE koduojamas

baltymas yra hormonams jautri lipazė E, atsakinga už trigliceridų metabolizmą. Taip pat genetiniams etiologiniams faktoriams priskiriamos ir mitochondrinės lizino transportinės RNR MT-TK geno mutacijos (17). Lindner et al. tyrimo metu nustatytas genas CAPSL, kurio sumažinto aktyvumo mutacijos buvo aptiktos keturias kartas besitęsiančios daugybinės lipomatozės pacientų atvejuose. Atliekant tolimesnius tyrimus CAPSL sumažėjęs aktyvumas buvo rastas dar dešimtyje tarpusavyje nesusijusių sporadinių DL atvejų, tačiau tyrimas neįrodė, jog ši mutacija yra monogeninė ligos priežastis (18). Sanna et al. taip pat pateikia AKT, CK2 bei ERK1 / 2 baltymus kaip galimus taikinius daugybinei lipomatozei gydyti. Jų tyrimo metu buvo nustatyta, jog šių baltymų aktyvumas pacientų, sergančių daugybine lipomatoze, mėginiuose buvo reikšmingai padidėjęs (19).

Genas (-ai)	Geno (-ų) lokacija genome	Genų ekspresijos produktas ir jų funkcija organizme	Geno (-ų) produkto veiklos pokytis DL atveju
MFN2	1p36.22	Mitofuzinas 2. Mitochondrijos membranos baltymas, reikalingas mitochondrijom susijungti ir mitochondrijų tinklui palaikyti	↓
LIPE	19q13.2	Lipazė E. Trigliceridų depo hidrolizė į laisvasias riebalų rūgštis	↓
MT-TK	NC_012920.1 (mitochondrinė DNR)	Mitochondrijoje užkoduota transportinė mikro ribonukleino rūgštis, pernešanti liziną, dalyvauja translacijos procese	↓
CAPSL	5p13.2	Į kalcifosiną panašus baltymas. Dalyvauja kalcio jonų sujungime citoplazmoje	↓
AKT1, AKT2, AKT3	14q32.33, 19q13.2, 1q43-q44	Baltymų kinazė B (AKT). Dalyvauja gliukozės apykaitos, transkripcijos, ląstelių proliferacijos bei apoptozės, migracijos procesuose	↑



CSNK2A1, CSNK2A2, CSNK2B	20p13, 16q21, 6p21.33	Kaseino kinazė 2 (CK2). Dalyvauja ląstelės ciklo reguliavimo procese, baltymo aktyvumas sąlygoja ląstelės proliferacijos procesus	↑
ERK1 / 2	16p11.2, 22q11.22	Mitogenų aktyvinama baltymų kinazė 1 ir 3. Atlieka reguliuojamąją funkciją ląstelės proliferacijos ciklo procese	↑
UCP1	4q31.1	Atjungiantis baltymas 1. Dalyvauja termogenezės procese rudojo riebalinio audinio ląstelėse	↓

**2 lentelė:** Genai siejami su daugybine lipomatoze, jų lokacija genome, ekspresijos produktas ir produkto nustatytas veiklos pokytis daugybinės lipomatozės atveju – padidėjęs arba sumažėjęs veiklos aktyvumas (2,18,19).

Histologiškai su DL siejamame audinyje paprastai yra stebimi proliferacinio tipo pokyčiai, adipocitų ląstelės yra gerai diferencijuotos (19,20).

## SIMPTOMATIKA

Egzistuoja keli tarpusavyje besiskiriantys daugybinės lipomatozės (*OrphaNet ligos kodas ORPHA:2398 / OMIM katalogo numeris 151800*) ligos tipai. Tipiškiausias jų – pirmasis – paveikia viršutinę kūno dalį ir sprando regioną (lipomoms deformuojant sprandą, susidaro vadinamas „buivolo kaklo“ fenomenas) (4). Skirtingai negu Dercum'o, kitos poodinio riebalinio audinio ligos, atveju (*OrphaNet ligos kodas ORPHA:36397 / OMIM katalogo numeris 103200*), daugybinės lipomatozės fone nepasireiškia lipomų skausmingumo simptomai.

Labai dažnai pasireiškiantys daugybinės lipomatozės (DL) simptomai: nenormali riebalinio audinio morfologija, sąnarių skausmas, sąnarių sustingimas, daugybinės lipomos. Dažnai pasireiškiantys simptomai ir būklės: eisenos sutrikimai, hepatomegalija, rezistentiškumas insulinui, parestezijos, periferinė neuropatija ir susilpnėję sausgyslių refleksai (21).

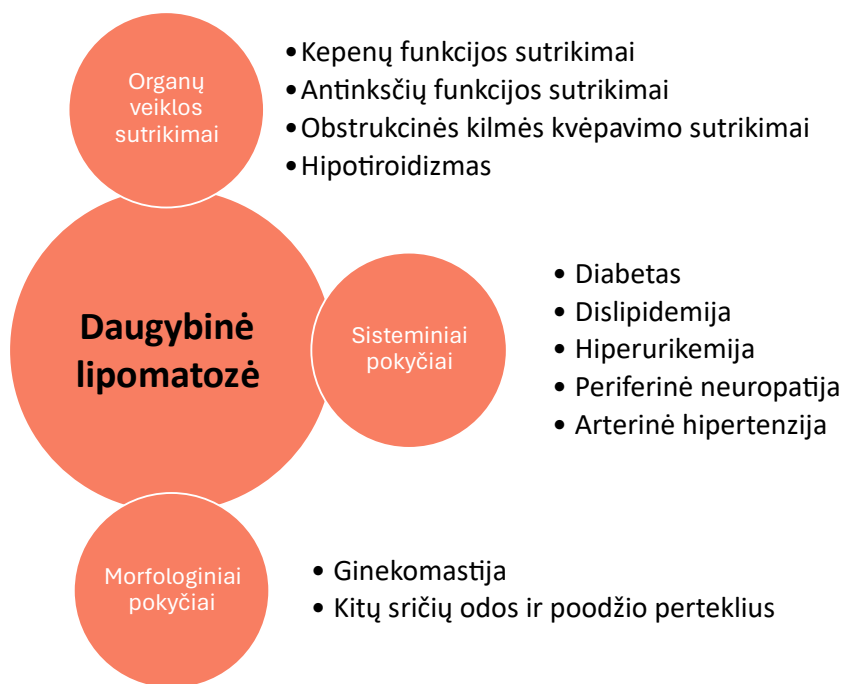
Periferinės neuropatijos siejamos su distalinių aksonų demielinizacija. Distalinių aksonų demielinizacija nėra nulemta vien tik alkoholio vartojimo. Atliktuose tyrimuose

nenustatyta patikima koreliacija tarp nervo laidumo sumažėjimo ir alkoholio vartojimo, o kai kuriems pacientams net ir visiškai nevartojant alkoholio vis tiek išsivysto periferinė neuropatija (22–24). Rastuose literatūros šaltiniuose aprašyta, kad pacientams, sergantiems daugybine lipomatoze su periferinės neuropatijos klinika, staibinis nervas (*n. suralis*) lieka nepažeistas, o tai nebūdinga alkoholio vartojimo sukeltai neuropatijai (23). Pacientams su DL polineuropatijos įprastai pasireiškia distaliai ir simetriškai su reikšmingu sensorinio, motorinio ir autonominio komponento sutrikimu, taigi atsiranda ir komplikuočių pėdos opų rizika. Anot Schoffer et al., polineuropatija vystosi 85 % DL atvejų (23). Perera et al. aprašytuose atvejuose be sensorikos sutrikimo taip pat minima ir atminties sutrikimo klinika, kurią patyrė jaunesni nei 50–ies metų pacientai, nesant alkoholio piktnaudžiavimo anamnezės (25).

Daugybinė lipomatozė siejama su rizikingu alkoholio vartojimo lygiu – iki 90 % DL aprašytų atvejų pacientai teigė vartoję alkoholį. Enzi et al. tyrimo duomenimis, DL sergantys asmenys alkoholio suvartoja vidutiniškai 148 ml per dieną (26,27). Dėl tokio rizikingo alkoholio vartojimo kiekio galima ir kitų, su alkoholio vartojimu siejamų onkologinių būklių (kepenų, stemplės, žarnyno ir kitų organų vėžio) bei metabolinio sindromo sąlygota simptomatika bei komplikacijos, pvz.: bendras negalavimas, pilvo skausmas, padidėjęs kraujo spaudimas, nuovargis, krešumo sutrikimai (4,28,29). Esant šiems, su rizikingu alkoholio vartojimu siejamiems simptomams, rekomenduotinas atitinkamas ligonių sekimas – onkologinių susirgimų, hipertenzijos, padidėjusios kraujavimo rizikos ir kt. (4).

Lipomoms spaudžiant kvėpavimo takus gali vystytis obstrukcinės kilmės kvėpavimo sutrikimai, obstrukcinės miego apnėjos sindromas, spaudžiant kitas kakle esančias struktūras gali vystytis rijimo sutrikimai, neurovaskulinių pluoštų spaudimo simptomai, balso pokyčiai, kaklo judesiai gali tapti riboti (20,30–35). Daugybinė lipomatozė yra liga heterogeniška savo klinikine išraiška – yra aprašyti atvejai ir su netipinėmis lipomų lokalizacijos vietomis, pvz.: abipus paausinėse ir mažosiose seilių liaukose, krūtyse, liežuvyje, akiduobėse, balso aparato raumenyse, aplink trachėją ir stemplę (aplinkinių anatominių struktūrų kompresijos atveju išsivysto viršutinės tuščiosios venos sindromas) (8,36–41). Sialadenitas gali būti ankstyviausia ligos išraiška I tipo daugybinės lipomatozės atveju (42).

Galimi laboratoriniai pokyčiai, susiję tiek su liga tiesiogiai, tiek su dažnai esančiais gretutiniais susirgimais: dislipidemija, hipotirodizmu, kepenų ligomis (ascitu, portine hipertenzija, lėtine alkoholine kepenų liga ir kt.), hiperglikemija, inkstų pažeidimais (43,44).

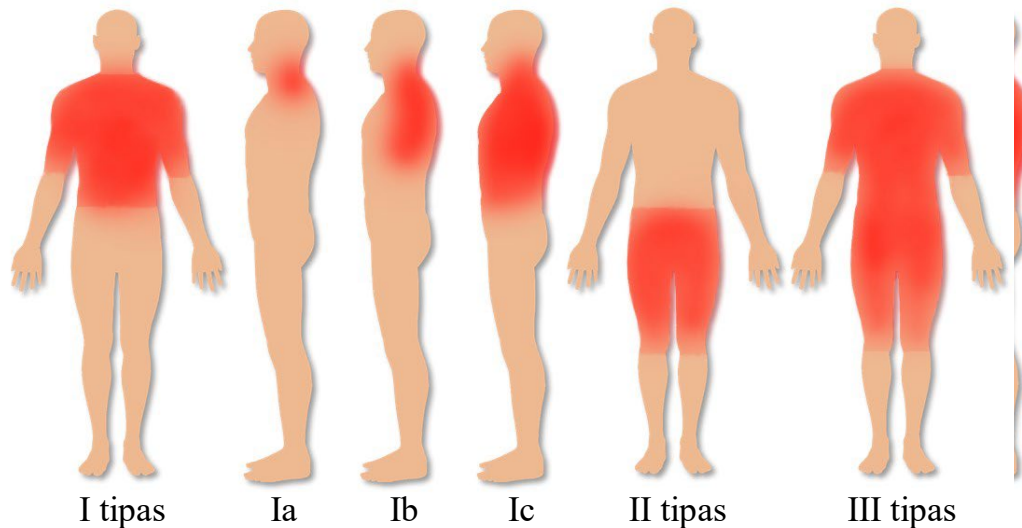


**1 paveikslas.** Pagrindiniai literatūroje aprašomi daugybinės lipomatozės sukeliama simptomai.

Egzistuoja įvairių fenotipinių DL klasifikacijų. Viena pirmųjų – Enzi klasifikacija suskirstė daugybinę lipomatozę į du tipus – pirmajam tipui būdingi tumorai, lokalizuoti kaklo, pečių, supraraktikaulinio trikampio srityje bei viršutinėse galūnėse proksimaliai. Antrajam tipui labiau būdinga tumorų lokalizacija pilvo bei proksimalinėse apatinių galūnių srityse. Atitinkamai pirmasis tipas būdingas vyrams, o antrasis – moterims (45). Moterų DL 2-ą tipą reikia diferencijuoti su lipedema. Esminis skirtumas tarp šių ligų – lipedema nepaveikia klubų ir sėdmenų srities (8). Antroji, Donhauser klasifikacija, ligą išskirstė į 4 tipus – pirmasis „arklio apykaklės“, antrasis – pseudo–atletiškas, trečiasis – ginekoidinis ir ketvirtasis – abdominalinis tipai (46). Naujausia, Schiltz et al. publikacijoje pateikta klasifikacija, DL fenotipus išskiria į 3 tipus, pirmąjį papildomai išskirdami į smulkesnius 3 subtipus (Ia, Ib, Ic, II, III):

- Ia tipui būdinga tumorų lokalizacija tik kakle;
- Ib tipui būdinga tumorų lokalizacija kakle, pečių lanke bei proksimaliai viršutinėse galūnėse;
- Ic tipui būdinga tumorų lokalizacija kakle, pečių lanke, viršutinėse galūnėse proksimaliai, krūtinėje, pilvo srityje ir nugaroje;
- II tipui būdinga tumorų lokalizacija klubuose, sėdmenyse ir apatinėse galūnėse proksimaliai;

- III tipui būdingas generalizuotas tumorų pasiskirstymas, išskyrus galvą, dilbius ir apatines galūnes distaliai (9,47).



**2 paveikslas.** Schiltz et al. 2018 paskelbta daugybinės lipomatozės klasifikacijos sistema.

Histologiškai hiperplastinės lipomos nėra inkapsuliuotos ir įprastai išsidėsto giliosios ir paviršinės fascijos erdvėse, poodyje, aplink kraujagyslinį bei raumeninį audinį, dažnai suteikdamos pacientui pseudo–atletišką išvaizdą (20,48). Aprašyti keli atvejai, kai lipomatozė pasireiškė kapšelyje – tokiu atveju rekomenduojama atlikti diferencinę diagnostiką tarp kirkšninės išvaržos, sėklidės ar sėklinio virželio navikų ir kt. (49) Savalaikis gydymas yra svarbus, kadangi kapšelio lipomatozė gali komplikuotis nevaisingumu (50).

Liga	Paplitimas	Epidemiologija ir paveldimumas	Lipomos / riebalinio audinio pokyčiai	Lydinys simptomai
Daugybinė lipomatozė	1:25 000	Suaugę vyrai, 30–60m., alkoholio vartojimas, Viduržemio jūros regionas, autosominis dominantinis, recesyvinis arba mitochondrinis paveldimumas	Lokalizacija įvairi, lipomos neskausmingos, neinkapsuliuotos	Metabolinis sindromas, hipotiroidizmas, ginekomastija, ankstyvas kognityvinis sutrikimas, kvėpavimo takų obstrukciniai sutrikimai, periferinė ir disautonominė neuropatija

Šeiminė daugybinė lipomatozė	1:50 000	Vaikai arba suaugę, nepriklausomai nuo lyties, autosominis dominantinis paveldimumas	Neskausmingos, inkapsuliuotos. Lipomoms augant jaučiamas lokalus deginimas ar niežėjimas	Apgamai, neuropatija, virškinamojo trakto sutrikimai
Lipedema	Iki 1:20	Moterys, sulaukę lytinės brandos, autosominis dominantinis paveldimumas	Skausmingas poodis, neapima klubų ir sėdmenų srities, „perlų“ dydžio mazginės riebalų masės	Limfedema
Dercum liga	Išsamūs tyrimai neatlikti	Suaugę moterys, autosominis dominantinis paveldimumas, su lytimi susijusi paveldėjimo įtaka	Lipomos skausmingos, inkapsuliuotos	Autoimuniniai susirgimai, diabetas, virškinamojo trakto sutrikimai, depresija, besikartojančios infekcijos, hipertenzija
Roch Leri mezosomatinė lipomatozė	Išsamūs tyrimai neatlikti	Jauni vyrai, autosominis dominantinis paveldimumas	Lipomos neskausmingos, inkapsuliuotos, daugybinės mažos lipomos viduriniame kūno trečdalyje	Dislipidemija, diabetas

**3 lentelė.** Pagrindinių aktualių poodinio riebalinio audinio ligų paplitimo, epidemiologijos ir simptomatikos palyginimas (2,4,8,9,51,52).

Diagnostika ir diferencinė diagnostika yra komplikauta, kadangi aiškiai apibrėžti diagnostiniai kriterijai neegzistuoja. Vidutinis laikas nuo pirmųjų simptomų atsiradimo iki diagnozės – 9,2 metai (53). Paprastai diagnozė suformuluojama remiantis tipiška anamneze, klinikiniu pasireiškimu ir radiologinių tyrimų rezultatais (43). KT, MRT (magnetinio rezonanso tomografijos) ir ultragarsiniai tyrimai leidžia įvertinti ir vizualizuoti lipomų kapsules, skiltėtumą, vaskuliarizaciją, kontaktą su gretimomis anatomicinėmis struktūromis. Tai padeda ir chirurginio gydymo planavime (20,43,54). MRT tyrimas taip pat naudingas atskiriant lipomatozę nuo hematomos, kai lipomatozės spaudžiamos nervinio audinio struktūros sukelia neurologinę simptomatiką (55). Biopsija ir histologinis ištyrimas taip padeda patikslinti diagnozę (43). Kitos literatūroje minimos būklės, kurias reikėtų

diferencijuoti su DL – Kušingo sindromas, vaistų sukeltas poveikis (gliukokortikoidai, proteazių inhibitoriai), antsvoris (53).

Biocheminiai ir metaboliniai pokyčiai: sergamumas daugybine lipomatoze siejamas su tam tikrais hormoniniais, metaboliniais ir biocheminiais organizmo pokyčiais. Liga siejama su fiksuojamu riebaliniame audinyje esančios lipoproteino lipazės aktyvumo padidėjimu, kraujo plazmoje registruojama hiperalfalipoproteinemija (HALP), taip pat bendru adrenerginių receptorių funkcijos sutrikimu (10,56). Aprašytas vienas hiperestrogenizmo atvejis, normalaus testosterono ir sumažėjusio dehidroepiandrosterono sulfato (DHEA–S) kiekio kraujyje fone (57). Lunardon et al. aprašytame atvejuje minimas lipomatoze sergantis pacientas, kurį ištiko smegenų išemijos priepuolis – tyrėjai neatmeta galimybės, jog lipomatozę galintis predisponuoti mitochondrinės funkcijos sutrikimas taip pat galėtų lemti ir neuronų metabolizmo sutrikimą, privedantį prie atitinkamų pasekmių – smegenų insulto, epilepsijos priepuolių ir kt. (58). Bendrai dažniausiai aptinkami pokyčiai kraujo tyrimuose – dislipidemijos, šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas, sutrikusi gliukozės tolerancija ar hiperglikemija, kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas (59,60).

Prognozė ir progresavimas: pirmus porą metų, pirmą kartą pasireiškus ligai, vyksta staigus progresavimas, kuris sulėtėja po kelerių metų (61). Kai kuriuos pacientus ištinka staigi mirtis be koronarinės širdies ligos požymių. Manoma, jog tai susiję su distaline aksonų demielinizacija ir jos sukeltos autonominės funkcijos sutrikimu (19,27). Transformacijos į piktybinę būklę – liposarkomą – yra retos, bet rekomenduojama stebėti pacientus ir pakartotinai histologiškai vertinti riebalinio audinio darinius (62). Taip pat galimas ultragarsinis sekimas. Pokyčiai siejami su piktybine liposarkoma: >2 mm storio pertvaros, mazginės ar globulinės neriebalinio audinio zonos, sumažėjusi riebalinio audinio dalis stebimose masėse <75 %, vaskuliarizuotas darinio kraštas, heterogeniškas echogeniškumas (63). Enzi et al. tyrimo duomenimis, 25,8 % pacientų mirė sekimo stadijoje. Vidutinė trukmė nuo diagnozės iki mirties buvo 20,6 metai (27).

## GYDYMO METODAI

Gydymo galimybės yra multifaktorinės – į planą įeina gyvenamosios įpročių koregavimas, psichologinė parama, taip pat taikomi tiek radikalūs, tiek konservatyvūs gydymo metodai. Pagrindinis gydymo tikslas – paciento estetinės išvaizdos gerinimas ir funkcijos atkūrimas (pvz.: judėjimo, rijimo, kvėpavimo) (43).

## **Gyvensenos pokyčiai**

Nevartoti alkoholio yra viena iš pagrindinių rekomendacijų sergantiems daugybine lipomatoze (8,27). Rekomenduojama mažinti svorį, dietą derinant su sportu. Herbst et al. duomenimis, vien dieta neturi teigiamos įtakos ligos dinamikai (8,64). Nei abstinencija, nei svorio mažinimas nekoreliuoja su ligos regresija ar kontrole (43,46,65). Svarbu koreguoti gretutines ligas: diabetą, kepenų cirozę ir kt. Išnagrinėtos literatūros duomenimis, mažai tikėtina, kad minėti gyvensenos pokyčiai lems būklės progresijos lėtėjimą ar regresavimą (66).

## **Chirurginis gydymas**

Chirurginis gydymo metodas šiuo metu – efektyviausias (54). Patogenezę veikiančio gydymo metodo nėra, o chirurginiu gydymu siekiama palengvinti paciento jaučiamus simptomus, pasiekti teigiamą estetinį efektą. Taikant šį metodą galima rinktis tarp atviros lipektomijos ir liposakcijos. Pasirinkimas priklauso nuo DL pasireiškimo aplinkybių, norimų rezultatų bei chirurgo pasirinkimo. Lipomatozei paveikus keletą skirtingų kūno regionų rekomenduojama operacinį gydymą skirstyti į kelias dalis – taip sumažinama kiekvienos operacijos apimtis, pacientas greičiau reabilituojamas, o operacinių komplikacijų rizika sumažėja (43). Skirtingų autorių duomenimis, recidyvo rizika po taikyto operacinio gydymo svyruoja tarp 40–63 % (5,60). Kito tyrimo metu buvo nustatyta, jog recidyvo rizika yra sąlyginai mažesnė tiriamųjų grupėse, kurių amžius, KMI, alkoholio suvartojimas ir gretutinių diagnozių kiekis buvo mažesni (67). Pinto et al. tyrimas nustatė, jog vidutinė trukmė iki recidyvo – 3,8 metai (59).

Lipektomija: paliatyvus gydymo metodas, taikomas palengvinti paciento išsakomus estetinius skundus, taip pat sumažinti odos pažeidimų (pvz., iššutimų), infekcijų rizikai. Jos metu galima paimti audinių bandinius histologiniam ištyrimui. Kai kuriais atvejais šį metodą galima derinti su liposakcija (68). Tai metodas, suteikiantis galimybę visiškai tumoro ekscizijai, labiau tinkantis dideliems tumorams ar tumorams, esantiems arti svarbių anatominių struktūrų. Chirurginis auglio pašalinimas yra pirmo pasirinkimo gydymo būdas, kai reikia šalinti tumorus, esančius arti trachėjos, ryklės (43). Operuojant dėl viršutinių kvėpavimo takų suspaudimo rekomenduojamas lipektomijos kombinavimas su tracheostomos suformavimu, kvėpavimo takų praeinamumui užtikrinti (33). Lipektomijos trūkumas – didesnė operacinių komplikacijų rizika: kraujavimo, limfotakos sutrikimo, infekcijos, žaizdos

gijimo komplikacijos ir kt. (43,69). Brea et al. duomenimis, lipektomijos recidyvo rizika – 51 %, o kombinuojant šį metodą su liposakcija – 50 % (5).

Liposakcija: šio metodo veiksmingumas yra ribotas esant dideliems tumorams. Jis pasirenkamas tada, kai augliai yra nedidelio dydžio, nėra arti svarbių anatominių struktūrų ir norima mažesnės apimties procedūros. Po liposakcijos lieka mažesni randai, jie mažiau pastebimi, aprašomas mažesnis šio gydymo būdo komplikacijų dažnis (54,59). Šio metodo trūkumas – didesnė DL recidyvo tikimybė, siekianti iki 95 % (5). Liposakcija nerekomenduojama tumorui esant arti svarbių anatominių struktūrų – nervų, kraujagyslių ir pan. Šią problemą būtų galima sumažinti pritaikant saugumą padidinančius metodus, pvz.: ultragarso kontrolę, pagalbinių elektrinių įrankių liposakciją (*angl. power assisted liposuction*) (70).

### **Medikamentai**

Mezoterapija: procedūra, kurios metu kelis kartus į poodinius audinius suleidžiami medikamentai, riebalinio audinio atrofijai sukelti. Tam naudojami fosfatidilcholinas, deoksicholinė rūgštis, aminofilinas (8,71). Fosfatidilcholino ir deoksicholinės rūgšties veikimo mechanizmai lipolizės procese nėra iki galo ištirti. Manoma, kad fosfatidilcholinas sukelia adipocitų lizę aktyvindamas lipazes, taip skatindamas trigliceridų skilimą į riebalų rūgštis ir glicerolį. Fosfatidilcholinas taip pat galimai veikia per tumorą nekrozės faktorių, taip skatindamas adipocitų apoptozę (72). Kai kurie tyrimai teigia, jog fosfatidilcholinas taip pat didina lipidų tirpumą vandenyje (73). Deoksicholinė rūgštis riebalinio audinio atrofiją galimai sukelia per nespecifinę riebalų ląstelių destruktiją, veikdama kaip surfaktantas (73). Aminofilinas lipolizę sukelia aktyvuodamas hormonams jautrias lipazes per nuo ciklinio adenozino monofosfato priklausomą baltymų kinazę (74). Medikamentai turi būti naudojami esant pagrįstoms indikacijoms, kadangi sukelta antrinė sklerozė gali apsunkinti ateities liposakcijos procedūras (75). Galimi kiti dažnai pasitaikantys trumpalaikiai minėtų medikamentų šalutiniai poveikiai – skausmas injekcijos vietoje, edema, eritema, dilgčiojimo pojūtis. Vartojant didesnes vaistų dozes (>3g) galimi sisteminiai šalutiniai poveikiai – galvos skausmas, pykinimas, viduriavimas. Įprastai visi minėti simptomai praeina per 2–3 dienas (73).



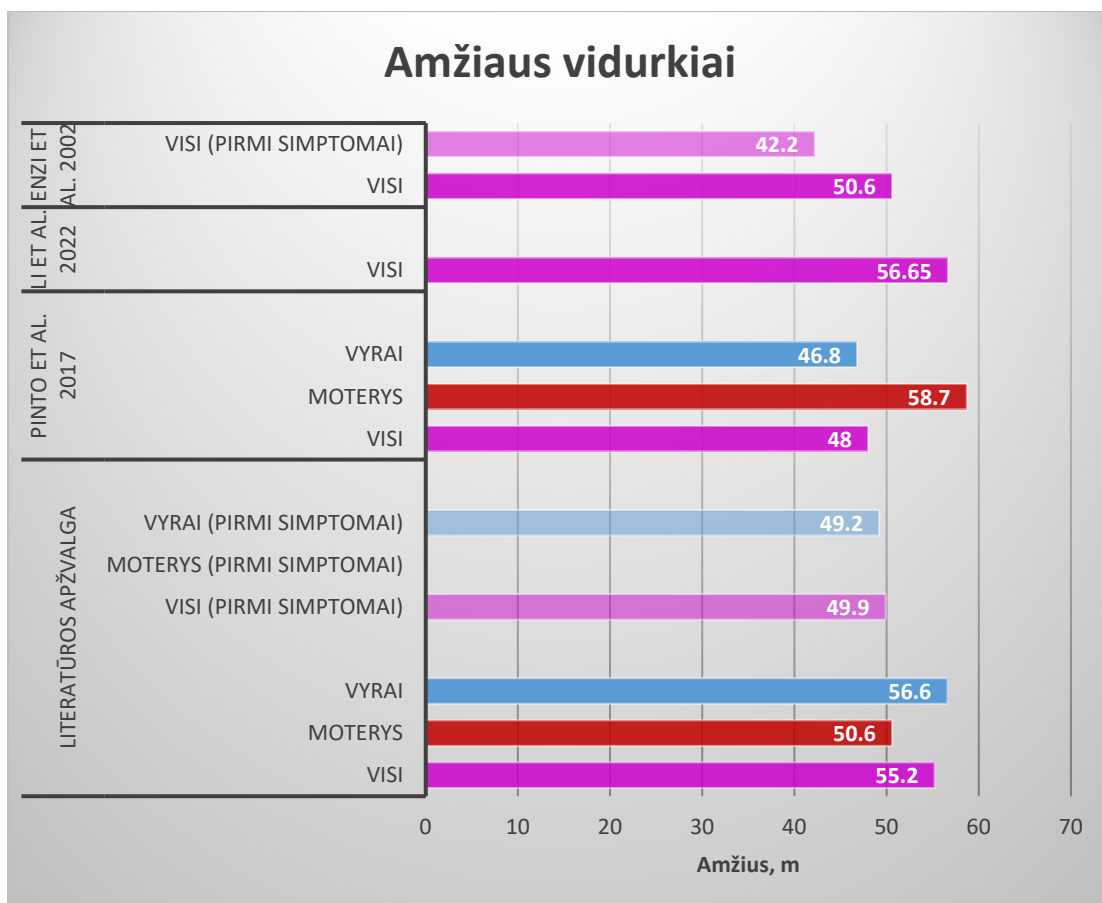
## REZULTATAI

Literatūros šaltinių atrankos metu buvo surasti 31–as klinikinis atvejis. Toliau pateikiama jų analizė:

	Visi tiriamieji	Moterys	Vyrai
Imtis, n	31	7	24
Amžius, m	55,2 ± 9,4 (33–70)	50,6 ± 11,2 (33–69)	56,6 ± 8,6 (42–70)
Pirmų simptomų amžius*, m	49,9 ± 8,9 (35–67)	55,5 ± 11,5 (44–67)	49,2 ± 8,2 (35–64)
<b>Populiacija**</b>			
Viduržemio jūros regionas	9 (29)	3 (42,9)	6 (25,0)
Azija	12 (38,7)	1 (14,3)	11 (45,8)
Kaukazas	8 (25,8)	2 (28,6)	6 (25,0)
Afrika	1 (3,2)	–	1 (4,2)
Artimieji rytai	1 (3,2)	1 (14,3)	–

### 4 lentelė. Demografinių duomenų analizė.

4–oje lentelėje pateikiami amžiaus vidurkiai su standartiniu nuokrypiu, skliausteliuose – didžiausia ir mažiausia imties reikšmė. \*Pirmų simptomų amžiaus moterų grupėje imties dydis nėra statistiškai patikimas, kadangi tik dviejuose atvejuose nurodyta, kada pirmą kartą pasireiškė DL simptomai. Vyrų grupėje pirmųjų simptomų amžiaus duomenų imtis – 15. Populiacijos duomenys pateikiami atvejų skaičiumi, skliausteliuose – procentinė imties dalis. \*\*Populiacijos duomenys gali būti klaidingi, kadangi literatūroje ne visais atvejais nurodyta tiriamojo kilmė. Dauguma atvejų kilmė nuspėta pagal pagrindinio autoriaus institucijos / įstaigos lokaciją.



**3 paveikslas.** Pacientų amžiaus vidurkiai ir pirmųjų simptomų pasireiškimo amžiaus vidurkiai.

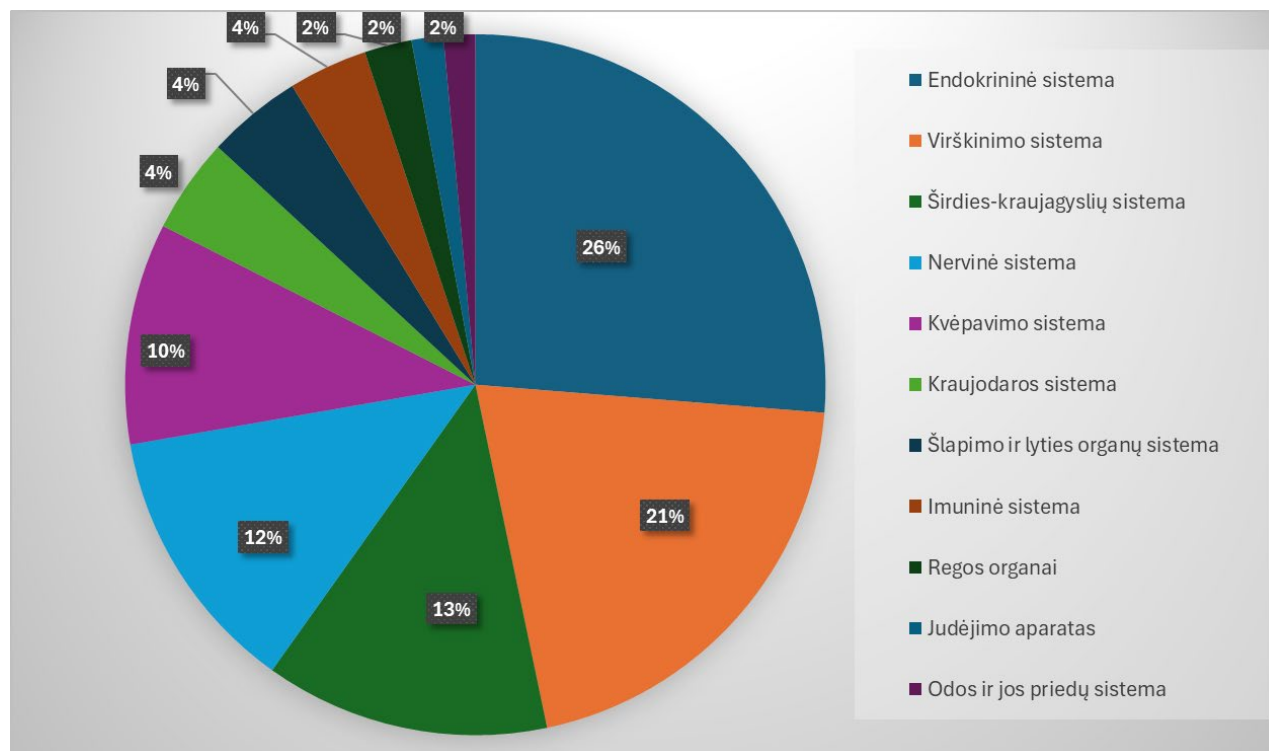
<b>Gretutinės ligos ir simptomai</b>	<b>n = 31 (%)</b>	<b>Gretutinės ligos ir simptomai</b>	<b>n = 31 (%)</b>
<b>Endokrininė sistema</b>	36 (116,13)*	<b>Virškinimo sistema</b>	28 (90,32)*
Hiperlipidemija	11 (35,48)	Kepenų cirozė	2 (6,45)
Hiperurikemija	7 (22,58)	Portinė hipertenzija	2 (6,45)
I° nutukimas (≥25–30)	5 (16,13)	Hepatomegalija	2 (6,45)
Sutrikęs gliukozės lygis nevalgius	3 (9,68)	Splenomegalija	2 (6,45)
II° nutukimas (≥30)	2 (6,45)	Ascitas	2 (6,45)
2 tipo cukrinis diabetas	2 (6,45)	Disfagija	2 (6,45)
Rezistentiškumas insulinui	1 (3,23)	Koaguliopatija	2 (6,45)
Glikozilinto hemoglobino padidėjimas	1 (3,23)	Lėtinis kepenų pažeidimas	1 (3,23)
Ginekomastija	1 (3,23)	Alkoholinė kepenų liga	1 (3,23)
Hipotiroidizmas	1 (3,23)	Alkoholinė kepenų cirozė	1 (3,23)
Voratinkliniai apgamai	1 (3,23)	Kepenų steatozė	1 (3,23)
Ankstyva menopauzė	1 (3,23)	Kepenų fibrozė	1 (3,23)
		Paraumbilikalinis šuntas	1 (3,23)
		Hipersplenizmas	1 (3,23)
		Pilvo pūtimas	1 (3,23)
		Pilvo skausmai	1 (3,23)
		Makroglosija	1 (3,23)
		Gelta	1 (3,23)
		Pykinimas–vėmimas	1 (3,23)
		Burnos džiūvimas	1 (3,23)
		Apsunkintas tuštinimasis	1 (3,23)

<b>Gretutinės ligos ir simptomai</b>	<b>n = 31 (%)</b>	<b>Gretutinės ligos ir simptomai</b>	<b>n = 31 (%)</b>
<b>Širdies–kraujagyslių sistema</b>	18 (58,06)*	<b>Kvėpavimo sistema</b>	14 (45,16)*
Arterinė hipertenzija	11 (35,48)	Pakitęs balsas	2 (6,45)
Limfedema	1 (3,23)	Dispėja	2 (6,45)
Išspaudžiama edema	1 (3,23)	Plaučių obstrukcinė–ventiliacinė disfunkcija	2 (6,45)
Triburio vožtuvo regurgitacija	1 (3,23)	Restrikinė plaučių liga	1 (3,23)
Dviburio vožtuvo regurgitacija	1 (3,23)	Lėtinis bronchitas	1 (3,23)
Prieširdžių išsiplėtimas	1 (3,23)	Kosulys	1 (3,23)
Aortos sukietėjimas	1 (3,23)	Plaučių tuberkuliozė	1 (3,23)
Natriuretinio B peptido konc. padidėjimas	1 (3,23)	Plaučių aspergiliozė	1 (3,23)
<b>Nervinė sistema</b>	17 (54,84)*	Pleuritas	1 (3,23)
Smegenų insultas	2 (6,45)	Ūmus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas	1 (3,23)
Polineuropatija	2 (6,45)	Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	1 (3,23)
Sutrikusi kalba	2 (6,45)	<b>Kraujodaros sistema</b>	6 (19,35)*
Propriorecepsijos sutrikimas	1 (3,23)	Trombocitopenija	2 (6,45)
Kairė hemiparezė	1 (3,23)	Anemija	1 (3,23)
Neuropatija	1 (3,23)	Eritropenija	1 (3,23)
Encefalopatija	1 (3,23)	Beta–talasemija	1 (3,23)
Atminties sutrikimas	1 (3,23)	Megaloblastinė anemija	1 (3,23)
Mieguistumas	1 (3,23)		
Silpnumas	1 (3,23)		
Eisenos sutrikimas	1 (3,23)		
Distonija	1 (3,23)		
Parestezija	1 (3,23)		
Nuovargis	1 (3,23)		

Gretutinės ligos ir simptomai	n = 31 (%)	Gretutinės ligos ir simptomai	n = 31 (%)
<b>Šlapimo ir lyties organų sistema</b>	6 (19,35)*	<b>Regos organai</b>	3 (9,68)*
Šlapinimosi sutrikimas	1 (3,23)	Teigiamas Širmerio testas	1 (3,23)
Ūmus inkstų pažeidimas	1 (3,23)	Katarakta	1 (3,23)
Policistinis kiaušidžių sindromas	1 (3,23)	Akių pūslelinė	1 (3,23)
Sumažėjęs lytinis potraukis	1 (3,23)	<b>Atramos–judėjimo sistema</b>	2 (6,45)*
Erekcijos sutrikimas	1 (3,23)	Šąnarių skausmas	1 (3,23)
Sumažėjusi diurezė	1 (3,23)	Rytinis šąnarių sustingimas	1 (3,23)
<b>Imuninė sistema</b>	5 (16,13)*	<b>Odos ir jos priedų sistema</b>	2 (6,45)*
Autoimuninė hemolitinė anemija	1 (3,23)	Bėrimas	1 (3,23)
Teigiamas ANA testas	1 (3,23)	Nagų deformacija	1 (3,23)
Serumo IgG konc. padidėjimas	1 (3,23)	<b>Augliai</b>	1 (3,23)*
Padidėjusios tonzilės	1 (3,23)	Kita tumorų anamnezė	1 (3,23)
Reumatoidinio faktoriaus konc. padidėjimas	1 (3,23)		

**5 lentelė.** Daugybine lipomatoze sergančių pacientų gretutinės ligos, nusiskundimai ir kokybiniai tyrimų pokyčiai.

5-oje lentelėje duomenys pateikiami atvejų skaičiumi, skliausteliuose – procentinė imties dalis. \*Šiose eilutėse pateikiama kiekvienoje organų sistemoje užfiksuotų patologiinių pokyčių atvejų suma. Pacientai kartais turėjo daugiau nei vieną patologiinį pokytį kiekvienoje sistemoje, taigi šiose lentelės eilutėse galima 100 % viršijanti išraiška. Sutrumpinimai: ANA – Antibranduoliniai antikūnai (*angl. anti-nuclear antibodies*), IgG – imunoglobulinas G.



**4 paveikslas.** Daugybine lipomatoze sergančių pacientų dažniausiai paveiktos organų sistemos.

Laborinių tyrimų nuokrypiai	Dažnis (n=31 / %)	Vidutinė vertė ± Standartinis nuokrypis	Pamatinis intervalas	Vienetai
Hiperurikemija	7 / 22,58 %	541,27 ± 61,26	208–428	
Vyrų	5 / 16,13 %	478,81 ± 115,99	155–357	μmol / l
Moterų	2 / 6,45 %			
Hipertrigliceridemija	7* (6) / 22,58 %	3,49 ± 2,36	≤1,7	mmol / l
Padidėjusi ASAT konc.	6* (5) / 19,35 %	78,88 ± 23,45	≤40	U / l
Padidėjusi GGT konc.	6 / 19,35 %	404,78 ± 404,58	≤36	U / l
Padidėjusi ALAT konc.	4* (3) / 12,90 %	84,7 ± 23,90	≤40	U / l
Hipercholesterolemija	4 / 12,90 %	5,37 ± 2,26	<5,2	mmol / l
Hiperbilirubinemija (bendras)	2 / 6,45 %	37,78 ± 4,98	<21	μmol / l
Padidėjusi šarminės fosfatazės konc.	1 / 3,23 %	159	40–150	U / l
Sumažusi serumo albumino konc.	1 / 3,23 %	34,9	35–52	g / l
Serumo kreatinino konc. padidėjimas				
Vyrų	1 / 3,23 %	133,6	64–104	μmol / l
Hiponatremija	1* (0) / 3,23 %	–	134–145	mmol / l
Hipokalemija	1* (0) / 3,23 %	–	3,8–5,3	mmol / l
Hipomagnezemija	1* (0) / 3,23 %	–	0,65–1,05	mmol / l
Padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis				
Vyrų	1 / 3,23 %	26	0–20	mm / h
CRB padidėjimas	1 / 3,23 %	65,3	≤5	mg / l
Hiperuremija	1 / 3,23 %	17,99	2,5–7,5	mmol / l
C4 komplemento trūkumas	1* (0) / 3,23 %	–	0,1–0,57	g / l
Serumo IgG konc. padidėjimas	1 / 3,23 %	16,2	7,3–15,5	g / l
Feritino konc. padidėjimas				
Moterų	1 / 3,23 %	438	10–200	μg / l
Albuminurija	1 / 3,23 %	343,5	<30	mg / 24 val.

**6 lentelė.** Laboratorinių tyrimų nuokrypių dažnių lentelė.

6-oje lentelėje atvejų skaičiai pateikiami skaitine ir procentine imties dalies išraiška (atskirti pasviru brūkšniu). Pateikiamos tyrimų vidutinės vertės su standartiniu nuokrypiu.

\*Šiose eilutėse literatūroje ne visoms imtims buvo pateiktos kiekybinės vertės – skliausteliuose nurodyti realūs kiekybinės imties dydžiai, naudoti statistinei analizei.

Sutrumpinimai: ASAT – aspartataminotransferazė, GGT – γ-glutamiltansferazė, ALAT – alaninaminotransferazė, CRB – C reaktyvusis baltymas, C4 – komponentas 4, IgG – imunoglobulinas G,

	Visi tiriamieji	Moterys	Vyrai
Imtis, n	31	7	24
Piktnaudžiaujančiųjų alkoholiu skaičius, n / %	21 / 67,7	3 / 42,9	18 / 75,0
Piktnaudžiavimo alkoholiu stažas, m	31,00 ± 11,46 (10–52)	19*	32,20 ± 11,34 (10–52)
Suvaltojimas (SAV / d)	13,38 ± 6,59 (4,20–20)	9,43 ± 6,11 (4,2–18)	15,07 ± 6,04 (5–20)
Rūkančiųjų skaičius, n / %	7 / 22,58	–	7 / 29,2
Rūkymo stažas ( <i>angl. pack years</i> )	35 ± 10,95 (20–50)	–	35 ± 10,95 (20–50)
Kontaktas su pesticidais, n / %	1 / 3,23	–	1 / 4,17
Kontaktas su trąšomis, n / %	1 / 3,23	–	1 / 4,17

**7 lentelė.** Alkoholio, rūkymo ir kontakto su kenksmingomis medžiagomis statistika.

7-oje lentelėje pateikiama pacientų piktnaudžiavimo alkoholiu, rūkymo ir kontakto su kitomis kenksmingomis medžiagomis statistika. Vidurkiai pateikiami su standartiniu nuokrypiu, skliausteliuose – didžiausia ir mažiausia imties reikšmė. Rūkymo stažas (*angl. pack years*) apskaičiuojamas kasdien surūkomų cigarečių pakelių skaičių dauginant iš rūkymo trukmės (metais). Alkoholio suvaltojimas pateikiamas standartinių alkoholio vienetų (atitinka 10g etanolio) suvaltojimu per dieną. Dažnių eilutėse pateikiama skaitinė išraiška ir procentinė atitinkamos populiacijos dalis. \*Literatūroje pateikta tik vienos moters alkoholio piktnaudžiavimo stažo trukmė.

	Visi (n=31) / %	Moterys (n=7) / %	Vyrai (n=24) / %
Kaklas dorsaliai	17 / 54,84	1 / 14,29	16 / 66,67
Kaklas ventraliai	16 / 51,61	2 / 28,57	14 / 58,33
Kaklas lateraliai	10 / 32,26	1 / 14,29	9 / 37,50
Nugara	10 / 32,26	5 / 71,43	5 / 20,83
Žastai	10 / 32,26	2 / 28,57	8 / 33,33
Krūtinė	9 / 29,03	2 / 28,57	7 / 29,17
Pečiai	7 / 22,58	3 / 42,86	4 / 16,67
Pilvo sritis	4 / 12,90	0 / 0,00	4 / 16,67
Veidas	3 / 9,68	0 / 0,00	3 / 12,50
Supraraktikaulinė duobutė	2 / 6,45	0 / 0,00	2 / 8,33
Dilbiai	2 / 6,45	0 / 0,00	2 / 8,33
Šlaunys	2 / 6,45	1 / 14,29	1 / 4,17
Pakaušis	1 / 3,23	0 / 0,00	1 / 4,17
Kirkšnų sritis	1 / 3,23	0 / 0,00	1 / 4,17
Tarpvietė	1 / 3,23	0 / 0,00	1 / 4,17
Pervertebralinė sritis	1 / 3,23	0 / 0,00	1 / 4,17
Retrofaringinis tarpas	1 / 3,23	0 / 0,00	1 / 4,17

**8 lentelė.** Lipomų lokalizacijų dažnių lentelė.

Schiltz et al. klasifikacija	Ia	Ib	Ic	II	III	Netiksli klasifikacija*
Visi (n=31), n / %	13 / 41,94	3 / 9,68	12 / 38,71	0 / 0,00	3 / 9,68	6 / 19,35
Moterys (n=7), n / %	1 / 14,29	1 / 14,29	4 / 57,14	0 / 0,00	1 / 14,29	0 / 0,00
Vyrai (n=24), n / %	12 / 50,00	2 / 8,33	8 / 33,33	0 / 0,00	2 / 8,33	6 / 25,00
Donhauser et al. klasifikacija	I tipas	II tipas	III tipas	IV tipas		Netiksli klasifikacija*
Visi (n=31), n / %	19 / 61,29	7 / 22,58	1 / 3,23	2 / 6,45		14 / 45,16
Moterys (n=7), n / %	3 / 42,86	3 / 42,86	1 / 14,29	0 / 0,00		1 / 14,29
Vyrai (n=24), n / %	16 / 66,67	4 / 16,67	0 / 0,00	2 / 8,33		13 / 54,17

**9 lentelė.** Pacientų daugybinės lipomatozės fenotipo klasifikacijos dažnių lentelė.

9-oje lentelėje atvejų skaičiai išreikšti kiekybine imties dalimi ir procentais. Kai fenotipas visiškai neatitinka kurios nors iš klasifikacijų tipo, jis buvo priskirtas artimiausiai ir papildomai pažymėtas kaip netiksli klasifikacija. \*Šio stulpelio skaičiai gali dubliuotis su kitų lipomatozės tipų stulpeliais.



Lipomų lokalizacija	Gydymas	Dažnis (n=54)
Kaklas	Netaikytas	5 (9,26)
	Lipektomija	3 (5,56)
	Lipektomija ir gyvenmenos pokyčiai	3 (5,56)
	Gyvenenos pokyčiai	2 (3,70)
	Kombinuota liposakcija ir lipektomija	1 (1,85)
	Kombinuota liposakcija ir lipektomija su tracheostoma	1 (1,85)
	Lipektomija ir tracheostoma	1 (1,85)
	Gyvenenos pokyčiai ir CPAP	1 (1,85)
Nugara	Netaikytas	3 (5,56)
	Lipektomija	1 (1,85)
	Gyvenenos pokyčiai	1 (1,85)
Pečiai	Netaikytas	2 (3,70)
	Lipektomija	1 (1,85)
	Kombinuota liposakcija ir lipektomija	1 (1,85)
	Lipektomija ir gyvenmenos pokyčiai	1 (1,85)
	Gyvenenos pokyčiai	1 (1,85)
Krūtinė	Netaikytas	2 (3,70)
	Kombinuota liposakcija ir lipektomija	1 (1,85)
	Laparoskopinė lipektomija	1 (1,85)
	Gyvenenos pokyčiai	1 (1,85)
Žastai	Gyvenenos pokyčiai	2 (3,70)
	Lipektomija	1 (1,85)
	Kombinuota liposakcija ir lipektomija	1 (1,85)
	Lipektomija ir gyvenmenos pokyčiai	1 (1,85)
	Netaikytas	1 (1,85)
Supraraktikaulinė duobutė	Lipektomija ir gyvenmenos pokyčiai	2 (3,70)
Veidas	Lipektomija	2 (3,70)
	Gyvenenos pokyčiai ir CPAP	1 (1,85)
Pakaušis	Lipektomija	1 (1,85)
Pilvo sritis	Gyvenenos pokyčiai	2 (3,70)
Kirkšnių sritis	Netaikytas	1 (1,85)
Dilbiai	Lipektomija	1 (1,85)
	Gyvenenos pokyčiai	1 (1,85)
Šlaunys	Gyvenenos pokyčiai	2 (3,70)
Tarpvietė	Lipektomija	1 (1,85)
Retrofaringinis tarpas	Transoralinė lipektomija	1 (1,85)

**10 lentelė.** Gydomo metodų dažnių lentelė ir lipomų lokalizacija. Sutrumpinimai: CPAP (*angl. continuous positive airway pressure*) - nuolatinio teigiamo kvėpavimo takų slėgio terapija.

<b>Atvejo aprašymo dalis</b>	<b>Rekomendacija</b>
Etiologija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendri paciento duomenys: amžius, lytis, ūgis, svoris, tautybė, šalis kurioje gyvena</li> <li>• Alkoholis: alkoholio vartojimas, vartojamo alkoholio tipas (pvz.: raudonas vynas, alus), suvartojamo alkoholio kiekis, alkoholio vartojimo stažas,</li> <li>• Rūkymas: produktas (pvz.: tabakas, elektroninės cigaretės, marihuana ir kt.), rūkymo stažas, surūkomas produkto kiekis (pvz., 20 cigarečių per dieną)</li> <li>• Kontaktas su kitomis kenksmingomis medžiagomis: pesticidai, trąšos ir kt.</li> <li>• Paveldimumas: išsami šeiminė anamnezė, atlikti genetiniai tyrimai</li> </ul>
Diagnostiniai tyrimai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologiniai tyrimai (MRT, KT, ultragarso tyrimas)</li> <li>• Lipomų histologinis ištyrimas</li> <li>• Pagrindinių su daugybine lipomatoze siejamų laboratorinių tyrimų vertės – šlapimo rūgštis serume, lipidų tyrimai, kepenų fermentai ir kt.</li> <li>• Gretutinių ligų išsamus ištyrimas ir jų simptomų aprašymas</li> </ul>
Simptomatika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amžius, kai pirmą kartą pasireiškė simptomai, kur pirmą kartą pastebėtos lipomos</li> <li>• Kur stebimos lipomos šiuo metu, jų kiekis</li> <li>• Lipomų aprašymas: konsistencija, inkapsuliacija, augimo istorija, ribos ir paslankumas</li> <li>• Lipomatozės klasifikacija pagal naujausią literatūroje publikuotą klasifikaciją</li> </ul>
Gydymas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pateikti taikyto gydymo protokolą, eigą ir išeitis</li> <li>• Neskiriant gydymo – pateikti priežastis, kodėl gydymas nebuvo skiriamas</li> <li>• Skyrus gydymą – atlikti tolimesnį paciento sekimą ir aprašyti laiką iki recidyvo, jei toks įvyksta</li> </ul>

**11 lentelė.** Pacientų, sergančių daugybine lipomatoze, klinikinio atvejo aprašymo rekomendacijos.

## APTARIMAS

Daugybė lipomatozė išlieka problematiška liga – dėl savo retumo ir įvairios išraiškos iki šiol nėra nustatyta aiškių diagnostikos kriterijų – ji remiasi klinika ir radiologiniais tyrimais. Radiologinis paciento ištyrimas išnagrinėtoje literatūroje įvardijamas kaip svarbus etapas tiek diferencinei diagnostikai su kitomis morfologiškai panašiomis ligomis, tiek gydymui planuoti.

Vidutinis pacientų amžius šioje literatūros apžvalgoje nagrinėtoje literatūroje – 55,2 metai (3 paveikslas). Šis rezultatas artimas 2022 m. Li et al. publikuotam rezultatui – jų tyrime 54-ųjų DL pacientų vidutinis amžius siekė 56,65 metus (60). 2017 m. Pinto et al. publikacijoje – 48 metus (59). Išnagrinėjus lyčių pasiskirstymą – moterų vidutinis amžius – 50,6 metai (pirmųjų simptomų amžiaus vidurkis nepatikimas dėl mažos imties), vyrų – 56,6 metai (pirmųjų simptomų vidutinis amžius – 49,2 metai). Li et al. lyčių skirtumo nenagrinėjo, o Pinto et al. duomenimis vidutinis vyrų amžius – 46,8 metai, moterų – 58,7 metai (pirmųjų simptomų amžius neaprašytas). Literatūroje aprašomas moterų ir vyrų sergamumo santykis svyruoja tarp 1:15–1:30 (4–7), tačiau šiame darbe išnagrinėtos literatūros lyčių sergamumo santykis atitinkamai ~1:3.

Literatūroje aprašoma, jog didžiausias daugybinės lipomatozės sergamumas stebimas Viduržemio jūros regione, o vienas mažiausių – Azijoje (4). Pirminės literatūros atrankos išnagrinėtuose klinikiniuose atvejuose dažniausiai buvo aprašomi Azijos regione gyvenantys pacientai (38,7 % atvejų), o antroje vietoje pagal dažnį – Viduržemio jūros regione (29 % atvejų) (4 lentelė). Rečiausi atvejai aprašyti Afrikoje ir Artimuosiuose rytuose (3,2 %). Sergamumo rodiklį sunku palyginti su straipsniais, rasta pirminės šaltinių atrankos metu, kadangi rastoje literatūroje pacientų rasė ir tautybė arba neaprašyta, arba atvejai surinkti iš vieno regiono (Li et al. publikuota 54 atvejai registruoti Kinijoje). Išnagrinėjus atrinktus publikuotus atvejus, moterų ir vyrų sergamumo santykis ~1:3. Šis santykis skiriasi nuo anksčiau literatūroje publikuoto 1:15–1:30 (4,6,76). Toks neatitikimas yra galimai sąlygotas mažos klinikinių atvejų imties – tai yra kitas šio darbo trūkumas. Ateityje tikslesniems demografiniams rodikliams apskaičiuoti reikėtų įtraukti ir seniau nei prieš penkis metus publikuotus straipsnius.

Kaip ir Brea–Garcia et al. atliktame tyrime, šios literatūros apžvalgos rezultatai rodo, jog dažniausiai lipomos išsivysto kakle, nugaroje, žastuose (65 % visų atvejų) (8 lentelė) (5). Rečiausiai lipomos diagnozuojamos dilbiuose, tarpuplautyje, šlaunyse, tarpvietėje (1,85–3,70

% atvejų) (59,60). Šios literatūros apžvalgos klinikiniuose atvejuose lipomos rečiausiai randamos sudėtingose anatomicinėse srityse, pvz.: retrofaringiniame tarpe, prevertebralinėje srityje, tarpvietėje (po 3,23 % atvejų). Lipomos įprastai nėra skausmingos – į ligoninę pacientai kreipiasi dėl estetinių priežasčių arba, kai lipomos pradeda spausti gretimas anatomines struktūras, taip sukeldamos disfagiją, dispnėją, galūnių tirpimą ir t.t. Lipomų išsidėstymas yra įvairus – tai apsunkina ligos morfologinę klasifikaciją. Naujausia Schiltz klasifikacija yra pranašesnė už senesnę Donhauser klasifikaciją. Naudojant senesnę Donhauser klasifikaciją, išnagrinėtus daugybinės lipomatozės atvejus vienam iš tipų buvo galima priskirti 54,84 % atvejų, o naudojant naujesnę Schiltz klasifikaciją – 80,65 % atvejų. Šį rodiklį būtų galima pagerinti ateityje sukūriant išsamesnę, retesnes lipomų lokalizacijas įtraukiančią, klasifikacijos sistemą.

Pinto et al. duomenimis, dažniausias DL tipas, pagal Donhauser et al. paskelbtą klasifikaciją, – pirmasis (42,4 %). Ši išvada sutampa su išnagrinėtos literatūros duomenimis – suklasifikavus 31–ą klinikinį atvejį, dažniausiai, t.y. 61,29 % atvejų, pacientai buvo priskirti Donhauser pirmam tipui (9 lentelė). 45,16 % visų atvejų pagal Donhauser klasifikaciją nebuvo galima priskirti nei vienam tipui. Naudojant Schiltz et al. klasifikaciją šis visiško ar dalinio klasifikacijos tipo neatitikimo rodiklis siekė 19,35 %. Pagal Schiltz et al. klasifikaciją, dažniausias tipas buvo Ia (41,94 % atvejų), o antroje vietoje – Ic (38,71 % atvejų). Visų pacientų imtyje 19,35 % atvejų nebuvo galima tiksliai priskirti vienam Schiltz klasifikacijos tipui (9 lentelė).

Egzistuoja kelios teorijos, bandančios nuspėti daugybinės lipomatozės etiopatofiziologiją, tačiau nei viena iš jų kol kas nėra įrodyta. Etiopatofiziologijai atskleisti reikalingas išsamesnis pacientų genetinis, ypač mitochondrinio genomo, ištyrimas ir kruopštus šeiminės ir gyvenimo anamnezės surinkimas – tik vienam pacientui iš visų nagrinėtų atvejų buvo atlikti genetiniai tyrimai, bandant išaiškinti galimą ligos genetinę priežastį, o 48,38 % atvejų šeiminė anamnezė nebuvo paminėta (33). Pacientų alkoholio vartojimo įpročiai ar galimas kontaktas su kitomis kenksmingomis medžiagomis nebuvo išsamiai aprašomi kiekvienoje išnagrinėtoje publikacijoje. Nors liga laikoma paveldima, tik viename iš išanalizuotų atvejų paciento liga buvo susieta su šeimine anamneze. Kol kas ligos išsivystymas stipriausiai siejamas su gausiu alkoholio vartojimu: Pinto et al. tyrimas nustatė, jog 66 % DL pacientų vartoja alkoholį, o 15 % rūko (59). Išnagrinėjus atrinktą literatūrą nustatyta, jog 67,7 % tirtųjų piknaudžiavo alkoholiu, o 22,58 % – rūkė (7 lentelė). Enzi et al. duomenimis, vidutinis alkoholio vartojimo stažas – 24,13 metų, per dieną alkoholio

suvartojama vidutiniškai 180g / d. Išnagrinėjus atrinktą literatūrą bendras nustatytas alkoholio vartojimo stažas – 31–eri metai, o kasdienis alkoholio suvartojimas siekia 13,38 SAV (standartinių alkoholio vienetų) per dieną (~134g etanolio). Alkoholio vartojimo nutraukimas yra pagrindinė konservatyvaus gydymo rekomendacija, tačiau jis nekoreliuoja su būklės regresavimu ar kontrole ir labiau rekomenduojamas dėl geresnės gretutinių ligų kontrolės (46). Gretutinės ligos dažniausiai paveikia endokrininę, virškinimo bei širdies–kraujagyslių organų sistemas – 60 % visų išnagrinėtų atvejų (3 paveikslas), ši išvada sutampa su Li et al. atliktu tyrimu (60). Ateities tyrimai galėtų nagrinėti gretutinių ligų kontrolės įtaką daugybinės lipomatozės išsivystymui ir progresijai. Literatūros atrankos metu nebuvo aptikta straipsnių, nagrinėjusių šią problemą.

Išnagrinėtuose atvejuose pacientai dažniausiai skundėsi endokrininės (116,13 %), virškinimo (90,32 %) bei širdies–kraujagyslių sistemos (58,06 %) veiklos sutrikimų simptomais arba jiems buvo nustatyti su minėtomis sistemomis susijusios ligos ar laboratorinių tyrimų pokyčiai (5 lentelė). Didesnis nei 100 % dažnis reiškia, jog pacientams minėtos ligos, simptomai ar pokyčiai dokumentuoti daugiau nei vieną kartą toje pačioje organų sistemoje, pvz., vienam pacientui nustatyta hiperlipidemija ir tas pats pacientas skundėsi ginekomastija. Endokrininės, virškinimo ir širdies–kraujagyslių sistemos sudarė 60 % visų skundų, ligų ir tyrimų verčių nuokrypių (4 paveikslas). Li et al. publikuotame tyrime šis dažnių pasiskirstymas sutampa – pacientams dažniausiai diagnozuota endokrininės sistemos veiklos sutrikimas (81,48 %), antroje vietoje – virškinimo sistemos veiklos sutrikimai (77,78 %), o trečioje – širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos sutrikimas (44,44 %). Rečiausiai diagnozuotos – piktybinės ligos (20,37 % atvejų). Šio darbo metu rasta, kad rečiausi nusiskundimai susiję su atramos–judėjimo sistema (6,45 %), odos ir jos priedų sistema (6,45 %) bei kitos kilmės augliais (3,23 %).

Dažniausiai nustatyti laboratorinių tyrimų nuokrypiai, literatūros apžvalgos duomenimis, – hiperurikemija (23,58 %) (vidurkis 541,27  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ), hipertrigliceridemija (22,58 %) (vidurkis 3,49  $\text{mmol} / \text{l}$ ) ir padidėjusi ASAT bei GGT koncentracija kraujyje (19,35 %) (atitinkamai 78,88 ir 404,78  $\text{U} / \text{l}$ ) (6 lentelė). Rečiausi pakitimai – albuminurija, feritino koncentracijos padidėjimas ir serumo IgG koncentracijos padidėjimas (visi rodikliai pakitę 3,23 % atvejų). Nagrinėtuose literatūros šaltiniuose konkrečių laboratorinių tyrimų vidutinės vertės – 370,61  $\mu\text{mol} / \text{l}$  (šlapimo rūgštis), 1,16  $\text{mmol} / \text{l}$  (trigliceridai), 36,13  $\text{U} / \text{l}$  (ASAT) ir 124,82  $\text{U} / \text{l}$  (GGT). Patys nuokrypių dažniai nenurodyti (60).

Išnagrinėtoje literatūroje dažniausiai pasirinktas gydymo metodas – lipektomija (48,15 % visų atvejų). Šis gydymo metodas sudaro sąlygas visiškai tumorų ekscizijai bei histologiniam ištyrimui ir yra saugesnis tumorams esant arti svarbių anatominių struktūrų. Dėl savo saugumo, tai yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas šalinant kakle esančius tumorus (43). Taip pat derėtų nepamiršti fizinės reabilitacijos naudos pacientams, kurie skundžiasi atamos–judėjimo sistemos simptomais – sąnarių skausmais, nugaros skausmais ir kt. (50). Pinto et al. duomenimis, kakle esančių lipomų gydymui visais atvejais taikyta lipektomija (59). Išnagrinėtoje literatūroje – 8–iais gydymo atvejais kaklo srityje (47,05 %) taikyta tik lipektomija arba ji buvo kombinuota su kitu gydymo metodu (gyvensenos pokyčiais, liposakcija, tracheostoma) (10 lentelė). Kaklo srityje gydymas netaikytas 29,41 % atvejų. Likusiais atvejais kakle esančioms lipomoms gydyti buvo skirti gyvenamosios pokyčiai (nutrauktas alkoholio vartojimas, rūkymas, sumažintas suvartojamų kalorijų skaičius, suaktyvintas sporto režimas) arba taikyta nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose terapija. Gydymas nebuvo skirtas dėl simptomatikos nebuvimo ar per sunkios ligonio būklės. Pinto et al. duomenimis, lipomoms esant nugaroje – 70 % atvejų taikyta lipektomija ir 30 % atvejų – liposakcija (59). Išanalizuotuose atvejuose, kai lipomos buvo nugaroje 60 % atvejų gydymas išvis nebuvo taikomas, o kitais atvejais vienodai (po 20 %) buvo taikoma lipektomija arba gyvenamosios būdo pokyčiai. Nepriklausomai nuo lipomų lokalizacijos, lipektomija buvo atlikta 48,15 % visų išnagrinėtų atvejų, liposakcija – 9,26 %. Po gydymo pacientai stebėti vidutiniškai dvejus metus. Ligos recidyvavimas po gydymo yra aktuali daugybinės lipomatozės gydymo problema. Po liposakcijos ligos recidyvavimo tikimybė siekia iki 95 %, o ligos recidyvo rizika po lipektomijos yra mažesnė ir siekia 50–51 % (5). Koreguojami recidyvo rizikos faktoriai – didesnis KMI, alkoholio suvartojimas, geresnė gretutinių ligų kontrolė, nekontroliuojami – didesnis amžius (67). Išnagrinėtuose klinikiniuose atvejuose, po gydymo nei vienas pacientas nepatyrė ligos recidyvo, tačiau jie buvo stebėti trumpiau nei vidutinė literatūroje nurodoma recidyvo trukmė, kuri yra 3,8 metai (59). Trumpa pacientų sekimo trukmė yra vienas iš šio baigiamojo darbo trūkumų. Ateities tyrimai pacientų sekimą idealiu atveju turėtų atlikti iki pacientų gyvenimo pabaigos ar bent jau iki ligos recidyvo. Vidutinė literatūroje aprašomų pacientų gyvenimo trukmė – 63,2 metai (27). Mezoterapija netaikyta nei viename iš analizuotų atvejų.

Išnagrinėti atvejai nevisada buvo išsamūs – tai kėlė problemų atliekant statistinę duomenų analizę. Teigiamą pokytį būtų galima pasiekti naudojantis CORE arba SCORE klinikinių atvejų aprašymo gairėmis (77,78). Ateityje publikuojamų klinikinių atvejų kokybę

būtų galima pagerinti sukuriant bei laikantis aiškių ir išsamių daugybinės lipomatozės atveju aprašymo kriterijų. Trumpos rekomendacijos pateikiamos 11-oje lentelėje.

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Daugybinė lipomatozė išlieka problematiška liga – dėl savo retumo ir įvairios išraiškos iki šiol nėra nustatyta aiškių diagnostikos kriterijų – ji remiasi klinika ir radiologiniais tyrimais. Tikslėnei daugybinės lipomatozės diagnostikai reikalinga sukurti standartizuotus diagnostinius kriterijus ir pacientų ištyrimo algoritmą. Taip pat reikalinga dar išsamesnė ir daugiau lipomatozės išraiškų apjungianti klasifikacija. Literatūros atrankos metu nebuvo aptikta straipsnių, nagrinėjusių gretutinių ligų kontrolės įtaką daugybinės lipomatozės išsivystymui ir progresijai – tai yra viena iš sričių, kurioje būtų galima pagilinti žinias apie šią ligą. Publikuotiems atvejams stinga struktūros ir nuoseklumo - teigiamą pokytį būtų galima pasiekti naudojantis CORE arba SCORE gairėmis, taip pat atsižvelgiant į šiame darbe paminėtas daugybinės lipomatozės atvejo aprašymo rekomendacijas (11 lentelė). Nesant modernių, į ligos patogenezę nukreiptų gydymo metodų, chirurginis gydymas – lipektomija – išlieka pirmo pasirinkimo metodu gydant šią ligą, tačiau ateityje, tobulėjant genų terapijos mokslui, tikimasi atrasti ligą visiškai išgydantį terapijos metodą.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Johnson CN, Ha AS, Chen E, Davidson D. Lipomatous Soft-tissue Tumors. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Nov 15;26(22):779–88.
2. Precone V, Barati S, Paolacci S, Salgarello M, Visconti G, Gentileschi S, et al. Genetic syndromes with localized subcutaneous fat tissue accumulation. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2019 Sep 30;90(10-S):90–2.
3. Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, Kemény L. Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome – systematic review. *Clin Obes*. 2012 Jun;2(3–4):86–95.
4. Lemaitre M, Chevalier B, Jannin A, Bourry J, Espiard S, Vantyghem MC. Multiple symmetric and multiple familial lipomatosis. *Presse Médicale*. 2021 Nov;50(3):104077.
5. Brea-García B, Cameselle-Teijeiro J, Couto-González I, Taboada-Suárez A, González-Álvarez E. Madelung’s Disease: Comorbidities, Fatty Mass Distribution, and Response to Treatment of 22 Patients. *Aesthetic Plast Surg*. 2013 Apr;37(2):409–16.
6. Gonzalez-Garcaa R, Rodriguez-Campo FranciscoJ, Sastre-Perez J, Munoz-Guerra MarioF. Benign Symmetric Lipomatosis (Madelung’s Disease): Case Reports and Current Management. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2004 Apr [cited 2024 May 2];28(2). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00266-004-3123-5>
7. Hadjiev B, Stefanova P, Shipkov C, Uchikov A, Mojallal A. Madelung Disease: On the Morphologic Criteria for Diagnosis and Treatment. *Ann Plast Surg*. 2010 Jun;64(6):807–8.
8. Herbst KL. Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2024 Apr 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552156/>
9. Schiltz D, Anker A, Ortner C, Tschernitz S, Koller M, Klein S, et al. Multiple Symmetric Lipomatosis: New Classification System Based on the Largest German Patient Cohort. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2018 Apr;6(4):e1722.
10. Enzi G, Inelmen EM, Baritussio A, Dorigo P, Prosdocimi M, Mazzoleni F. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. *J Clin Invest*. 1977 Dec 1;60(6):1221–9.
11. Chen K, He H, Xie Y, Zhao L, Zhao S, Wan X, et al. miR-125a-3p and miR-483-5p promote adipogenesis via suppressing the RhoA/ROCK1/ERK1/2 pathway in multiple symmetric lipomatosis. *Sci Rep*. 2015 Jul 7;5:11909.
12. Zhang Y, Yan T, Wang T, Liu X, Hamada K, Sun D, et al. Crosstalk between CYP2E1 and PPAR $\alpha$  substrates and agonists modulate adipose browning and obesity. *Acta Pharm Sin B*. 2022 May;12(5):2224–38.



13. Souza-Smith FM, Siggins RW, Molina PE. Mesenteric Lymphatic-Perilymphatic Adipose Crosstalk: Role in Alcohol-Induced Perilymphatic Adipose Tissue Inflammation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Aug;39(8):1380–7.
14. Vassallo GA, Mirijello A, Tarli C, Rando MM, Antonelli M, Garcovich M, et al. Madelung's disease and acute alcoholic hepatitis: case report and review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jul;23(14):6272–6.
15. Yano S, Wang J, Kabayama S, Hara T. Electrolyzed Hydrogen Water Protects against Ethanol-Induced Cytotoxicity by Regulating Aldehyde Metabolism-Associated Enzymes in the Hepatic Cell Line HepG2. *Antioxidants*. 2021 May 19;10(5):801.
16. Chan DC. Mitochondria: Dynamic Organelles in Disease, Aging, and Development. *Cell*. 2006 Jun;125(7):1241–52.
17. Richter U, McFarland R, Taylor RW, Pickett SJ. The molecular pathology of pathogenic mitochondrial tRNA variants. *FEBS Lett*. 2021 Apr;595(8):1003–24.
18. Lindner A, Marbach F, Tschernitz S, Ortner C, Berneburg M, Felthaus O, et al. Calcyphosine-like (CAPSL) is regulated in Multiple Symmetric Lipomatosis and is involved in Adipogenesis. *Sci Rep*. 2019 Jun 11;9(1):8444.
19. Sanna M, Borgo C, Compagnin C, Favaretto F, Vindigni V, Trento M, et al. White Adipose Tissue Expansion in Multiple Symmetric Lipomatosis Is Associated with Upregulation of CK2, AKT and ERK1/2. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7933.
20. Wanke J, Yongjing F. A case report of Madelung's disease in China. *Radiol Case Rep*. 2022 Feb;17(2):320–5.
21. ORPHA:2398 Multiple symmetric lipomatosis Clinical signs and symptoms [Internet]. In [cited 2024 May 2]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/sign/2398>
22. Naumann M, Schalke B, Klopstock T, Reichmann H, Lange KW, Wiesbeck G, et al. Neurological multisystem manifestation in multiple symmetric lipomatosis: A clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve*. 1995 Jul;18(7):693–8.
23. Schoffer K, Grant I. Multiple lipomas, alcoholism, and neuropathy: Madelung's disease or MERRF? *Muscle Nerve*. 2006 Jan;33(1):142–6.
24. Pollock M, Nicholson GI, Nukada H, Cameron S, Frankish P. NEUROPATHY IN MULTIPLE SYMMETRIC LIPOMATOSIS: MADELUNG' DISEASE. *Brain*. 1988;111(5):1157–71.
25. Perera U, Kennedy BA, Hegele RA. Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung Disease) in a Large Canadian Family With the Mitochondrial *MTTK* c.8344A>G Variant. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018 Jan;6:232470961880286.
26. Tsilivigkos C, Mastronikolis S, Lygeros S, Tsilimpoti D, Papadas T. Multiple symmetric lipomatosis (Madelung's disease) with symptoms and signs of hypertension, lipodystrophy, and dyspnea: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2021 Jun;9(6):e04288.

27. 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. *Int J Obes.* 2002 Feb;26(2):253–61.
28. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ.* 2015 Aug 18;h4238.
29. Fernandez ML. The Metabolic Syndrome. *Nutr Rev.* 2008 Jun 28;65:S30–4.
30. Cui Y, Cui X, Gao S, Zhu Z, Yin W. Multiple symmetric lipomatosis with secondary laryngeal obstruction: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 2;99(27):e21014.
31. Birnholz JC, Macmillan AS. Advanced laryngeal compression due to diffuse, symmetric lipomatosis (Madelung’s disease). *Br J Radiol.* 1973 Apr;46(544):245–9.
32. 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 Mar;18(2):127–30.
33. Şükün A, Demirci MF, Akbay E. Type 1C Multiple Symmetrical Lipomatosis: A Cause of Misdiagnosis in Females. *Cureus.* 2023 Jun;15(6):e40970.
34. Chrysovitsiotis G, Sofokleous V, Kyrodimos E, Papanikolaou V, Giotakis E. Retropharyngeal Space Lipomas. A Systematic Review of the Reported Cases in the Literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India.* 2022 Dec;74(Suppl 3):5630–8.
35. Gozzo C, Galioto F, Palmucci S, Signorelli SS, Basile A. A non-alcohol-related case of Madelung’s disease: Challenging patient with progressive jugular vein distension. *Radiol Case Rep.* 2021 May;16(5):1183–7.
36. Liman A. Multiple symmetric lipomatosis of the male breast: An unusual mimic of gynecomastia. *Niger J Clin Pract.* 2020;23(5):744–6.
37. Kudoh M, Omura K, Satsukawa A, Matsumoto K, Taguchi T, Harada H, et al. Symmetric Lipomatosis Arising in the Tongue Presenting as Macroglossia and Articulatory Disorder. *Case Rep Otolaryngol.* 2016;2016:1–5.
38. Azuma M, Adachi M, Motohashi M, Muramatsu Y. Symmetrical lipomatosis of the tongue: Case report and literature review. *J Clin Lipidol.* 2015 Jul;9(4):602–6.
39. Lumyongsatien M, Selva D. Bilateral symmetric lipomatosis of the orbit in Madelung’s disease. *Orbit.* 2022 Mar 4;41(2):268–70.
40. Laure B, Sury F, Tayeb T, Corre P, Goga D. Launois–Bensaude syndrome involving the orbits. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2011 Jan;39(1):21–3.
41. Soomro S, Ziahosseini K, Sharma P. Proptosis of the eye: a potential form of Madelung’s disease. *BMJ Case Rep.* 2021 Sep 12;14(9):e243669.

42. Hoxha M, Cakoni R, Basho M. Rapidly progressive case of type I Madelung disease with bilateral parotid and minor salivary glands involvement. *Br J Biomed Sci.* 2020 Jan 2;77(1):48–52.
43. Frąk W, Gocel O, Sieniawski K, Sieniawska J, Włodarczyk M, Dziki L. Multiple symmetrical lipomatosis: A literature review and case report of a patient with Madelung's disease. *Pol Przegl Chir.* 2023 Oct 13;96(0):130–4.
44. Wu L, Jiang T, Zhang Y, Tang AQ, Wu LH, Liu Y, et al. Madelung's disease with alcoholic liver disease and acute kidney injury: A case report. *World J Clin Cases.* 2021 Sep 26;9(27):8199–206.
45. Busetto L, Sträter D, Enzi G, Coin A, Sergi G, Inelmen EM, et al. Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women. *Int J Obes.* 2003 Nov;27(11):1419–22.
46. Saraiva M, Ferreira LMD, Carvalho R. Shedding Light on Multiple Symmetric Lipomatosis: An Overlooked Syndrome in the Evaluation of Obesity. *Am J Case Rep.* 2023 Dec 1;24:e941751.
47. Schiltz D, Tschernitz S, Ortner C, Anker A, Klein S, Felthaus O, et al. Adipose Tissue in Multiple Symmetric Lipomatosis Shows Features of Brown/Beige Fat. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Jun;44(3):855–61.
48. Liu SZ, Zhou X, Wang YP, Liu Y, Song A. The Madelung's disease and the buffalo hump sign. *QJM Int J Med.* 2019 Jun 26;hcz160.
49. Dung PTV, Son TT, Son TQ, Tuan NM. Giant scrotal lipoma in Madelung's disease: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023 May;106:108151.
50. Szychta P, Witmanowski H. Multiple Symmetrical Scrotal Lipomatosis: Diagnosis and Treatment with Comprehensive Summary of the Entity. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024 Mar;12(3):e5701.
51. Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M. Lipedema—Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Options. *Dtsch Ärztebl Int [Internet].* 2020 Jun 1 [cited 2024 Apr 23]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2020.0396>
52. Lemaitre M, Aubert S, Chevalier B, Jannin A, Bourry J, Prévost G, et al. Rare Forms of Lipomatosis: Dercum's Disease and Roch-Leri Mesosomatous Lipomatosis. *J Clin Med.* 2021 Mar 21;10(6):1292.
53. Yan YJ, Zhou SQ, Li CQ, Ruan Y. Diagnostic and surgical challenges of progressive neck and upper back painless masses in Madelung's disease: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2022 Jan 7;10(1):361–70.
54. Jang N, Shin HW, Kim J, Yoon KC. A case report of Madelung's disease. *Arch Craniofacial Surg.* 2020 Oct;21(5):305–8.
55. Hirunpat P, Panyaping T, Charoensri A, Sanpote J, Hirunpat S. Prevertebral fat in Madelung disease mimicking cervical spine injury: A case report. *Neuroradiol J.* 2023 Apr;36(2):241–4.

56. D'Ettoire M, Gniuli D, Guidone C, Bracaglia R, Tambasco D, Mingrone G. Insulin sensitivity in Familial Multiple Lipomatosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Aug;17(16):2254–6.
57. Szewc M, Sitarz R, Moroz N, Maciejewski R, Wierzbicki R. Madelung's disease – progressive, excessive, and symmetrical deposition of adipose tissue in the subcutaneous layer: case report and literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2018 Nov;Volume 11:819–25.
58. Lunardon C, Zavattaro E, Coppo L, Savoia P, Colombo E, Comi C, et al. Is There any Link between Madelung Disease and Ischemic Stroke? A Case Report. *Neurol India*. 2022;70(5):2166–8.
59. Pinto CIC, Carvalho PJMC, Correia MMO. Madelung's Disease: Revision of 59 Surgical Cases. *Aesthetic Plast Surg*. 2017 Apr;41(2):359–68.
60. Li R, Wang C, Bu Q, Pu W, Zhou B, Che L, et al. Madelung's Disease: Analysis of Clinical Characteristics, Fatty Mass Distribution, Comorbidities and Treatment of 54 Patients in China. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2022 Aug;Volume 15:2365–75.
61. El Ouahabi H, Doubi S, Lahlou K, Boujraf S, Ajdi F. Launois-bensaude syndrome: A benign symmetric lipomatosis without alcohol association. *Ann Afr Med*. 2017;16(1):33.
62. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Br J Plast Surg*. 1983 Apr;36(2):187–9.
63. Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ, Murphey MD, Foster WC, Temple HT. Imaging of Fatty Tumors: Distinction of Lipoma and Well-differentiated Liposarcoma. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):99–104.
64. Nadeau E, Mezei MM, Cresswell M, Zhao S, Bosdet T, Sin DD, et al. Self-initiated lifestyle interventions lead to potential insight into an effective, alternative, non-surgical therapy for mitochondrial disease associated multiple symmetric lipomatosis. *Mitochondrion*. 2020 May;52:183–9.
65. Seskute G, Dapkute A, Kausaite D, Strainiene S, Talijunas A, Butrimiene I. Multidisciplinary diagnostic dilemma in differentiating Madelung's disease — the value of superb microvascular imaging technique: A case report. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 26;9(21):6145–54.
66. Yamamoto A, Kikuchi Y, Kusakabe T, Takano H, Sakurai K, Furui S, et al. Imaging spectrum of abnormal subcutaneous and visceral fat distribution. *Insights Imaging*. 2020 Feb 13;11(1):24.
67. Li S, Xiao Y, Wang Y, Bai M, Du F, Zhang H. Exploration of Influencing Factors for Postoperative Recurrence in Patients with Madelung's Disease on the Basis of Multivariate Stepwise Cox Regression Analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Jan;Volume 16:103–10.
68. Lin CH. Reply to Madelung Disease Type Ia: Lipectomy or Liposuction? *Ann Plast Surg*. 2020 Sep;85(3):332–3.

69. Bassetto F, Scarpa C, De Stefano F, Busetto L. Surgical Treatment of Multiple Symmetric Lipomatosis With Ultrasound-Assisted Liposuction. *Ann Plast Surg.* 2014 Nov;73(5):559–62.
70. Zewde YZ. Madelung's disease in a non-alcoholic Ethiopian male patient mistaken for obesity: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2021 Jul 3;21(1):142.
71. Hasegawa T, Matsukura T, Ikeda S. Mesotherapy for Benign Symmetric Lipomatosis. *Aesthetic Plast Surg.* 2010 Apr;34(2):153–6.
72. Jung TW, Kim ST, Lee JH, Chae SI, Hwang KW, Chung YH, et al. Phosphatidylcholine Causes Lipolysis and Apoptosis in Adipocytes through the Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Pathway. *Pharmacology.* 2018;101(3–4):111–9.
73. Thomas M, D'Silva J, Borole A. Injection lipolysis: A systematic review of literature and our experience with a combination of phosphatidylcholine and deoxycholate over a period of 14 years in 1269 patients of Indian and South East Asian origin. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2018;11(4):222.
74. Miyoshi Y, Uchida K, Takeda-Hara E, Nagai K, Okuda H. The mechanism of the lipolytic action of theophylline in fat cells. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981 May;14(5):701–6.
75. Rosato L, Lazzeri D, Campana M, Vaccaro M, Campa A, Ciappi S, et al. Mesotherapy Should not Replace the Surgical Approach in the Treatment of Benign Symmetric Lipomatosis. *Aesthetic Plast Surg.* 2011 Apr;35(2):278–80.
76. Brea-García B, Cameselle-Teijeiro J, Couto-González I, Taboada-Suárez A, González-Álvarez E. Madelung's Disease: Comorbidities, Fatty Mass Distribution, and Response to Treatment of 22 Patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Apr;37(2):409–16.
77. Agha RA, Franchi T, Sohrabi C, Mathew G, Kerwan A, Thoma A, et al. The SCARE 2020 Guideline: Updating Consensus Surgical CAse REport (SCARE) Guidelines. *Int J Surg.* 2020 Dec;84:226–30.
78. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, Von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017 Sep;89:218–35.