



Consideraciones diagnósticas en la hemihipertrofia

Dr. Douglas Colmenares-Bonilla*

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato, México.

RESUMEN

No está descrita la verdadera incidencia de la hemihipertrofia, ya que pequeñas variaciones en el tamaño de las extremidades se consideran normales; se tienen los reportes de casos de pacientes que buscan atención médica por diferencias considerables. En ocasiones es detectable desde el nacimiento si la diferencia es grande. La hemihipertrofia está clasificada como no sindrómica cuando carece de datos que lo vinculen a un síndrome genético; en el caso de la sindromática, es importante llegar al diagnóstico definitivo, debido a las diferentes implicaciones pronósticas. Entre los diferenciales más comunes resaltan la neurofibromatosis, los síndromes de Proteus, Klippel-Trenaunay Weber y Beckwith-Wiedemann.

Nivel de evidencia: V

Palabras clave: Hemihipertrofia, hamartomas, sobrecrecimiento, macrodactilia, Proteus, tumor abdominal.

(Rev Mex Ortop Ped 2015; 1:39-44)

SUMMARY

There is not a true incidence of hemihypertrophy, since slight deviations in limb length are considered normal. There are clinical reports of patients in search for medical care for limb length discrepancy. In some cases this discrepancy is visible since birth if it is enough to be seen. Hemihypertrophy is classified as non-syndromic when there is no connection with genetic syndromes; in syndromic hemihypertrophy, the definite diagnosis is a need, since very different prognostic differences. The most common medical conditions associated with hemihypertrophy are neurofibromatosis and Proteus, Klippel-Trenaunay Weber and Beckwith-Wiedemann syndromes.

Evidence level: V

Key words: Hemihypertrophy, hamartoma, overgrowth, macrodactyly, Proteus, abdominal tumor.

(Rev Mex Ortop Ped 2015; 1:39-44)

OBJETIVO

Describir las características clínicas más sobresalientes para auxiliar al diagnóstico de la hemihipertrofia, así como los diferenciales más frecuentes; también para favorecer con el diagnóstico temprano la posibilidad de complicaciones a mediano y largo plazo.

INTRODUCCIÓN

La asimetría corporal es regularmente aceptada como parte de la variabilidad biológica promedio; sin embargo, no es muy claro el momento en que esta asimetría llega a ser considerable como para significar una enfermedad. Cuando la dismetría es muy manifiesta, el diagnóstico diferencial tiene que ser lo más preciso posible, ya que existen entidades clínicas que se asocian también a alteraciones viscerales de pronósticos diferentes.

metría llega a ser considerable como para significar una enfermedad. Cuando la dismetría es muy manifiesta, el diagnóstico diferencial tiene que ser lo más preciso posible, ya que existen entidades clínicas que se asocian también a alteraciones viscerales de pronósticos diferentes.

DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

La hipertrofia es definida como el aumento de tamaño de las células de un tejido, llevando al incremento en el tamaño del órgano. La hiperplasia, por otro lado, es el aumento del número de células, generalmente secundaria a mayor demanda funcional o estímulos hormonales específicos.¹

En algunas referencias se usa el término hemihipertrofia indistinto a hemihiperplasia;²⁻⁴ sin embargo, la diferencia entre ambas condiciones es poco posible en el contexto clínico.

Dentro del estudio de la asimetría corporal, se hace referencia a la hipertrofia como el crecimiento (generalmente proporcionado) de un segmento corporal

* Servicio de Ortopedia Pediátrica.

que no se atribuye a la variación normal;^{5,6} esto es (de manera arbitraria) mayor del 3% de la longitud contralateral (*Figura 1*).

Este crecimiento puede darse sólo en un segmento (una extremidad), un lado del cuerpo (hemi), un segmento cruzado (extremidades contralaterales) o ipsilaterales (hemihipertrofia), e incluso facial (cara, cráneo, ojos).^{2,6,7}

Generalmente no es posible determinar si la alteración se debe a un incremento en el tamaño de las células (hipertrofia) o en su número (hiperplasia),⁴ aunque cuando se acompaña de incremento en la red venosa o disminución del retorno linfático, se presume que es debido a hiperplasia.⁸

Se ha propuesto que esta asimetría es resultado del sobrecrecimiento del tejido esquelético, muscular y de tejidos blandos,⁶ pudiendo tener origen en una alteración, en la regulación, en la activación de los genes represores del crecimiento celular⁹ que son heredados de forma uniparental,¹⁰ expresados sólo en una región corporal y en órganos abdominales,⁶ principalmente hígado y riñones.^{11,12}



Figura 1. Escanometría donde se muestra la discrepancia en longitud de las extremidades, tanto del segmento tibial como femoral.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia no está bien descrita, ya que pequeñas variaciones son consideradas normales y sólo se tiene la descripción de los casos que buscan atención médica por diferencias considerables en extremidades inferiores que modifican la marcha o condicionan dolor.⁶ La frecuencia de la hemihipertrofia no asociada a síndromes puede variar de 1 en 14,300, hasta 1 en 86,000 nacimientos.⁷ Algunos casos resultan subdiagnosticados, siendo referidos sólo como asimetría corporal.¹³

Existen múltiples síndromes que cursan con discrepancia de extremidades y hemihipertrofia, principalmente Turner, incontinencia pigmenti, Silver Russel, Klippel-Trenaunay-Weber y Beckwith-Wiedemann, aumentando la tasa total de pacientes con hemihipertrofia.^{3,6-8,10}

La importancia de descartar un síndrome específico, tiene implicaciones pronósticas serias.⁴

HEMIHIPERTROFIA (no asociada a síndromes)

Es poco común detectarlo desde el nacimiento,^{7,14} ya que la diferencia en la longitud de las extremidades y asimetría, se va evidenciando durante el desarrollo.

Puede haber incremento en el diámetro pupilar, del ojo, mitad de la lengua, abdomen, y/o extremidades del lado afectado. Incluso órganos del lado afectado. La piel puede ser más gruesa y posiblemente mayor cantidad de pelo en el lado con crecimiento mayor.^{4,15} La edad ósea está incrementada del lado afectado.¹⁶

Esta entidad también se relaciona con alteraciones genitourinarias, hernias inguinales, quistes renales, criotorquidia y riñón en herradura. Es común la obliteración pélvica secundaria a la dismetría en las extremidades inferiores y la escoliosis secundaria.⁷

Puede dividirse como total o limitada. La primera incluye todos los sistemas orgánicos del lado afectado. La hemihipertrofia limitada es sólo descrita en el tejido neural, muscular, esquelético y vascular.^{7,17}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Es importante mencionar que el sobrecrecimiento del hemicuerpo es asintomático dando ocasionalmente anormalidades agregadas que no corresponden a un síndrome clínico, tales como hernias inguinales, criotorquidia, quistes y otras malformaciones renales.⁶

Generalmente son de origen congénito; sin embargo, algunos reportes describen discrepancia de extremidades secundarias a neoplasias hepáticas o renales.^{11,12}

CLASIFICACIÓN

La forma limitada se describe de acuerdo a su topografía en:

Hemihipertrofia clásica.

Hemihipertrofia segmentaria (extremidad superior o inferior).

Facial, que involucra cabeza y cara.

Cruzada en extremidades superior e inferior contralaterales.

Aislada o no sindrómica.

Asociada a un síndrome.

DIAGNÓSTICO

Se ha propuesto medir la diferencia entre las extremidades de forma lineal y no circunferencial, siendo representativas: 3.9% (1.1 cm) a la edad de un año; 3.9 (1.9 cm) a los cinco años; 4.2% (2.7 cm) a los 10 años y 3.4% (2.8 cm) en la madurez.⁵

Las formas severas son fáciles de reconocer; sin embargo las formas leves, no son fácilmente distinguibles en el contexto clínico, ya que en la población normal, la discrepancia en longitud de las extremidades puede ser incluso hasta de quince milímetros sin condicionar síntomas.¹⁸

El ojo izquierdo y el derecho pueden estar situados pocos milímetros más altos y los pezones rara vez localizados a la misma distancia de la línea media (*Figura 2*).¹⁹

A veces es difícil determinar si se trata de hipertrofia de una extremidad o hipotrofia de la extremidad contralateral. Un punto auxiliar en el diagnóstico, es percentilar la talla del paciente para obtener una idea de su talla objetivo. Es en esta situación donde se requiere comparar la altura del paciente parado y sentado, y relacionarlo con la longitud de sus fémures y tibias con las tablas promedio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HEMIHIPERTROFIA ASOCIADA A SÍNDROMES

Se ha mostrado la relación de sobrecrecimiento focal en pacientes con lesiones vasculares,²⁰ linfangioma,²¹ hemangioma,²² neurofibromatosis,²³ o lesiones cutáneas.^{15,24}

Neurofibromatosis

No ha sido descrita la frecuencia de sobrecrecimiento focal en este padecimiento; sin embargo, el sobrecre-

cimiento parece estar en relación con lesiones óseas o nerviosas (neurofibromas), así como asimetría por pseudoartrosis.¹⁹

El diagnóstico de la neurofibromatosis se auxilia con la exploración cuidadosa y presencia de signos dermatológicos, oculares, cutáneos, neurológicos, cardiovasculares, endocrinos u ortopédicos.²³ A nivel esquelético es descrito el sobrecrecimiento óseo con deformidad secundaria.²⁵

Los criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis se muestran en el *cuadro I*.



Figura 2. Entre las características faciales destaca la hipertrofia nasal, asimetría facial. Nótese la asimetría en comisura oral, altura de las órbitas y alas de la nariz.

Cuadro I. Criterios diagnósticos para neurofibromatosis 1. Al menos dos de las siguientes características

- Seis o más manchas café con leche > 5 mm en prepúberes (> 15 mm en postpúberes)
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
- Efférides axilares o inguinales
- Glioma del nervio óptico
- Dos o más hamartomas en el iris (nódulos de Lisch)
- Una lesión ósea característica: displasia esfenoides, adelgazamiento de corticales de hueso largo con o sin pseudoartrosis
- Un familiar de primer grado con diagnóstico de neurofibromatosis

Tomado de la referencia 23.

Síndrome Proteus

También conocido como el gran imitador, este síndrome tiene una gran diversidad de manifestaciones clínicas. El denominador suele ser el sobrecrecimiento, observado en pies, manos o ambos, incluso sólo macrodactilia.⁸ Hiperplasia plantar, hemangiomas, lipomas, macrocefalia, hiperostosis del cráneo, sobrecrecimiento de huesos largos y escoliosis (Suresh).²⁶ El común denominador es el crecimiento hamartomatoso,⁸ que puede darse lineal o en parches a lo largo de las extremidades.²⁷

En ocasiones puede sospecharse al nacimiento, cuando coexiste compromiso abdominal, tal como hernias, quistes ováricos, y acumulaciones irregulares de tejido adiposo, manchas en vino de oporto, congestión venosa o várices. Puede existir crecimiento en los sistemas gastrointestinal, genitourinario y respiratorio.⁸

No tienen neurofibromas.

Síndrome Klippel-Trenaunay Weber

Éste, al igual que el Proteus, son síndromes con crecimiento (hiperplasia) asimétrico de tejido neurológico, cutáneo y vascular, predominante en una extremidad.^{8,28} Cuenta con malformaciones vasculares como venas varicosas, nevos en vino de oporto, hemangiomas capilares cutáneos o subcutáneos. El sobrecrecimiento focal está en asociación con la alteración linfática²⁰ y la hipertrofia es visible desde el nacimiento.

La triada característica consiste en hemangiomas cutáneos, hemihipertrofia y varicosidades.^{20,29} Asimismo ha sido descrita la fistula arteriovenosa, completando el síndrome de Klippel-Trenaunay Weber.²²

Las manchas en vino de oporto se han reportado en 98% de los pacientes, las malformaciones venosas en 72% y la hipertrofia de extremidades hasta en 67%.³⁰ Generalmente la malformación capilar está localizada en la superficie lateral de la extremidad inferior o el tronco.²⁸

Al menos el 25% de los pacientes con esta condición cuentan con malformaciones en manos o pies,²¹ por lo que el diagnóstico diferencial con Proteus es imperativo.

Síndrome Beckwith-Wiedemann

El sobrecrecimiento se presenta en etapa pre- o postnatal, sin ser tan evidente. En ocasiones es en retrospectiva la forma más frecuente de efectuar el diagnóstico.⁷

Existen criterios mayores: defecto de pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical o diastasis de rectos) y peso perinatal superior a la percentila 90.

Los criterios menores son: signos auriculares, *nevus flammeus* facial, hipoglucemia, nefromegalía y hemihipertrofia.

El diagnóstico es positivo con la asociación de los tres criterios mayores o la asociación de dos mayores y tres menores.³¹

Cabe mencionar que en este síndrome hay mayor posibilidad de presentar tumores embrionarios si la hemihipertrofia se encuentra presente,³² principalmente el tumor de Wilms³³ y el hepatoblastoma.³⁴

Su pronóstico es favorable; sin embargo, sus secuelas pueden darse al no detectar y tratar tempranamente la hipoglucemia.

Otros síndromes de menor reporte de asociación con el crecimiento asimétrico corporal son el síndrome de Silver Rusell,^{35,36} síndrome de nevo epidérmico.²⁴

Condiciones no sindromáticas a descartar en un paciente con discrepancia clínica de extremidades inferiores son las hemimelias tibiales y/o fibulares, que generalmente van acompañadas por *antecurvatum* de tibia, deformidad en valgo del pie con o sin inestabilidad e incluso, ausencia o deformidad de dedos en el pie.³⁷

Hemihipotrofia

En ocasiones se hace este diagnóstico con dificultad para diferenciarlo de hipertrofia. Está asociada a escoliosis, retraso mental, mosaico cromosómico y síndrome Silver Rusell.³⁵ No se asocia a neoplasias en la infancia.³²

RECOMENDACIONES

El diagnóstico de hemihipertrofia, presenta siempre la necesidad de efectuar una evaluación profunda para descartar que sea parte de un síndrome clínico o idiopático. En la hemihipertrofia no sindromática está descrita la asociación de neoplasias altamente agresivas, primarias de riñón (tumor de Willms), glándula suprarrenal,⁹ crecimiento adrenal,¹⁴ hígado (hepatoblastoma)^{17,34} y leiomiosarcoma intestinal.² Se ha estimado la incidencia de tumores abdominales en 10% de los pacientes con hemihipertrofia sintomática y en 1.2% de pacientes con hemihipertrofia idiopática.³ Sin haberse observado en pacientes con Klippel-Trenaunay.²⁸

Por lo anterior, es recomendable como parte de la batería diagnóstica el rastreo abdominal seriado anual

(en sujetos de riesgo cada tres o seis meses) hasta los ocho años, así como la determinación de alfafetoproteína sérica cada 6 a 12 semanas hasta los cuatro años, con la posibilidad de que estas patologías puedan detectarse en la etapa más temprana posible.^{3,4,15} Hay también reporte de tumores extraabdominales en cerebro, testículos, pulmón y cavidad.

TRATAMIENTO

Como en otras patologías, deberá individualizarse en cada sujeto y estar a la par de otras condiciones y prioridades clínicas. Entre las consideraciones se encuentra la edad del paciente, el grado de acortamiento y comorbilidades.^{6,35}

En pacientes con crecimientos hamartomatosos (Proteus, Klippel) el manejo quirúrgico es de pobre resultado, requiriendo procedimientos de adelgazamiento adiposo, epifisiodesis, amputaciones, resecciones axiales e incluso la amputación.⁸

Referencias

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins y Cotran: patología estructural y funcional*. 7a. ed. Madrid: Elsevier España, 2005. p. 1517.
2. 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(4): 274-278.
3. Dempsey-Robertson M, Wilkes D, Stall A, Bush P. Incidence of abdominal tumors in syndromic and idiopathic hemihypertrophy/isolated hemihyperplasia. *J Pediatr Orthop*. 2012; 32 (3): 322-326.
4. Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med*. 2009; 11 (3): 220-222.
5. Pappas AM, Nehme AM. Leg length discrepancy associated with hypertrophy. *Clin Orthop*. 1979; 144: 198-211.
6. Ballock RT, Wiesner G, Myers M, Thompson GH. Current concepts review – hemihypertrophy. concepts and controversies. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1997; 79-A: 1731-1738.
7. Beals RK. Hemihypertrophy and Hemihypotrophy. *Clin Orthop Relat Res*. 1982; (166): 199-203.
8. Kenneth JG, Brinker MR, Koushoeff BG et al. Overgrowth management in Klippel-Trenaunay-Weber and Proteus Syndromes. *J Ped Orthop*; 1993; (13): 459-466.
9. Amini Z, Babovic-Vuksanovic D, Lteif A. Bilateral pheochromocytomas in a child who had hemihypertrophy and alteration in the VHL gene. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26(3-4): 369-372.
10. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18(1): 8-14.
11. Boxer LA, Smith DL. Wilms' tumor prior to onset of hemihypertrophy. *Am J Dis Child*. 1970; 120: 564-565.
12. Parker L, Kollin J, Vicario D, Nguyen T. Hemihypertrophy as possible sign of renal cell carcinoma. *Urology*. 1992; 40: 286-288.
13. Mendoza RH, Valiente MD. Hemihipertrofia con indiferencia al dolor. *Bol Med Hosp Infan Mex*. 1997; 54(3): 141-146.
14. Carney JA, Ho J, Kitsuda K, Young WF Jr, Stratakis CA. Massive neonatal adrenal enlargement due to cytomegaly, persistence of the transient cortex, and hyperplasia of the permanent cortex: findings in Cushing syndrome associated with hemihypertrophy. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36(10): 1452-1463.
15. Maniar S, Azzi K, Iraqi H, El Hassan Garbi M, Chraibi A, Gaouzi A. Idiopathic corporeal hemihypertrophy associated with hemihypertrichosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011; 72(1): 48-52.
16. Ringrose RE, Jabbour JT, Keele DK. Hemihypertrophy. *Pediatrics*. 1965; 36: 434.
17. Bliek J, Maas S, Alders M, Merks J, Mannens M. Epigenotype, phenotype, and tumors in patients with isolated hemihyperplasia. *J Pediatr*. 2008; 153: 95-100.
18. Friberg O. Clinical symptoms and biomechanics of lumbar spine and hip joint in leg length inequality. *Spine*. 1983; 8(6): 643-651.
19. MacEwen GD, Case JL. Congenital hemihypertrophy. A review of 32 cases. *Clin Orthop*. 1967; 50: 147-150.
20. Redondo P, Bastarrika G, Aguado L, Martínez-Cuesta A, Sierra A, Cabrera J, Alonso-Burgos A. Foot or hand malformations related to deep venous system anomalies of the lower limb in Klippel-Trénaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(4): 621-628.
21. McGroarty BJ, Amadio PC, Dobyns JH, Stickler GB, Unni KK. Anomalies of the fingers and toes associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73: 1537-1546.
22. Weber FP. Angioma formation in connection with hypertrophy of limbs and hemihypertrophy. *Br J Dermatol*. 1907; 19: 231-237.
23. Feldman DS, Jordan C, Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18(6): 346-357.
24. Shahgholi E, Mollaian M, Haghshenas Z, Honarmand M. Congenital rhabdomyosarcoma, central precocious puberty, hemihypertrophy and hypophosphatemic rickets associated with epidermal nevus syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(11-12): 1063-1066.
25. Crawford AH1, Schorry EK. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26(3): 413-423.
26. Li Z, Shen J, Liang J. Thoracolumbar scoliosis in a patient with proteus syndrome: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(5): e360.
27. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14(11): 1151-1157.
28. Greene AK, Kieran M, Burrows PE, Mulliken JB, Kasser J, Fishman SJ. Wilms tumor screening is unnecessary in Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatrics*. 2004; 113(4): e326-e329.
29. Klippel M, Trenaunay P. Du naevus variqueux osteohypertrophique. *Arch Gen Med*. 1900; 185: 641-672.
30. Głowiczki P, Hollier LH, Telander RL, Kaufman B, Bianco AJ, Stickler GB. Surgical implications of Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Surg*. 1983; 197: 353-362.
31. Pardo de la Vega M, Prieto M, Galbe M, García A. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Factor de riesgo para el desarrollo de tumores. A propósito de un caso. *Bol Pediatr*. 2001; 41: 41-44
32. Sotelo-Ávila C, González-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potential. *J Pediatr*. 1980; 96(1): 47-50.

33. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, Guthrie K, Breslow N, Green DM et al. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann Syndrome and Wilms Tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 2026-2031.
34. Hamada Y, Takada K, Fukunaga S, Hioki K. Hepatoblastoma associated with Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihypertrophy. *Pediatr Surg Int*. 2003; 19(1-2): 112-114.
35. Galli-Tsinopoulou A, Emmanouilidou E, Karagianni P, Grigoriadou M, Kirkos J, Varlamis GS. A female infant with Silver Russell Syndrome, mesocardia and enlargement of the clitoris. *Hormones (Athens)*. 2008; 7(1): 77-81.
36. Prasad NR, Reddy PA, Karthik TS, Chakravarthy M, Ahmed F. A rare case of Silver-Russell syndrome associated with growth hormone deficiency and urogenital abnormalities. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(Suppl 2): S307-S39.
37. Maffulli N, Fixsen JA. Fibular hypoplasia with absent lateral rays of the foot. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1991; 73-B: 1002-1004.

Correspondencia:

Douglas Colmenares-Bonilla
Blvd. Milenio Núm. 130,
Col. San Carlos La Roncha, 37670,
León, Guanajuato, México.
Tel: (477) 638 9862
E-mail: douglas_cb@yahoo.com