

Proliferación fibrosa cerebriforme, correlación con el síndrome de Proteus

Nicolás J. Capurro,* Andrés M. Carignano,* Anabel Ottino*

RESUMEN

La proliferación fibrosa cerebriforme, palmar o plantar, se distingue por marcado engrosamiento cutáneo con patrón clínico particular. Los hallazgos microscópicos muestran fibrosis dérmica y subcutánea (casi exclusivamente de colágeno tipo I), epidermis con hiperqueratosis y acantopapilomatosis. Es un padecimiento patognomónico, aunque no obligatorio para establecer el diagnóstico de síndrome de Proteus (alteración hamartomatoso de causa desconocida, con diversas manifestaciones). Se comunica el caso de un varón de 15 años de edad con una lesión cutánea cerebriforme, de 17.3 x 10 cm, en la cara externa y plantar del pie derecho. Se enviaron dos muestras al servicio de patología, de 1.5 y 1.2 cm y posteriormente, una pieza operatoria de 18 x 10.5 cm con superficie cerebriforme. El material se procesó rutinariamente y se tiñó con hematoxilina-eosina y orceína. Los hallazgos histológicos fueron: extensa fibrosis en la dermis papilar y reticular, haces de colágeno prominentes, densamente agrupados, hipocelulares, y ocasionales adipocitos. La epidermis suprayacente con acantosis e hiperparaqueratosis. Los hallazgos macro y microscópicos correspondieron con proliferación fibrosa cerebriforme. La importancia de esta alteración radica en su estrecha asociación con el síndrome de Proteus. El Patólogo debe recomendar la evaluación exhaustiva del paciente, para detectar malformaciones en los miembros y la columna vertebral, alteraciones vasculares, afección hepática, urogenital, pulmonar y digestiva.

Palabras clave: proliferación fibrosa cerebriforme, nevus del tejido conectivo, hiperplasia cutánea, síndrome de Proteus.

ABSTRACT

Palmar or plantar Cerebriform Fibrous Proliferation (Connective Tissue Nevi, Cutaneous Subcutaneous Hyperplasia) is characterized by conspicuous thickening of the skin exhibiting a clinical particular pattern. Microscopically there is dense fibrosis involving both the dermis and subcutis (almost exclusively of type I collagen), and epidermis with hyperkeratosis, acanthosis, and papillomatosis. It is pathognomonic, although not mandatory for the diagnosis of Proteus Syndrome (PS), hamartomatous disorder of unknown etiology with multiple manifestations. A fifteen years old male, attended to consultation showing cerebriform cutaneous lesion, measuring 17,3 x 10,0 cm, in external and plantar surfaces of the right foot. Two biopsies of 1,5 and 1,2 cm. were initially received, and then surgical specimen measuring 18,0 X 10,5 cm., with cerebriform surface. The material was routinely processed and stained with Hematoxylin - Eosin (H.E.) and Orcein. Histologically it showed extensive fibrosis, involving both papillary and reticular dermis, with densely packed conspicuous collagen bundles, and occasional fat cells. Overlying epidermis with acanthosis and hyperparaqueratosis. Macro microscopic findings correspond to Cerebriform Fibrous Proliferation. Its importance is based on the close association with PS. The Pathologist should recommend exhaustive evaluation of the patient in order to detect malformations in limbs and raquis, vascular alterations, hepatic, urogenital, and pulmonary and digestive involvement.

Key words: cerebriform fibrous proliferation, connective tissue nevi, cutaneous hyperplasia, Proteus syndrome.

La proliferación fibrosa cerebriforme, en las palmas de las manos o plantas de los pies (*nevus* del tejido conectivo o hiperplasia cutáneo subcutánea cerebriforme), se distingue por marcado engrosamiento de la piel con patrón clínico característico.¹⁻⁴

Desde el punto de vista microscópico, se observa densa fibrosis en la dermis y el tejido celular subcutáneo, casi exclusivamente constituida por fibras de colágeno tipo I, lo que sugiere un defecto en la producción de colagenasas, quizá relacionado con alteraciones en los factores de creci-

miento insulínicos.⁵ El tejido elástico dérmico puede encontrarse aumentado, normal o disminuido, con o sin fragmentación de las fibras. El cuadro suele completarse con hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis.⁶

Es un padecimiento de baja prevalencia y, además, patognomónico,

* Servicio de Patología HIGA, general San Martín, La Plata, Argentina.

Correspondencia: Dr. Nicolás J. Capurro. Servicio de Patología, HIGA, general San Martín, calle 1 y 70, 1900, La Plata, Argentina. E-mail: capurronicolas@yahoo.com.ar

Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

pero no obligatorio para establecer el diagnóstico, poco frecuente, de síndrome de Proteus:^{2,7} complejo trastorno hamartomatoso de causa desconocida, probablemente relacionado con la mutación de un gen en el mosaicismo somático.^{8,9}

Este síndrome fue identificado por Michael Cohen en 1979; posteriormente recibió su nombre por Rudolf Weedman, en 1983, quién utilizó el término 'Proteus' (por el dios griego Proteus, el polimorfo).^{4,5,10-12}

La distribución en mosaico de las lesiones, el curso progresivo y la aparición esporádica se consideran tres criterios diagnósticos de la enfermedad.¹⁰

Las alteraciones asociadas con el síndrome de Proteus pueden ser: anomalías en el crecimiento (sobrecrecimiento asimétrico y desproporcionado del cuerpo, macrodactilia, aumento de la talla, macrocefalia), alteraciones cutáneas y subcutáneas (engrosamiento de la piel, nevus epidérmico, lipomatosis, linfangiomas y hemangiomas), afecciones óseas (hemihipertrofia, defectos de angulación de las rodillas, escoliosis, luxación de la cadera) y oculares (exostosis periorbital, tumor epibulbar, cataratas, miopía, nistagmus, ptosis, estrabismo y microftalmía).^{7,9,11,13-15} Otras anomalías que pueden encontrarse, ocasionalmente, son: embolia pulmonar, enfermedad pulmonar quística, lesiones urogenitales, cardiomiopatía hipertrófica, malformaciones cerebrales y vasculares.¹⁶⁻¹⁹

La prevalencia del síndrome se estima en 1/1,000,000 de nacidos vivos y su riesgo de recurrencia, en progenies subsiguientes, es el mismo que para la población general.¹²

Se comunica el caso por la baja frecuencia de la proliferación fibrosa cerebriforme, en general y como hecho aislado, y por su posible asociación con el síndrome de Proteus, que debe descartarse cada vez que se diagnostique la primera.

CASO CLÍNICO

Hombre de 15 años de edad que acudió a consulta con una lesión cutánea sobreelevada de aspecto cerebriforme, de 17.3 x 10 cm, localizada en la cara externa y plantar del pie derecho.

Se enviaron al servicio de anatomía patológica dos muestras de 1.5 y 1.2 cm y, posteriormente una pieza operatoria, de la superficie sobreelevada, de 18 x 10.5 cm, blanquecina rosada, con material hemático adherido y surcos que delimitaban los pliegue, cuyo aspecto era cerebriforme (figuras 1 y 2).



Figura 1. Pieza quirúrgica. Superficie externa de aspecto francamente cerebriforme.

Ambas muestras se fijaron en formal al 10%, se incluyeron en parafina y tiñeron con hematoxilina-eosina para realizarles cortes en forma seriada. Como técnica complementaria de histoquímica se efectuó la tinción para fibras elásticas con orceína.



Figura 2. Pieza quirúrgica al corte. Lesión sobreelevada con surcos de aspecto cerebriforme.

Los hallazgos histopatológicos mostraron acantosis e hiperparaqueratosis en la epidermis (figuras 3 a 6); además, extensa fibrosis dérmica papilar y reticular, constituida por haces de colágeno prominentes, densamente agrupados, hipocelulares (figura 7). Con la técnica de orceína se evidenciaron, además, escasas fibras elásticas fragmentadas (figura 8).

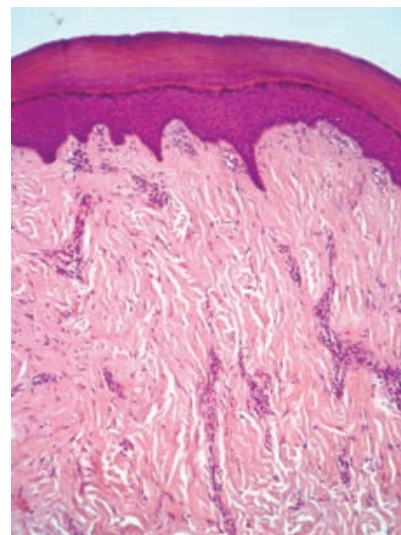


Figura 3. Epidermis con acantopapilomatosis e hiperqueratosis; dermis con extensa fibrosis papilar y reticular.

Los hallazgos macro y microscópicos correspondieron con proliferación fibrosa cerebriforme.

Hasta el momento, los estudios realizados en el paciente para detec-

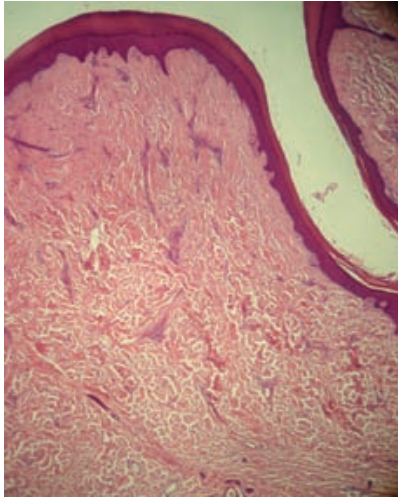


Figura 4. Correlación histológica del patrón de crecimiento macroscópico con surcos: área superficial

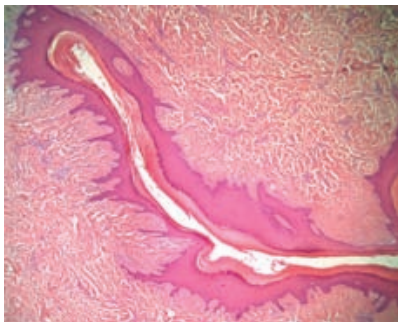


Figura 5. Correlación histológica del patrón de crecimiento macroscópico con surcos: área profunda.

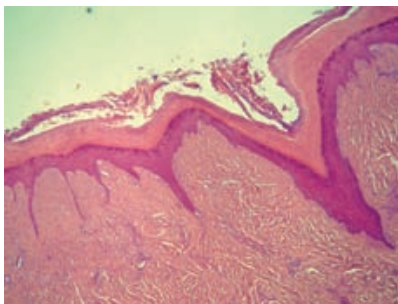


Figura 6. Alteraciones dermo-epidérmicas con pronunciada hiperqueratosis.

tar posibles anomalías asociadas han dado resultados negativos.

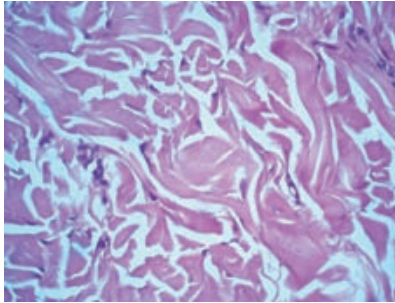


Figura 7. Dermis hipocelular en la que se observan gruesos haces de colágeno.

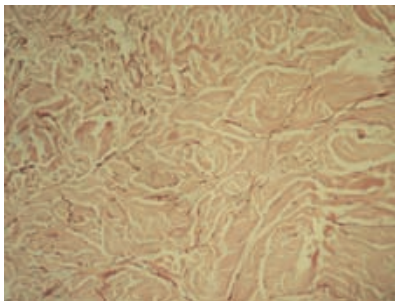


Figura 8. Dermis con escasas fibras elásticas fragmentadas (técnica de orceína)

CONCLUSIONES

El conocimiento de esta enfermedad, de forma aislada, radica en su estrecha relación con el síndrome de Proteus, además de considerarse, por algunos autores, una forma localizada del mismo. El patólogo, tras este hallazgo, debe recomendar al clínico la evaluación integral del paciente, con la finalidad de descartar malformaciones en los miembros y la columna vertebral, alteraciones vasculares múltiples, afección hepática, urogenital y pulmonar, pólipos y anomalías vasculares del conducto digestivo.

Hasta el momento no se han detectado anomalías asociadas en el paciente de este estudio (después de un año de seguimiento); no obstante, continuarán efectuándose exámenes periódicos, por la elevada frecuencia

con la que diversas alteraciones suelen manifestarse.

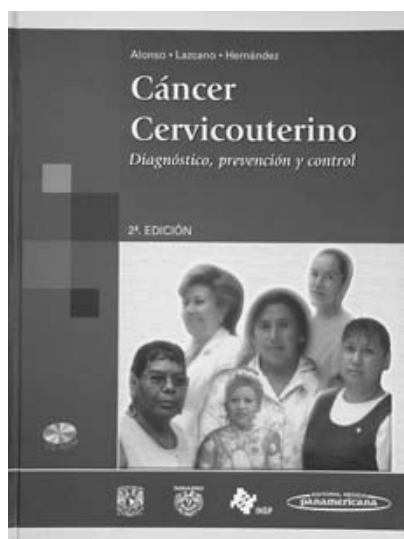
REFERENCIAS

1. Twede JV, Turner JT, Biesecker LG, Darling TN. Evolution of skin lesions in Proteus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:834-8.
2. Velásquez-Fragua R, Castroviejo P. Dos casos de síndrome de Proteus. *An Pediatr* 2003;58:496-501.
3. Kenneth-Lyons J. Atlas de malformaciones congénitas. 4a ed. México: McGraw-Hil Interamericana, 1990;pp:508-9.
4. Kenneth Lyons J. Smith. Patrones reconocibles de malformaciones humanas. 6ª ed. Madrid: Elsevier, 2007;pp:600-1.
5. Enzinger FM, Weiss's SW. Soft tissue tumors. 5th ed. St. Louis: Mosby, 2008;pp:294-5.
6. Winik BC, Boente MC, Asial RA. Cerebriform plantar hyperplasia: ultrastructural study of two cases. *Eur J Dermatol* 2000;10:551-4.
7. Sarma N, Malakar S, Lahiri K. Case report: unilateral Proteus syndrome. *Ind J Dermatol. Venereol Leprol* 2005;71:122-4.
8. Cohen MM. Proteus syndrome: an update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137:38-52.
9. Valle LE, Coma MV, Rueda ML, Yarza M, Taslik C. Síndrome de hemihiperplasia - lipomatosis múltiple: a propósito de un caso, diferenciación con el síndrome. *Arch Argent Dermatol* 2003;53:21-26.
10. Yavuzer R, Uluoglu O, Sari A, Boyacioglu M, et al. Cerebriform fibrous proliferation vs. Proteus syndrome. *Ann Plast Surg* 2001;47:669-72.
11. Samlaska CP, Levin SW, James WD, Benson PM, et al. Proteus syndrome. *Arch Dermatol* 1989;125:1109-14.
12. Debi B, Kayak S, Da RP, Achariya B. Proteus syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:357-9.
13. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, Biesecker LG, Darling TN. Cutaneous manifestations of Proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol* 2004;140:947-53.
14. Moise LL. Clínicas pediátricas de Norteamérica. Volumen 4. Méxi-

- co: Mc Graw-Hill Interamericana, 2001;pp:850.
15. Burke JP, Howell R, O'Doherty N. Proteus syndrome: ocular complications. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1988;25:99-102.
 16. Newman B, Urbach AH, Orenstein D. Proteus syndrome: emphasis on the

- pulmonary manifestations. *Pediatr Radiol* 1994;24:189-93.
17. Farajzadeh S, Zahedi MJ, Moghaddam SD. A new gastrointestinal finding in Proteus syndrome: report of a case of multiple colonic hemangiomas. *Int J Dermatol* 2006;45:35-138.
 18. Karabulut A, Karabulut AA, Sunay M,

- Emir L, Erol D. Proteus syndrome with multiple genitourinary abnormalities. *Urol Int* 2006;76:91-93.
19. Bouzas EA, Krasnewich D, Koutroumanidis M, Papadimitriou A, et al. Ophthalmologic examination in the diagnosis of Proteus syndrome. *Ophthalmology* 1993;100:334-8.



Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control

Autores: Patricia Alonso de Ruiz, Eduardo Lazcano Ponce, Mauricio Hernández Ávila

Tamaño: 21 x 27.5 cm

Páginas: 386

Editado por: Editorial Médica Panamericana, en colaboración con la Facultad de Medicina de la UNAM y el Instituto Nacional de Salud Pública.

País: México

Edición: segunda, 2005.

La presente es una obra indispensable para el estudio de esta frecuente neoplasia. La gran experiencia y capacidad de la Dra. Alonso queda plasmada en ella y es sin duda una guía práctica para la labor de patólogos, citopatólogos, ginecólogos y profesionales afines.