

## HEMIHIPERPLASIA ISOLADA CONGÊNITA COMPLEXA COMPLEX CONGENITAL ISOLATED HEMIHYPERTROPHY

Fernanda de Arruda Steffen<sup>1</sup>, Guilherme Lippi Ciantelli<sup>1</sup>, Lívea Athayde de Morais<sup>1</sup>, Marília Akemi Uzuelle Takahashi<sup>1</sup>, Christiane Saiury Lopes Inoue<sup>1</sup>, Sâmela Ester Rosique<sup>1</sup>, Marta Wey Vieira<sup>2</sup>

### RESUMO

A Hemihiperplasia Isolada possui prevalência de apenas 1:86,000 nascidos vivos e consiste em uma assimetria de uma ou mais partes do corpo, em maior grau do que poderia ser atribuído a uma variação da normalidade, com etiologia ainda desconhecida. Os autores descrevem neste artigo mais um caso desta rara anormalidade.

Descritores: hiperplasia, Síndrome Beckwith-Wiedemann, Tumor de Wilms.

### ABSTRACT

Isolated Hemihyperplasia has a prevalence of 1:86,000 births and consists in a one or more body part's asymmetry, in a greater extent than could be attributed to a variation of normality, with unknown etiology. The authors describe in this article another case of this rare abnormality.

Key-words: hyperplasia, Beckwith-Wiedemann Syndrome, Wilms tumor.

### INTRODUÇÃO

A Hemihiperplasia Isolada é caracterizada por uma assimetria de uma ou mais partes do corpo, em maior grau do que poderia ser atribuído a uma variação da normalidade.<sup>1,3</sup>

O crescimento exagerado pode abranger um hemicorpo inteiro, um único membro e/ou um lado da face. São descritos na literatura a presença de assimetrias do trato gastrointestinal, gerando visceromegalias, e após a detecção da primeira anormalidade é necessário realizar o rastreio de outras malformações.

Em 1962, foi proposta uma classificação para a hemihiperplasia baseada nos achados clínicos das desordens anatômicas. Foram considerados como hemihiperplasia complexa os casos com acometimento de metade do corpo e hemihiperplasia simples aquelas com somente um membro ou hemiface comprometidos.<sup>2</sup>

A verdadeira prevalência da hemihiperplasia isolada é de difícil determinação devido a pequenos achados de assimetria que podem ser considerados normais. Um estudo desenvolvido no The New York Hospital, entre 1932 e 1966, indicou a prevalência de hemihiperplasia isolada de 1:86,000 nascidos vivos.<sup>1,3</sup> E um outro trabalho desenvolvido em Birmingham, na Inglaterra, indicou a prevalência de 1:13,200, entre 1950 e 1954.<sup>3</sup>

A etiologia da hemihiperplasia isolada é desconhecida. Diversas teorias, como anormalidades vasculares ou linfáticas, lesão do sistema nervoso central, malformações endócrinas, anormalidades cromossômicas e defeitos no crescimento embrionário foram sugeridas, todavia nenhuma dessas possui embasamento suficiente para explicar a maioria dos casos de hiperplasia.<sup>3</sup>

A hemihiperplasia raramente é diagnosticada no nascimento, uma vez que o desenvolvimento assimétrico das estruturas anatômicas só fica evidente após o crescimento,

quando um lado torna-se maior que o outro.<sup>3,4</sup>

O diagnóstico é basicamente clínico procurando-se assimetrias entre pupilas, orelha, língua, mãos, membros, tórax e abdome. Pode-se também realizar exames de imagem como o raio-X, procurando alteração na idade óssea, bem como tomografia computadorizada e ultrassom para visualização de visceromegalias e/ou tumores.<sup>3,5</sup>

A hemihiperplasia pode ser isolada ou fazer parte de uma síndrome, incluindo neurofibromatose, Síndrome Klippel-Trénaunay-Weber, Síndrome de Proteus e Síndrome de Beckwith-Wiedemann.<sup>1,5</sup>

Devido à relação entre hemihiperplasia isolada e tumores abdominais, como o hepatoblastoma e o Tumor de Wilms, recomenda-se o *screening* seriado de ultrassom abdominal, que deve ser feito a cada três ou seis meses em crianças portadoras de hemihiperplasia isolada com o intuito de detectá-los em estágios precoces.<sup>6</sup>

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 14 anos, iniciou acompanhamento com a genética com um mês de vida. Foi encaminhado pelo neonatologista, pois apresentava o lado direito do corpo maior que o esquerdo. Trata-se do quarto filho de um casal jovem não consanguíneo, cujos outros filhos são normais. Nega intercorrências pré-natais e neonatais. O parto foi normal e as medidas antropométricas ao nascimento foram: peso 4,400 Kg, estatura 53 cm, perímetro cefálico 36,5 cm e perímetro torácico 36 cm.

Na primeira consulta o paciente apresentava desenvolvimento neuropsicomotor adequado, e ao exame físico antropométrico apresentava as seguintes medidas: peso: 5,900 Kg; estatura: 56 cm; perímetro cefálico: 38,7 cm; perímetro torácico: 40,5 cm; perímetro abdominal: 41 cm; distância intermamilar: 10,5 cm; distância biauricular 21 cm; distância intercantal externa: 7 cm; distância intercantal interna: 2,5 cm; mão direita: 8 cm; mão esquerda 7 cm; dedo médio direito 3,3 cm; dedo médio esquerdo: 2,3 cm; orelha direita: 4,3 cm; orelha esquerda: 4,5 cm; hemiface direita maior que a esquerda, hemilíngua direita, narina direita e membro inferior direito maior que o esquerdo, respectivamente, e sem outros sinais dismórficos.

Nesta primeira consulta foram solicitadas tomografia computadorizada de crânio e ultrassom de abdome para investigar possíveis hiperplasia e tumores. Esses exames apenas apontaram leve aumento do rim direito (volume de 53 cm<sup>3</sup>) em comparação ao esquerdo (volume de 43 cm<sup>3</sup>). Solicitada cintilografia renal que evidenciou fluxo sanguíneo arterial deprimido em rim esquerdo, função glomerular

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 15, n. 2, p. 24 - 27, 2013

1. Acadêmico (a) do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Professora do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 12/3/2012. Aceito para publicação em 22/10/2012.

Contato: gui\_lippi@hotmail.com

deprimida em grau moderado no rim esquerdo, com vias excretoras pérvias e rim esquerdo com morfologia alterada e volume reduzido. Com o tempo outros exames também foram requeridos, como cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, que apresentaram resultados normais; raio-X para idade óssea que demonstrou aumento da idade óssea de 3 desvios-padrão comparada com a idade cronológica no lado afetado.

O seguimento do paciente foi feito semestralmente, com a solicitação dos seguintes exames: ultrassom de abdome e vias urinárias, ureia, creatinina e urina tipo 1 para avaliação da função renal e rastreamento tumoral; raio-X para avaliação da idade óssea e acompanhamento do crescimento; e cálcio, fósforo e fosfatase alcalina para avaliação de alterações ósseas. Durante os 14 anos de acompanhamento do paciente, nunca foi encontrada nenhuma alteração significativa nesses exames, com exceção das supracitadas.

Por essa assimetria abranger todo o hemisfério direito, durante o seu acompanhamento no ambulatório de genética o paciente realizou interconsultas com a finalidade de seguimento mais especializado.

A oftalmologia não encontrou nenhuma alteração, seguindo com retornos anuais. A nefrologia acompanhou a

função renal durante dois anos e como esta não se alterou, o paciente recebeu alta. Mantém acompanhamento na ortopedia infantil devido às dores em joelho e coluna, devido à uma escoliose compensatória; e na fisioterapia, a fim de fazer o seguimento compensatório da assimetria, com o uso de palmilhas e calçados especiais. Quando começou a falar, necessitou de tratamento com a fonoaudiologia e a buco-maxilo, pois sua macroglossia do lado direito atrapalhava a fonação, além de avaliação audiométrica, que se apresentou normal.

Atualmente, a discrepância entre os dois hemisférios é bastante evidente, ao contrário da fase pré-escolar, quando a assimetria visualmente ficou discreta segundo relatos da mãe.

Ao exame físico nota-se macroglossia da hemilíngua direita, bem como a desproporção das narinas e do arqueamento da sobrancelha do lado direito em relação ao esquerdo (Figura 1). O antebraço direito e o membro inferior direito são visivelmente hipertrofiados em relação ao esquerdo, e o membro inferior direito é três centímetros maior que o esquerdo, o que provoca uma escoliose compensatória (Figuras 2 e 3). Além disso, o tamanho do pé direito é dois números maior que o esquerdo, sendo que a compra de calçados consiste na principal queixa do paciente.



Figura 1. Observa-se macroglossia do lado direito em comparação com a hemilíngua esquerda, aumento da narina e arqueamento da sobrancelha homolateral.



Figura 2. Presença de alterações tróficas entre hemisfério direito e esquerdo, observadas em antebraço e membro inferior esquerdo.

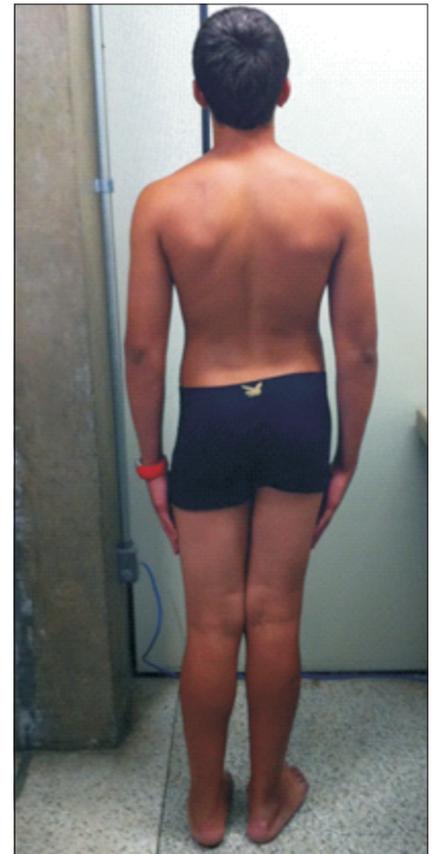


Figura 3. Observa-se escoliose devido à desproporção de três centímetros entre o membro inferior esquerdo e o direito.

A hemihiperplasia pode ser classificada inicialmente como congênita ou adquirida. A hemihiperplasia adquirida pode ser gerada por história de trauma, infecção, radiação ou inflamação de uma parte do corpo que poderia acarretar em uma discrepância de tamanho. A hemihiperplasia congênita pode ser classificada como simples, na qual um único membro é acometido, e como complexa, quando temos o acometimento de uma metade inteira do corpo, incluindo órgãos, musculatura, esqueleto e estruturas neurológicas.<sup>1,3,6,7</sup>

Esta hemihipertrofia do lado direito apresentada pelo paciente sugere o diagnóstico de Hemihiperplasia Isolada Congênita Complexa, já que abrange um hemicorpo, apresenta visceromegalia e não é acompanhado de alterações cutâneas e vasculares.<sup>1,3,7</sup>

Diferentemente ao encontrado na literatura, o diagnóstico foi realizado logo aos nascimentos pelo neonatologista e desde um mês de vida o paciente iniciou o acompanhamento com o ambulatório de genética. Segundo estudos, o diagnóstico é feito com o crescimento da criança.<sup>3</sup>

As estruturas que podem ser acometidas são orelha, metade da língua, pupila, tórax, abdome e membros. A pele apresenta-se mais fina no hemicorpo envolvido e pode apresentar uma maior implantação de cabelos no lado correspondente da cabeça. Frequentemente a idade óssea está acelerada no lado envolvido pela hemihiperplasia.<sup>3,4,7</sup>

Várias anormalidades estão associadas à hemihiperplasia isolada, como anomalias geniturinárias, o que inclui hérnias inguinais, cistos renais, criptorquidias e rim em ferradura.<sup>3,7</sup> Pode apresentar ainda escoliose compensatória resultante de uma pelve oblíqua, uma vez que existe discrepância entre o tamanho dos membros inferiores. Malformações cutâneas e vasculares não estão associadas a essa síndrome, mas quando presentes são indicadores de outras síndromes de crescimento dismórfico, como a neurofibromatose, a Síndrome de Proteus e a Síndrome de Beckwith-Wiedemann.<sup>3</sup>

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a neurofibromatose, na qual pode haver aumento do crescimento de um só membro, associado a manchas café com leite e neurofibromas, comumente encontradas em pacientes portadores de neurofibromatose tipo 1.<sup>4,6</sup>

Na Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber associada à hemihiperplasia, o paciente apresenta alterações vasculares, como varizes, nevos brancos e hemangiomas cutâneos, subcutâneos e cavernosos.<sup>8,9</sup> Na Síndrome de Proteus, além da hemihiperplasia, há hemangiomas, lipomas e macrocefalia.<sup>3,6,8</sup>

O principal diagnóstico diferencial se faz com a Síndrome de Beckwith-Wiedemann, que se trata de uma doença congênita incomum com incidência de 1: 13,700 nascidos vivos.

Dentre os fenômenos associados à síndrome, recebem destaque a macroglossia, na qual a língua de tamanho aumentado atrapalha as habilidades da criança em ouvir, falar e respirar; os defeitos da parede abdominal, como a onfalocele; o gigantismo e a presença de sulcos anormais nos lobos da orelha.<sup>9,10,11</sup>

Os achados que possibilitam a percepção desta síndrome ao nascimento são a macroglossia acompanhada pela presença de onfalocele e anormalidades umbilicais.

A hemihiperplasia não está presente logo ao nascimento em todos os casos, sendo mais comum o seu aparecimento durante infância. Em meio às situações de risco, são relatados na literatura o surgimento da hipoglicemia, prematuridade e desenvolvimento de tumores.

O crescimento de células tumorais descrito nos casos de

síndrome de Beckwith-Wiedemann apresentou de 7% a 21% de risco de desenvolver tumores embrionais malignos, principalmente acometendo os rins. Contudo, uma ampla variedade de tumores de origem maligna e benigna também foi reportada, incluindo hepatoblastomas, carcinomas adrenocorticais, rabdomiosarcomas e neuroblastomas.

A síndrome de Beckwith-Wiedemann é uma alteração genética complexa do cromossomo 11p15.5, e sua etiologia envolve alterações genéticas e epigenéticas. Aproximadamente 15% dos pacientes afetados por esta patologia com cromossomo dominante paternal de dominância incompleta e 2% dos pacientes apresentam anormalidades epigenéticas, sendo mais esporádicas. Alguns autores defendem a hipótese da relação entre o risco de aparecimento de câncer com a baixa expressividade do gene IGF2, ambos encontrados nesta síndrome.<sup>2,5,6,7,9,10</sup>

A hemihiperplasia incide esporadicamente e não parece ser hereditária. Casos familiares têm sido relatados raramente.<sup>8,9</sup> Estudos propõem que a hemihiperplasia isolada é de fato parte do espectro de fenótipos da Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Além disso, achados sugerem que a dissomia uniparental em 11p15 em pacientes com hemihiperplasia confere um risco elevado para tumor.<sup>1,5,7</sup>

Na hemihiperplasia isolada existe a possibilidade de que a mesma anormalidade que permita a alteração do crescimento também predisponha a formação de tumores. A aquisição sequencial de múltiplas mutações que realizam a alteração da velocidade de crescimento pode resultar em transformação neoplásica e acredita-se ser este o motivo que crianças com este diagnóstico também tenham risco aumentado para tumores malignos em 5,9%.<sup>3,8</sup>

A neoplasia mais comumente associada à hemihiperplasia isolada é o tumor de Wilms, seguido pelo carcinoma de adrenal e o hepatoblastoma. O tumor de Wilms, também chamado de nefroblastoma, é o tumor maligno mais comum do trato geniturinário na infância. A sua incidência é estimada em 350 novos casos por ano nos EUA. Geralmente é unilateral, mas em 5% a 10% dos pacientes ambos os rins podem ser afetados sincrônica ou assincrônicamente.<sup>4,5,12,13</sup>

Na literatura, tratamentos cirúrgicos como a epifisiodeses são propostos para a equalização dos membros, quando a diferença entre os membros é maior que 4,5 cm e pode ser uma alternativa para o paciente em questão, por isso a importância do acompanhamento.<sup>3,7,8</sup>

Sendo assim, conclui-se que a Hemihiperplasia Isolada é uma patologia complexa e necessita de seguimento contínuo e multiprofissional pelo fato de poder acarretar diversas complicações.

Como recomendado pela literatura, o paciente possui acompanhamento contínuo, semestralmente, com o ambulatório de genética para realizar exames de rastreio para neoplasias abdominais, e possui tratamento em paralelo com outras especialidades para manejo de suas complicações. Além disso, foi orientado aos pais que o risco de recorrência em outra gestação é de 5%.

## REFERÊNCIAS

1. Hemihyperplasia, isolated; IH. In: OMIM Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; c1966-2011 [acesso em 12 set. 2011]. Disponível em: <http://omim.org/entry/235000?search=idiopathic%20hemihypertrophy&highlight=hemihypertrophy%20idiopathic>.

2. Gomes MVM, Ramos ES. Beck-Wiedmann Syndrome and isolated hemihyperplasia. *Rev Paul Med.* 2003;121(3):133-8.
3. Ballock MDT, Georgia L, Wiesner MD, Myers MT, Thompson GH, Cleveland O. Hemihypertrophy, *J Bone Joint Surg.* 1997;79(11):1731-8.
4. Maniar S, Azzi K, Iragi H, El Hassan GM, Chraibi A, Gaouzi A. Idiopathic corporeal hemihypertrophy associated with hemipertrichosis. *Ann Endocrinol.* 2001; 72(1):48-52.
5. Teixeira RAP, Bruniera P, Sredni ST, Próspero JD. Tumor de Wilms: avaliação clínica, histológica, imunoistoquímica (p53) e prognóstico. *Pediatria.* 2001;23(2):137-45.
6. 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;77:887-91.
7. Zuniga SR, Zavala AB, Pérez CL. Hemihipertrofia congênita. *Rev Chil Pediatr.* 1985;56(2):87-91.
8. Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med.* 2009;11(3):220-2.
9. Clauser L, Tieghi R., Polito J. Treatment of macroglossia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Craniofac Surg.* 2006;17(2):369-72.
10. D'Agostino L, Costa CSSA. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. In: Rocha LD, Zanini SA, Thomé R, Mélega JM, organizadores. *Cirurgia plástica: fundamentos e arte: cirurgia reparadora de cabeça e pescoço.* Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.530-8.
11. Chen CP. Syndromes and disorders associated with omphalocele (I): Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(2):96-102.
12. Rocha FMKU, Digiovanni M, Pascolat G, Ribas MM. Hemihipertrofia Isolada: relato de caso. *J Parana Pediatr.* 2005;10(8):32-5.
13. Rodrigues KE, Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Méd Bras.* 2003;49(1):29-34.