

M.A. Martínez Granero, M.C. Roche Herrero, M. De Ceano-Vivas la Calle, A. Martínez Bermejo, I. Pascual-Castroviejo, F. Contreras Rubio¹

An Esp Pediatr 1998;49:503-506.

Síndrome de Proteus y lipomatosis encefalocraneocutánea, ¿una misma hamartomatosis? A propósito de un caso severo

Introducción

En las últimas décadas han sido descritos, entre otros, dos nuevos síndromes con manifestaciones neuroectodérmicas, la lipomatosis encefalocraneocutánea (LECC) y el síndrome de Proteus, todavía raramente reseñados en la literatura al hablar de facomatosis o hamartomatosis.

En 1970, Haberland y Perou⁽¹⁾ describen el primer caso de LECC en un niño con retraso mental severo, crisis convulsivas y tumoraciones subcutáneas lipomatosas unilaterales en cráneo, cara y ojo, en cuya necropsia se constató una lipomatosis intracraneal y cardíaca y una disgenesia encefálica homolateral.

Con posterioridad, Wiedemann y cols.⁽²⁾ hablan de síndrome de Proteus en un niño con nevus pigmentados, tumoraciones hamartomatosas subcutáneas, gigantismo bilateral de manos y pies, hemihipertrofia corporal y macrocefalia, sin manifestaciones neurológicas asociadas.

Siendo escasa la aportación de este tipo de cuadros, en la literatura más reciente se recogen casos aislados que comparten características clínicas comunes a ambos síndromes⁽³⁻⁸⁾ y que han sugerido que la LECC y el síndrome de Proteus puedan ser extremos del espectro continuo de una misma entidad.

Nuestro caso, con manifestaciones de gran severidad neurológica, presentaba, asimismo sintomatología mixta, apoyando la teoría de tratarse de una única hamartomatosis.

Observación clínica

Varón, segundo producto de padres no consanguíneos, nacido a término por cesarea programada a causa de detección intraútero de ventriculomegalia. La puntuación en el test de Apgar fue de 4 y 6, a los 1 y 5 minutos respectivamente, precisando reanimación. La primera gestación terminó a la 31 semanas con feto fallecido por infección intraútero, no mostrando el estudio necrópsico alteraciones morfológicas fetales. El peso al nacimiento fue de 3.410 g (P75), la talla de 54 cm (P >90) y el perímetro cefálico de 38 cm. (P >90). Al nacimiento eran manifiestos algunos rasgos dismórficos, macrodolicofealia, hipertelorismo, raíz nasal ancha, epicantus interno, pabellones auri-



Figura 1. Tomografía computada cerebral realizada en período neonatal. Se observa ventriculomegalia, quiste del cavum Vergae, una fina banda periventricular con densidad de sustancia gris y una profunda surcación a nivel parietal bilateral que casi contacta con la pared ventricular.

culares displásicos y de implantación baja, filtrum corto y labio superior de forma triangular. En las manos, hiperextensión de falanges distales de tercer y cuarto dedos y clinodactilia del quinto. En pies, sindactilia parcial entre segundo y tercer dedos. En piel se apreciaban lesiones violáceas, circinadas, de aspecto livedoide, en zona posterior de muslo derecho, costado izquierdo y pie derecho. Presentaba, asimismo importantes malformaciones oculares, como opacidad corneal, iris atrófico y embriotoxón bilaterales y, en el ojo izquierdo, megalocórnea, persistencia de la membrana pupilar y signos de papilitis, siendo nor-

Servicio de Neurología Infantil y ¹Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "La Paz". Madrid. España.
Correspondencia: Dra. C. Roche Herrero. Servicio de Neurología Infantil. Hospital Infantil "La Paz". Paseo de La Castellana, 261. Madrid 28046.
Recibido: Febrero 1998
Aceptado: Junio 1998



Figura 2. Aspecto circinado de las zonas hiperqueratósicas del nevus epidérmico a nivel de tronco.



Figura 3. Paciente a los 18 meses de edad. Se aprecia su macrocefalia y dismorfia facial, así como el crecimiento lipomatoso subcutáneo a nivel de alas nasales.

mal la tensión intraocular. La exploración neurológica inicial, salvo discreta hipotonía, era normal.

El análisis bioquímico rutinario de sangre, enzimas musculares, radiología de esqueleto, ecografía abdominal y cariotipo eran normales. El electroencefalograma (EEG) mostraba un trazado lentificado sin anomalías paroxísticas. En la ecografía cerebral se apreciaba dilatación de ventrículos laterales y tercer ventrículo, bandas hiperecogénicas periventriculares, quiste de cavum Vergae, surcos cerebrales escasos y amplios. La tomografía computada cerebral presentaba, además de hallazgos superponibles a los ya reseñados, imágenes sugestivas de esquizencefalia de labios cerrados, más acusada en hemisferio derecho (Fig. 1). La resonancia magnética cerebral, de no buena calidad, confirmaba las mismas alteraciones.

A los 3 1/2 meses de edad comenzó con crisis convulsivas clónicas de hemisferio izquierdo, que cedieron inicialmente tras tratamiento y era evidente en él una hipotonía generalizada severa y ausencia de contacto visual, con movimientos nistágmicos lentos pendulares de los ojos. En el EEG se apreciaba una actividad continua de puntas, con mayor predominio en hemisferio derecho.

Posteriormente evolucionó con retraso psicomotor severo y crisis parciales, de predominio en hemisferio izquierdo con ocasional generalización secundaria, que fueron de difícil control.

Desde los 4 meses se le apreciaron lesiones hiperqueratósicas lineales de color pardo y distribución siguiendo las líneas de Blaschko en zona anterior del cuello, axilas, cara interna de brazos y extremidad inferior derecha, además de hipertrofia de extremidad inferior derecha e hiperostosis craneal. Progresivamente, las lesiones hiperqueratósicas fueron aumentando de tamaño y aparecieron otras nuevas en tronco (Fig. 2) así como unas tumores nodulares subcutáneas de aspecto lipomatoso en dedos, metacarpo, metatarso y alas de nariz (Fig. 3) y otras papulonodulares de aspecto cerebriforme en plantas de pies (Fig. 4). Todo ello, junto con la progresividad de la hiperostosis craneal, fue determinando grandes deformidades morfológicas en el paciente.

El niño falleció a los 2 años de edad en el contexto de una infección respiratoria.

A lo largo del seguimiento, la bioquímica básica, enzimas musculares, aminoácidos, ácidos láctico y pirúvico y biotinidasa en sangre fueron normales. Se detectó un discreto aumento



Figura 4. Pies del paciente, que muestran la hipertrofia clara del derecho, el nevus epidérmico local y el hipercrecimiento de los dedos, con nódulos lipomatosos subcutáneos interfalángicos.

de la excreción de algunos aminoácidos y ácidos orgánicos, de valor inespecífico. El estudio de enzimas lisosomales y de ácidos grasos de cadena muy larga fue, asimismo, normal. La radiología de esqueleto mostraba osteopenia generalizada, macrocrania con hiperostosis de calota, ángulo mandibular abierto y signos de microfracturas en fémur derecho. La ecografía abdominal fue normal. Había ausencia de ondas corticales en el estudio de potenciales evocados visuales, siendo normales los potenciales evocados auditivos de tronco. El cariotipo en fibroblastos de piel fue también masculino normal. Estudio histológico de lesiones lipomatosas de pie: tejido graso normal. Estudio histológico de lesiones hiperqueratósicas (muestra de 5 mm, muy superficial): dermis normal, epidermis ligeramente acantótica; compatible con nevus epidérmico, todavía poco evolucionado.

Discusión

Desde la primera descripción de Haberland y Perou⁽¹⁾, la LECC se ha perfilado como un síndrome cuyas manifestaciones principales son: lipomas subcutáneos en cara y cuero cabelludo con alopecia suprayacente, nódulos palpebrales de tejido conectivo y tumores epibulbares oculares ipsilaterales, asimetría craneal y lipomatosis cerebral o leptomeníngea⁽⁹⁻¹¹⁾. Estas anomalías suelen ser unilaterales, con casos esporádicos de afectación bilateral o de la línea media⁽¹¹⁾. En tejido cutáneo pueden darse también nevus sebáceos⁽¹²⁾, nevus pigmentados, neurofibromas⁽⁹⁾ y lipomas de extremidades⁽⁸⁾, y es posible el desarrollo de lipomas internos⁽¹³⁾. A nivel ocular se han descrito opacidades corneales, alteraciones del iris, colobomas retinianos, atrofia de nervio óptico, glaucoma, ectopia de cristalino y estrabismo, entre otras^(14,15). En algunos casos se ha descrito hiperostosis craneal⁽⁹⁾ y anomalías vertebrales⁽¹⁶⁾. Las anomalías encefálicas más frecuentes, además de la lipomatosis, son la atrofia cerebral, trastornos de la migración neuronal, quistes aracnoideos e hidrocefalia^(1,9-11). Clínicamente, el retraso mental varía desde severo, como en los primeros casos publicados, a leve o no manifiesto^(9,11); motrizmente puede manifestarse con retra-

Tabla I Comparación de las características clínicas más frecuentes de la LECC y el síndrome de Proteus con las del caso presentado

	LECC	S. Proteus	Caso presentado
<u>Cutáneo</u>			
Lipomas/hamartomas subcutáneos	Unilaterales, craneofaciales	Bilaterales, asimétricos, tronco y extremidades	Bilaterales, en cara, tronco y extremid.
Nevus epidérmico	-	+	+
Hiperplasia plantar	-	+	+
Gigantismo parcial de manos y pies	-	+	+
<u>Oseo</u>			
Hemihipertrofia/ hipercrecimiento de extremidades	-	+	+
Hiperostosis craneal/macrocefalia	-	+	+
<u>Neurológico</u>			
Lipomas SNC	+ Unilaterales	-	-
Malformaciones SNC	+	-	+
Crisis epilépticas	+	-	+
Retraso mental	±	-	+
<u>Ocular</u>			
Tumores epibulbares	+ Unilaterales	-	-
Otras anomalías oculares	+	-	+

so o hemiparesia^(9,10), y las crisis convulsivas son prácticamente constantes, generalmente de tipo parcial^(8,9).

Las características principales que configuran el síndrome de Proteus son: gigantismo parcial de manos y pies, hipercrecimiento de extremidades o hemihipertrofia, hiperostosis craneal, macrocefalia y manifestaciones cutáneas, tipo hiperplasia plantar cerebriforme, tumores hamartomatosos subcutáneos (lipomas, hemangiomas y linfangiomas) y nevus epidérmicos^(2,17,18). La afectación en él es bilateral, asimétrica y de predominio en tronco y extremidades. Las alteraciones oculares son raras⁽¹⁹⁾, así como las manifestaciones neurológicas, habiéndose referido algún caso con retraso mental, epilepsia y malformaciones cerebrales^(20,21); son también posibles las alteraciones esqueléticas y la dismorfia facial⁽²²⁾.

Es evidente, por lo reseñado, que la separación entre LECC y síndrome de Proteus es con frecuencia difícil, al participar a veces ambos cuadros de sintomatología común; así fue observado por Wiedemann y Burgio⁽²³⁾ y ha sido corroborado por aportaciones más recientes de otros autores⁽³⁻⁸⁾, llevando a considerar que se trata de una misma entidad con un amplio espectro sintomático^(4,5,18). El caso de nuestro paciente es especialmente demostrativo en este sentido, ya que se manifestó con la casi total variedad sintomática que estos dos síndromes pueden presentar (Tabla I).

La incidencia por sexos es similar para ambos cuadros, y su presentación es considerada esporádica. Sólo ha sido referido un extenso linfangioma facial en el padre de un paciente⁽²⁴⁾ e hipertrofia de mejillas en la madre de otro⁽²⁵⁾, por lo que es improbable el carácter genético en esta entidad.

El pronóstico suele correlacionarse con la severidad de la afectación neurológica (como ocurrió en nuestro paciente), de las deformidades esqueléticas, de la lipomatosis interna y con la posible aparición de neoplasias^(13,18,21).

Bibliografía

- 1 Haberland C, Perou M. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. A new example of ectomesodermal dysgenesis. *Arch Neurol* 1970; **22**:144-155.
- 2 Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The Proteus syndrome. *Eur J Pediatr* 1983; **140**:5-12.
- 3 McCall S, Ramzy MI, Cure JK, Pai GS. Encephalocraniocutaneous lipomatosis and the Proteus syndrome: distinct entities with overlapping manifestations. *Am J Med Genet* 1992; **43**:662-668.
- 4 Rizzo R, Pavone L, Micali G, Nigro F, Cohen MM. Encephalocraniocutaneous lipomatosis, Proteus syndrome, and somatic mosaicism. *Am J Med Genet* 1993; **47**:653-655.
- 5 McMullin GP, Super M, Clarke MA. Cranial hemihypertrophy with ipsilateral naevoid streaks, intellectual handicap and epilepsy: a report of two cases. *Clin Genet* 1993; **44**:249-253.
- 6 Malamitsi-Puchner A, Kitsiou S, Bartsocas CS. Severe Proteus syndrome in a 18-month-old boy. *Am J Med Genet* 1987; **27**:119-125.
- 7 Mayatepek E, Kurczynski TW, Ruppert ES, Hennessy JR, Brinker RA, French BN. Expanding the phenotype of the Proteus syndrome: A severely affected patient with new findings. *Am J Med Genet* 1989; **32**:402-406.
- 8 Al-Mefti O, Fox JL, Sakati N, Bashir R, Probst F. The multiple manifestations of the encephalocraniocutaneous lipomatosis syndrome. *Child Nerv Syst* 1987; **3**:132-134.
- 9 Fishman MA, Chang CSC, Miller JE. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Pediatrics* 1978; **61**:580-582.
- 10 Fishman MA. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Child Neurol* 1987; **2**:186-193.
- 11 Grimalt R, Ermacora E, Mistura L, Russo G, Tadini GL, Triulzi F, et al. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1993; **10**:164-168.
- 12 Haramoto U, Kobayashi S, Ohmori K. Hemifacial hyperplasia with meningeal involvement: a variant of Proteus syndrome?. *Am J Med Genet* 1995; **59**:164-167.
- 13 Costa T, Fitch N, Azouz EM. Proteus syndrome. Report of two cases with pelvic lipomatosis. *Pediatrics* 1895; **76**:984-989.
- 14 Kodsi SR, Bloom KE, Egbert JE, Holland EJ, Cameron JD. Ocular and systemic manifestations of encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Am J Ophthalmol* 1994; **118**:77-82.
- 15 MacLaren MJ, Kluijt I, Koole FD. Ophthalmologic abnormalities in encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Doc Ophthalmol* 1995; **90**:87-98.
- 16 Alfonso I, López PF, Cullen RF, Martín-Jiménez R, Béjar RL. Spinal cord involvement in encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Pediatr Neurol* 1986; **2**:380-384.
- 17 Clark RD, Donnai D, Rogers J, Cooper J, Baraitser M. Proteus syndrome: An expanded phenotype. *Am J Med Genet* 1987; **27**:99-118.
- 18 Cohen MM. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet* 1993; **47**:645-652.
- 19 Bouzas EA, Krasnewich D, Koutroumanidis M, Papadimitriou A, Marini JC, Kaiser-Kupfer MI. Ophthalmologic examination in the diagnosis of Proteus syndrome. *Ophthalmology* 1993; **100**:334-338.
- 20 Griffiths PD, Welch RJ, Gardner-Medwin D, Gholkar A, McAllister V. The radiological features of hemimegalencephaly including three cases associated with Proteus syndrome. *Neuropediatrics* 1994; **25**:140-144.
- 21 Hotamisligil GS. Proteus syndrome and hamartoses with overgrowth. *Dysmorphol Clin Genet* 1990; **4**:87-102.
- 22 Burgio GR, Wiedemann HR. Further and new details on the Proteus syndrome. *Eur J Pediatr* 1984; **143**:71-73.
- 23 Wiedemann HR, Burgio GR. Encephalocraniocutaneous lipomatosis and Proteus syndrome. *Am J Med Genet* 1986; **25**:403-404.
- 24 Goodship J, Redfearn A, Milligan D, Gardner-Medwin D, Burn J. Transmission of Proteus syndrome from father to son?. *J Med Genet* 1991; **28**:781-785.
- 25 Kruger G, Pelz L, Wiedemann HR. Transmission of Proteus syndrome from mother to son?. *Am J Med Genet* 1993; **45**:117-118.