

HEMIHIPERPLASIA AISLADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Marcos M. Lima¹, Mayela Guillén¹, Gloria Da Silva², Lilia Uzcátegui¹, Yajaira Briceño¹, Maracelly Mederico¹, Victor Gil¹.

Unidad de Endocrinología¹ y Unidad de Genética Médica². Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo es dar a conocer un caso de hemihiperplasia aislada.

Caso Clínico: Escolar femenina de 7 años de edad con antecedente patológico de tumor de Wilms diagnosticado a los 11 meses, quien es referida a la Unidad de Endocrinología del IAHULA por presentar asimetría congénita del hemicuerpo derecho. Al examen físico se evidencia un peso de 25,500 Kg (P75-90), talla 137 cm (>P97), índice de masa corporal 13,6 Kg/m² (P25-50), brazada 135 cm. Facies asimétricas, raíz y puente nasal anchos, narinas asimétricas, labios gruesos, paladar alto, asimetría de lengua, encías hipertróficas. Vello púbico y mamas Tanner I, labios mayores asimétricos. Longitud de las extremidades inferiores: derecha 74 cm, izquierda 70,5 cm. Escoliosis con asimetría de omóplatos. La radiografía de mano y muñeca izquierda reporta una edad ósea de 8 años. Se solicita eco pélvico que reporta útero de longitud 1,4 cm, antero-posterior 0,8 cm, transversal 1,7 cm, sin alteraciones.

Conclusiones: La paciente fue diagnosticada con hemihiperplasia, un crecimiento asimétrico de una o más regiones del cuerpo, y su incidencia se estima en 1 de cada 86.000 nacidos vivos. Esta entidad clínica es de aparición esporádica y ocurre por alteraciones en 11p15, principalmente por disomía uniparental paterna, o por defectos en la metilación de los genes LIT1 y H19, lo cual puede provocar sobreexpresión del IGF-2 causando talla alta y mayor predisposición a neoplasias malignas de estirpe embrionario como tumor de Wilms.

Palabras clave: Hemihiperplasia, hemihipertrofia, tumor de Wilms.

ABSTRACT

Objective: The objective of this paper is to divulge a case of isolated hemihyperplasia.

Clinical Case: A seven-year old schoolgirl with pathological history of Wilms' tumor, diagnosed at 11 months, was referred to the Endocrinology Unit of Los Andes University Hospital because of congenital asymmetry of right hemicorpus. At clinical examination she exhibited: weight 25.5 kg (P75-90); height 137 cm (>P97); body mass index 13.6 kg/m² (P25-50); arm span 135 cm; asymmetrical facies; broad radix and nasal bridge; asymmetrical nostrils; thick lips; high palate; asymmetry of the tongue; gingival enlargement; pubic hair and breasts at Tanner stage I; asymmetrical labia majora; unequal length of lower extremities, the right lower limb measuring 74 cm and the left, 70.5 cm; scoliosis and scapular asymmetry. X-ray of left hand and wrist yielded bone age of 8 years. Pelvic ultrasound evaluation revealed uterine length of 1.4 cm, anteroposterior diameter of 0.8 cm, and transverse diameter of 1.7 cm with no alterations.

Conclusion: Patient was diagnosed with hemihyperplasia, an asymmetrical growth of one or more regions of the body, whose incidence is estimated at one in 86,000 live births. This condition is sporadic and occurs as a result of alterations at 11p15, mainly due to paternal uniparental disomy or LIT1 and H19 methylation abnormalities, which can cause IGF-2 overexpression, resulting in excessively tall stature and

Artículo recibido en: Febrero 2011. Aceptado para publicación en: Abril 2011.

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima: marcoslimamedical@hotmail.com

greater propensity to malignant embryonic neoplasia such as Wilm's tumor.

Key words: hemihiperplasia, hemihypertrophy, Wilms tumor.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2): 79 - 83

INTRODUCCIÓN

La hemihiperplasia es una anomalía de la proliferación celular que conlleva a sobrecrecimiento asimétrico de una o más regiones del cuerpo. El término hemihiperplasia ha sustituido en la actualidad al término hemihipertrofia, debido a que describe con mayor exactitud el incremento en el número de células encontrado en estos pacientes¹.

La incidencia de hemihiperplasia aislada se estima en 1 de cada 86.000, y se asocia con un mayor riesgo de presentar durante la infancia ciertos tipos de neoplasias malignas como tumor de Wilms¹. Esta entidad clínica es de aparición esporádica en casi todos los casos reportados, y ocurre por alteraciones en 11p15 (brazo corto del cromosoma 11, región 15) principalmente por disomía uniparental paterna, o por defectos en la metilación de los genes LIT1 y H19²⁻³.

La hemihiperplasia aislada desde el punto de vista anatómico puede clasificarse como: hemihiperplasia compleja, la cual compromete la mitad del cuerpo, incluyendo al menos un brazo y una pierna, pudiendo las partes afectadas ser contralaterales o ipsilaterales, y la hemihiperplasia simple, la cual compromete solo una extremidad⁴. Incluso existen casos en donde se observa hemihiperplasia facial, sin compromiso de las extremidades⁵.

Presentamos el caso de una paciente femenina de 7 años de edad, quien cursa con hemihiperplasia aislada compleja.

CASO CLÍNICO

Paciente escolar femenina de 7 años de edad, natural y procedente de Barinas, quien es referida a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por presentar talla alta y asimetría del hemicuerpo derecho con respecto al izquierdo.

Es producto de IV gesta, simple, a término, mal controlada, complicada con hipertensión arterial. Obtenida por cesárea segmentaria debido a período intergenésico prolongado (18 años), peso al nacer 3,800 Kg, talla al nacer: 51 cm, evidenciándose asimetría corporal en período neonatal (mayor desarrollo del hemicuerpo derecho), desarrollo psicomotor normal.

Dentro de sus antecedentes patológicos personales destaca hematuria macroscópica a los 11 meses de vida, realizándose ecsonograma renal en el cual se evidencia tumoración en riñón derecho, que ameritó realización de nefrectomía derecha un mes después, obteniendo como resultado histopatológico un Tumor de Wilms, recibiendo posteriormente 18 sesiones de quimioterapia, permaneciendo en la actualidad bajo control regular por los servicios de Nefrología y Oncología del mismo centro asistencial.

En cuanto a los antecedentes familiares, madre talla 158 cm, con hipertensión arterial, colecistectomía por litiasis vesicular en el año 2001, padre talla 156 cm, con litiasis renal, potencial genético de talla 150 ± 9 cm, hermana de 23 años con enfermedad ulceropéptica,

dos tías maternas con antecedente de cáncer de colon, tío materno fallecido por cáncer de páncreas.

Al examen físico presenta un peso de 25,500 Kg (P75-P90), talla de 137 cm (>P97), predicción de talla adulta: 176 ±9 cm (por encima del potencial genético), circunferencia cefálica 51,5 cm (P25-P50), índice de masa corporal 13,6 Kg/m² (P25-50), segmento superior 63 cm, segmento inferior 74 cm, brazada 135 cm. Normocefalia, con facies asimétricas, epicanto bilateral, raíz y puente nasal anchos, narinas asimétricas (derecha de mayor tamaño), labios gruesos, paladar alto, asimetría de lengua (lado derecho de mayor tamaño), encías hipertróficas. Pabellones auriculares en asa. Evaluación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen con cicatriz lineal en hipocondrio derecho que se extiende hasta epigastrio de 12 cm de longitud, no presenta visceromegalias. Vello púbico y mamas Tanner I, con asimetría de labios mayores. Extremidades asimétricas, con mayor longitud de hemicuerpo derecho, circunferencia del brazo derecho 18,5cm, circunferencia del brazo izquierdo 14 cm, circunferencia del muslo derecho 35 cm, circunferencia del muslo izquierdo 31 cm, longitud de las extremidades inferiores: derecha 74 cm, izquierda 70,5 cm (figuras 1 y 2). Escoliosis de columna vertebral con asimetría de omóplatos (figura 3). Funciones neurológicas sin alteraciones.

Los exámenes paraclínicos de hematología completa y química sanguínea se encontraban sin alteraciones. Se solicita radiografía de mano y muñeca izquierda que reporta una edad ósea de 8 años para una edad cronológica de 7 años. Se solicita eco pélvico que reporta útero de longitud 1,4 cm, antero-posterior 0,8 cm, transversal 1,7 cm, sin alteraciones. La velocidad de crecimiento en 5 meses fue de 9,6 cm/año (>P97).

Se solicita determinación de factor de crecimiento similar a la insulina tipo -1 (IGF-1) basal que reporta 102 ng/mL (valor de referencia del ensayo en niños de 6-9 años: 85-230 ng/mL).



Fig. 1. Vista anterior de la paciente, donde se evidencia una asimetría importante debida a la hiperplasia del hemicuerpo derecho en comparación con el izquierdo.



Fig. 2. Vista de ambos miembros inferiores en posición sentada, donde se evidencia la hemihiperplasia del miembro inferior derecho con respecto al izquierdo.



Figura 3. Vista posterior de la paciente donde se observa la escoliosis de columna vertebral y la asimetría de omóplatos (derecho más bajo con relación al izquierdo).

DISCUSIÓN

La hemihiperplasia se define como el crecimiento asimétrico en tamaño o longitud de una o más regiones del cuerpo. Este crecimiento puede afectar solo los tejidos blandos, pero generalmente compromete también el esqueleto subyacente; sin embargo resulta difícil distinguir la hemihiperplasia patológica de las variantes normales que pueden presentarse en todos los sujetos ^{6,7}. Rush y Steiner en una serie de 1000 reclutas norteamericanos sanos encontraron que solo el 23% tenían extremidades inferiores de igual longitud, y la discrepancia promedio para el 77% restante era de 0,75 cm, lo cual constituye una discrepancia promedio de longitud entre ambos miembros inferiores de 0,9%⁸. Por su parte Pappas y Nehme en una serie de 70 niños que tenían hemihiperplasia aislada encontraron una discrepancia promedio de longitud de miembros inferiores de 1,1 cm (3,9%) al año de vida, 1,9 cm (3,9%) a los 5 años, 2,7 cm

(4,2%) a la edad de 10 años, y 2,8 cm (3,4%) en la adultez ⁹. En nuestra paciente la diferencia de longitud entre ambos miembros inferiores es de 3,5 cm (4,7%), y basados en la clasificación de Hoyne y cols., puede ser clasificada como una hemihiperplasia aislada compleja, ya que compromete la mitad del cuerpo (derecha) incluyendo la extremidad superior e inferior, en este caso ipsilateral ⁴.

La talla alta, motivo de consulta de la paciente, puede obedecer a diferentes causas, entre las cuales tenemos variantes de la normalidad como talla alta familiar, causas nutricionales como la obesidad, causas endocrinas como el exceso de hormona de crecimiento, y causas genéticas. En el síndrome de hemihiperplasia hay una supresión de los mecanismos normales de crecimiento, lo cual no solo resulta en sobrecrecimiento regional, sino que también puede repercutir en la talla total⁶. Además esta misma alteración en los mecanismos de hipertrofia e hiperplasia celular predispone a un mayor riesgo de tumores malignos intra-abdominales, tales como tumor de Wilms, carcinoma adrenal y hepatoblastoma, destacando que nuestra paciente presentó tumor de Wilms antes del primer año de vida. Miller y cols., revisaron retrospectivamente los registros de 440 niños con diagnóstico de tumor de Wilms entre los años 1940 y 1963, e identificaron 3 niños (0,7%) que tenían hemihiperplasia¹⁰. En 1976 el grupo de estudio de Tumor de Wilms en los Estados Unidos encontró que de 547 niños con esta neoplasia, 16 de ellos (3%) presentaban hemihiperplasia congénita¹¹. Resulta interesante, que Shuman y cols., al estudiar niños con hemihiperplasia, encontraron que 4 (50%) de 8 niños con disomía uniparental de 11p15 presentaron neoplasias malignas y solo 6 (15%) de 40 niños sin alteración molecular presentaron tumores, lo cual sugiere que la disomía uniparental de 11p15 aumenta el riesgo de tumores malignos en esta población¹.

En cuanto a diagnósticos diferenciales, la hemihiperplasia puede presentarse como un síndrome aislado o como parte de otros síndromes tales como Beckwith-Wiedemann, neurofibromatosis, Klippel-Trénaunay-Weber y el síndrome de Proteus⁷. El síndrome de Beckwith-Wiedemann se caracteriza además del hipercrecimiento pre y postnatal, por macroglosia, defectos de la pared abdominal como onfalocele, visceromegalia y en un alto porcentaje hipoglicemia por hiperplasia de las células β pancreáticas; sin embargo la alteración genética en este síndrome al igual que en el de hemihiperplasia aislada se ubica en 11p15¹². Niemitz y cols., compararon las alteraciones epigenéticas constitucionales asociadas a la hemihiperplasia aislada con aquellas bien caracterizadas en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, particularmente las alteraciones en la impronta genómica en 11p15, encontrando que la frecuencia de hipermetilación del gen H19 en niños con hemihiperplasia y tumor de Wilms era significativamente más baja (3/15, 20%) que la frecuencia de esta alteración génica en niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y tumor de Wilms (11/14, 79%). Estos resultados indican que los niños con hemihiperplasia y tumor de Wilms presentan diferencias epigenéticas con respecto a los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y este tumor¹³. La paciente de nuestro caso no presentaba características clínicas ni antecedentes neonatales compatibles con un Beckwith-Wiedemann.

La neurofibromatosis tipo 1 también puede cursar con hemihipertrofia, habitualmente simple, pero es condición sinequanon la presencia de máculas “café con leche” y de los neurofibromas¹⁴, los cuales no se evidenciaron en esta paciente. Por su parte, el síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber se distingue de la hemihipertrofia aislada por la presencia de malformaciones vasculares como venas varicosas, hemangiomas capilares cutáneos o subcutáneos o hemangiomas cavernosos de

extensión variable¹⁵; y el síndrome de Proteus se caracteriza por sobrecrecimiento de manos o pies, hiperplasia plantar, hemangiomas, lipomas, linfangiomas, macrocefalia e hiperostosis del cráneo¹⁶. Todas características clínicas no observadas en esta paciente.

Existen opciones terapéuticas de índole quirúrgico para los pacientes con hemihiperplasia, principalmente destinadas a mejorar la postura, así como la escoliosis que se desarrolla a causa de la asimetría de los miembros inferiores. La epifisiodesis consiste en remover parte del cartílago de crecimiento de la extremidad de mayor longitud permitiendo a la extremidad más corta alcanzar a ésta última, pero debe ser realizada en pacientes aún en crecimiento. En casos de que el paciente ya haya superado esta etapa, se practican las resecciones óseas; sin embargo, estos procedimientos quirúrgicos se reservan principalmente para pacientes con asimetrías mayores de 4 cm¹⁸.

Para finalizar, es fundamental la evaluación de estos pacientes a fin de detectar en forma temprana posibles neoplasias malignas como tumor de Wilms, carcinoma adrenal o hepatoblastoma, por lo cual se sugiere seguimiento con ultrasonido abdominal cada 3 a 6 meses hasta los 7 años y determinación de alfa feto proteína sérica cada 3 meses hasta los 4 años¹⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shuman C, Smith AC, Steele L, Ray PN, Clericuzio C, Zackai E, Parisi MA, Meadows AT, Kelly T, Tichauer D, Squire JA, Sadowski P, Weksburg R. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 1497-1503.
2. West PMH, Love DR, Stapleton PM, Winship IM. Paternal uniparental disomy in monozygotic twins discordant for hemihypertrophy. *J Med Genet* 2003; 40: 223-226.
3. Martin RA, Grange DK, Zehnbauser B, DeBaun MR. LIT1 and H19 methylation defects in isolated hemihyperplasia. *Am J Med Genet* 2005; 134A: 129-131.
4. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 274-278.
5. Urban PP, Bruening R. Congenital isolated hemifacial hyperplasia. *J Neurol* 2009; 256: 1566-1569.
6. Ballock RT, Wiesner GL, Myers MT, Thompson GH. Current concepts review hemihypertrophy. Concepts and controversies. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1731-1738.
7. Leung AK, Fong JH, Leong AG. Hemihypertrophy. *J R Soc Promot Health* 2002; 122: 24-27.
8. Rush WA, Steiner HA. A study of lower extremity length inequality. *Am J Roentgenol* 1946; 56: 616-623.
9. Pappas AM, Nehme AM. Leg length discrepancy associated with hypertrophy. *Clin Orthop* 1979; 144: 198-211.
10. Miller RW, Fraumeni JF, Manning MD. Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med* 1964; 270: 922-927.
11. Pendergrass TW. Congenital anomalies in children with Wilms' tumor: a new survey. *Cancer* 1976; 37: 403-408.
12. Quijada Z, Salas A, Paoli M, Zerpa Y, Gordon O. Manifestaciones clínicas y paraclínicas en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Caso clínico. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006; 4: 34-38.
13. Niemitz EL, Feinberg AP, Brandenburg SA, Grundy PE, DeBaun MR. Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 887-891.
14. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009; 123: 124-133.
15. Cohen MM Jr. Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 93: 171-175.
16. Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet* 2004; 130A: 111-122.
17. Surdam JW, Morris CD, DeWeese JD, Drvaric DM. Leg length inequality and epiphysiodesis: review of 96 cases. *J Pediatr Orthop* 2003; 23: 381-384.
18. Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med* 2009; 11: 220-222.