

SARCOMA FUSOCELULAR /PLEOMORFICO EN PACIENTE CON SINDROME DE HABERLAND

Fusocellular / pleomorphic sarcoma in a patient with Haberland syndrome

IVAN FLORES ^{1, 3a}, JOHNNY MONTIEL ^{2b}, FAUSTO GUERRERO ^{1a}.

¹Departamento de Neurocirugía del Instituto Nacional de Salud del Niño- Breña, ²Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, ³Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

^a Neurocirujano, ^b Neurólogo.

RESUMEN

Introducción: Se describe el primer caso de sarcoma fusocelular / pleomórfico pediátrico asociado al síndrome de Haberland o lipomatosis encefalocraneocutánea, una disgenesia ectomesodérmica poco frecuente definida por la tríada que incluye afectación ocular, cutánea y del sistema nervioso central, que suele ser unilateral. Este trastorno se atribuye a una mutación postzigótica responsable de la disgenesia del tubo y la cresta neurales

Caso Clínico: Presentamos el caso de un niño de 10 años, que evoluciona con retraso de desarrollo, déficit motor, déficit intelectual y epilepsia, asociado a Sarcoma fusocelular/pleomórfico. Describimos su evolución clínica, electroencefalografía y neuroimagen.

Conclusión: La hipótesis de que el síndrome de Haberland se asocia con un mayor riesgo de desarrollo tumoral es intrigante, aunque la rareza de la enfermedad nos impide en la actualidad sacar conclusiones definitivas sobre este posible vínculo entre las dos entidades.

Palabras Clave: Lipomatosis Encefalocraneocutánea, Sarcoma, Epilepsia, Sistema Nervioso Central. (Fuente: DeCS Bireme)

ABSTRACT

Introduction: The first case of pediatric spindle cell / pleomorphic sarcoma associated with Haberland syndrome or Encephalocraniocutaneous Lipomatosis, a rare ectomesodermal dysgenesis defined by the triad that includes ocular, skin, and central nervous system involvement, which is usually unilateral, is described. This disorder is attributed to a postzygotic mutation responsible for dysgenesis of the neural tube and crest.

Clinical Case: We present the case of a 10-year-old boy, who evolves with developmental delay, motor deficit, intellectual deficit, and epilepsy, associated with spindle cell / pleomorphic sarcoma. We describe his clinical evolution, electroencephalography, and neuroimaging of him.

Conclusion: The hypothesis that Haberland syndrome is associated with an increased risk of tumor development is intriguing, although the rarity of the disease currently prevents us from drawing definitive conclusions about this possible link between the two entities.

Keywords: Encephalocraniocutaneous lipomatosis, Sarcoma, Epilepsy, Central Nervous System. (Source: MeSH NLM)

<https://doi.org/10.53668/2021.PJNS34199>

Peru J Neurosurg 2021, 3 (4): 183-186

La lipomatosis encefalocraneocutánea o síndrome de Haberland es una forma muy poco frecuente de síndrome neurocutáneo. Clínicamente se caracteriza por hamartomas lipomatosos en cara y cuero cabelludo, afectación ocular y malformaciones del sistema nervioso central ipsilaterales.

Descrito por primera vez por Haberland y Perou,¹ en 1970, existen hasta la fecha unos 40 casos descritos. Debe considerarse diagnóstico diferencial con otros mosaicismos neurocutáneos como los síndromes de Delleman, Goltz, Goldenhar o Proteus.

Enviado : 10 de octubre del 2021

Aceptado: 16 de diciembre del 2021

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO: Flores I, Montiel J, Guerrero F. Sarcoma fusocelular / pleomórfico en paciente con síndrome de Haberland. *Peru J Neurosurg* 2021; 3(4): 183-186. doi:10.53668/2021.PJNS34199

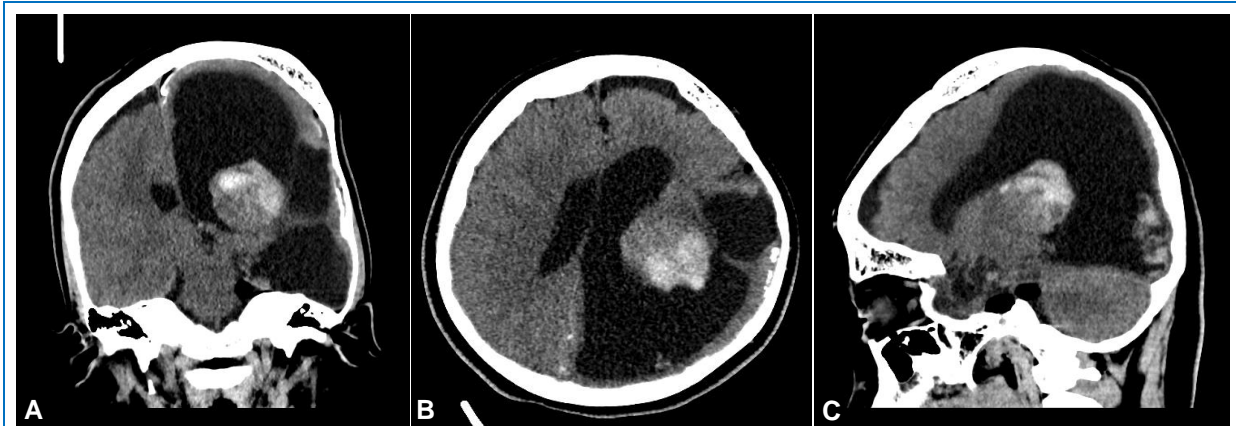


Fig 1. Tomografía (TEM) cerebral sin contraste que muestra hemorragia en tálamo y núcleo basal izquierdo, así como también en cuerno posterior de ventrículo lateral izquierdo el cual se aprecia marcadamente dilatado.

Presentamos el caso de un niño de 10 años con síndrome de Haberland con afectación tumoral cerebral, describimos su evolución clínica y neuroimágenes

CASO CLÍNICO

Historia y examen: Paciente varón de 10 años con diagnóstico de síndrome de Haberland en la infancia que presentó signos clínicos de macrocefalia, lipomas faciales (operado en el 2012), tumor dental (operado en el 2018), alopecia de cuero cabelludo, dermatolipomas en escleras y queratoconjuntivitis crónica en ojo izquierdo. Presentó hemiparesia derecha, desde los 4 meses de edad, inició la marcha al año y 4 meses con claudicación de lado derecho. En un inicio, su desarrollo del lenguaje fue adecuado, emitiendo primeras palabras al año, y frase de dos palabras a los dos años.

En el primer día de vida, presentó su primera crisis epiléptica motora en hemicuerpo izquierdo. A los 6 meses presentó una breve crisis epiléptica motora focal con marcha jacksoniana, que inició con parpadeo ocular derecho y luego movimientos en miembro superior ipsilateral. A partir de los 9 meses de edad las crisis sucedieron cada año y se extienden también en miembro inferior derecho, sin pérdida de la conciencia. A los 7 años, empiezan frecuentes crisis generalizadas (10 veces / día), de breve duración, con postura tónica en extensión de extremidades asociado a flexión cervical, resistente a diversos fármacos anticrisis, 3-4 crisis de forma interdiaria. El niño mostraba adecuado rendimiento escolar hasta los 7 años, en que las crisis epilépticas fueron más frecuentes y generalizadas presentando desde entonces deterioro escolar.

A los 10 años, estando con medicación anticrisis de Topiramato, Clobazam y Levetiracetam, y en evaluación para cirugía de epilepsia, presentó evento agudo de 4 días de evolución asociado a cefalea, vómitos y fiebre. El estudio de líquido cefalorraquídeo fue de aspecto sanguinolento, con pleocitosis (50% de Polimorfonucleares), iniciando tratamiento antibiótico por probable meningocelitis.

La TEM cerebral sin contraste durante este evento agudo mostró leve neumoencéfalo extraxial frontal izquierdo y coagulo de sangre en tálamo, parte posterior del cuerpo estriado izquierdo, y en cuerno posterior del ventrículo lateral ipsilateral (Fig 1), 3 días después el paciente presenta deterioro de su sensorio, paciente soporoso, y se evidencia hemoventrículo.

Resonancia magnética cerebral (RMN) mostró hallazgos compatibles con el diagnóstico de síndrome de Haberland según los criterios de Hunter modificados por Moog. Se evidenció además una lesión neoproliferativa a nivel de tálamo izquierdo, con extensión parcial al núcleo lenticular y a la sustancia blanca subependimaria frontal del mismo lado. (Fig 2) También, se encontró sangrado intraventricular y siderosis superficial. La lesión ejercía un efecto de masa significativo en las estructuras circundantes, con desplazamiento de la línea media hacia el lado derecho, hernia transtentorial inicial y subluxación del mesencéfalo. (Fig 3)

Tratamiento: El niño fue sometido a una extirpación quirúrgica de la lesión neoproliferativa a nivel de tálamo izquierdo, con extensión parcial al núcleo lenticular y a la sustancia blanca subependimaria frontal ipsilateral; la resección fue total macroscópicamente. El análisis histológico reveló múltiples fragmentos de tejido irregular, de diferentes formas y tamaño, de color pardo amarillento con áreas hemorrágicas.

El estudio histopatológico concluyó *neoplasia maligna de alto grado, compatible con sarcoma fusocelular/pleomórfico*. El marcaje con Ki-67 fue de 95% de todas las células en el área tumoral reseçada. El perfil inmunológico-histoquímico B21-1131 de la neoplasia mostró Vimentina: positivo, P53: positivo, Miogenina: focal positivo, PGAF: negativo, OLIG2: negativo, EMA: negativo, S100: negativo, ACTINA: negativo; SINA: positivo.

Evolución clínica: Al mes de la cirugía el paciente evolucionó con lenta mejoría clínica neurológica, despierto perceptivo de su entorno, con lenguaje menos claro y fluido que antes de la cirugía, cuadriparesia a predominio hemicuerpo izquierdo. Presentó crisis epiléptica que fueron controladas con topiramato.

DISCUSIÓN

Los casos pediátricos notificados anteriormente incluían tumores cerebrales benignos. Hasta donde sabemos, este es el primer reporte en el Perú de un Sarcoma, tumor cerebral maligno asociado a lipomatosis encefalocraneocutánea. La hipótesis de que el síndrome de Haberland se asocia con un mayor riesgo de desarrollo tumoral es intrigante, aunque debido a la rareza de la enfermedad se necesitan más estudios para establecer la relación real entre la lipomatosis encefalocraneocutánea y el riesgo de tumores cerebrales.

Los tumores cerebrales son extremadamente raros en el síndrome de Haberland; que sepamos, hasta la fecha solo se han informado unos 40 casos. Hasta un 10% de los pacientes pediátricos que desarrollan un tumor cerebral se asocia síndrome genético subyacente que contribuye a un aumento del riesgo neoplásico.²⁻⁵

Esto se ha observado especialmente en neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Gorlin y síndrome de Turcott. Por tanto, es posible plantear la hipótesis de que el síndrome de Haberland, al igual que la mayoría de los síndromes neurocutáneos, está asociado con una predisposición al desarrollo de cáncer. Además de los típicos lipomas intracraneales o espinales benignos no progresivos, se han documentado otras neoplasias que incluyen fibromas osificantes, odontomas y osteomas.⁶⁻⁹

Con relación a nuestro paciente, Brassesco et al. Realizaron la primera descripción, sobre un paciente masculino de 3

años con un astrocitoma pilocítico localizado en la región supraselar y que se extiende por todo el hipotálamo y el tercer ventrículo.¹⁰ Posteriormente, Phi et al. Publicaron el caso de una niña de 7 años con un tumor glioneuronal papilar localizado en el piso del tercer ventrículo.¹¹ Valera et al. Describieron a una niña de 3 años con un astrocitoma pilocítico adyacente a la cápsula interna izquierda y al hipotálamo. Además, plantearon la idea de que el síndrome de Haberland, al igual que otros trastornos genéticos propensos al cáncer, podría estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar gliomas de bajo grado.¹² El caso de una mujer de 32 años con un glioblastoma del lóbulo temporal derecho fue informado por Fukaya et al.¹³

Presentamos el primer caso de Sarcoma Fusocelular/Pleomórfico asociado a Síndrome de Haberland. Los casos pediátricos notificados anteriormente incluían tumores cerebrales benignos.

Hasta donde sabemos, este es el primer caso de tumor cerebral asociado a lipomatosis encefalocraneocutánea en nuestro Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña.

CONCLUSIÓN

La hipótesis de que el síndrome de Haberland se asocia con un mayor riesgo de desarrollo tumoral es intrigante, aunque la rareza de la enfermedad nos impide en la actualidad sacar conclusiones definitivas sobre este posible vínculo entre las dos entidades. Se necesitan más estudios para establecer la

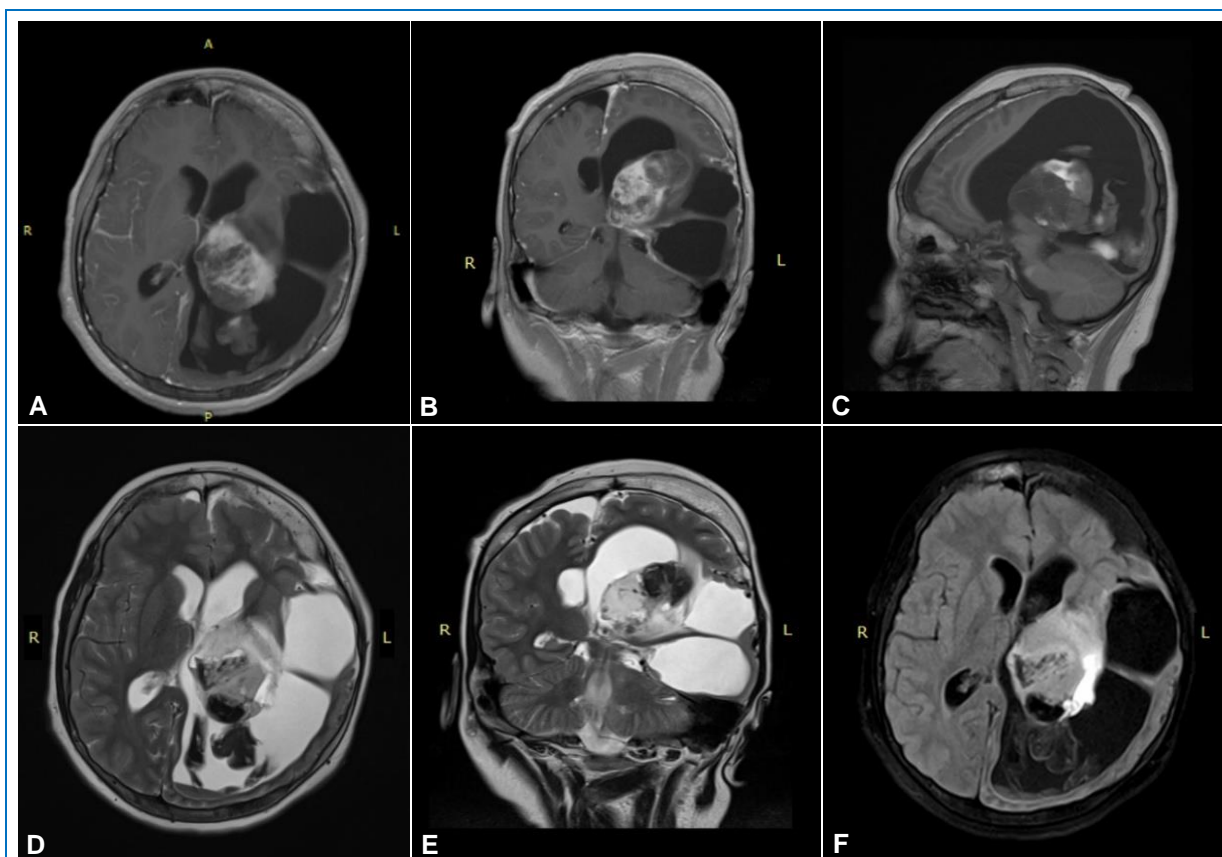


Fig 2. RMN cerebral con contraste en vista (A) axial, (B) coronal y (C) sagital que muestra una lesión neoproliferativa a nivel de tálamo izquierdo, con extensión parcial al núcleo lenticular y a la sustancia blanca subependimaria frontal ipsilateral. RMN en secuencias (D)T2 axial, (E) T2 coronal y (F) FLAIR que muestra infiltración talámica, que asocia sangrado intraventricular y siderosis superficial.



Fig 3. Plaqueta ósea y tejido de resección tumoral intraoperatorio, esta última fue enviada para revisión de estudio en anatomía patológica.

relación real entre la lipomatosis encefalocraneocutánea y el riesgo de tumores cerebrales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haberland C, Perou M. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. A new example of ectomesodermal dysgenesis. *Arch Neurol.* (1970) 22:144–55. doi: [10.1001/archneur.1970.00480200050005](https://doi.org/10.1001/archneur.1970.00480200050005).
- Özdoğan S, Sayman C, Yaltirik CK, Düzkalir HG, Kaya M, Demirel N, et al. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: Haberland syndrome. *Am J Case Rep.* (2017) 18:1271–5. doi: [10.12659/AJCR.907685](https://doi.org/10.12659/AJCR.907685)
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* (2005) 352:987–96. doi: [10.1056/NEJMoa043330](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330)
- Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology.* (2006) 66:587–9. doi: [10.1212/01.wnl.0000197792.73656.c2](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000197792.73656.c2)
- Jagati A, Shah BJ, Joshi R, Gajjar T. Encephalocraniocutaneous lipomatosis (Haberland syndrome): a rare case report. *Indian Dermatol Online J.* (2016) 7:523–5. doi: [10.4103/2229-5178.193901](https://doi.org/10.4103/2229-5178.193901)
- MacLaren MJ, Kluijt I, Koole FD. Ophthalmologic abnormalities in Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Doc Ophthalmol.* (1995) 90:87–98. doi: [10.1007/BF01203299](https://doi.org/10.1007/BF01203299)
- Andreadis DA, Rizos CB, Belazi M, Peneva M, Antoniadis DZ. Encephalocraniocutaneous lipomatosis accompanied by maxillary compound odontoma and juvenile angiofibroma: report of a case. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* (2004) 70:889–91. doi: [10.1002/bdra.20080](https://doi.org/10.1002/bdra.20080)
- Zielin´ka-Kazmierska B, Grodecka J, Jablon´ska-Polakowska L, Arkuszewski P. Mandibular osteoma in the Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Craniomaxillofac Surg.* (2005) 33:286–9. doi: [10.1016/j.jcms.2005.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2005.02.006)
- Moog U, Roelens F, Mortier GR, Sijstermans H, Kelly M, Cox GF, et al. Encephalocraniocutaneous lipomatosis accompanied by the formation of bone cysts: harboring clues to pathogenesis? *Am J Med Genet A.* (2007) 143A:2973–80. doi: [10.1002/ajmg.a.31957](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31957)
- Brassesso MS, Valera ET, Becker AP, Castro-Gamero AM, De Aboim MacHado A, Santos AC, et al. Low-grade astrocytoma in a child with Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Neurooncol.* (2010) 96:437–41. doi: [10.1007/s11060-009-9978-1](https://doi.org/10.1007/s11060-009-9978-1)
- Phi JH, Park SH, Chae JH, Wang KC, Cho BK, Kim SK. Papillary glioneuronal tumor present in a patient with Encephalocraniocutaneous lipomatosis: case report. *Neurosurgery.* (2010)67: E1165–9. doi: [10.1227/NEU.obo13e3181edb24c](https://doi.org/10.1227/NEU.obo13e3181edb24c)
- Valera ET, Brassesso MS, Scrideli CA, de Castro Barros MV, Santos AC, Oliveira RS, et al. Are patients with encephalocraniocutaneous lipomatosis at increased risk of developing low-grade gliomas? *Childs Nerv Syst.* (2012) 28:19–22. doi: [10.1007/s00381-011-1601-z](https://doi.org/10.1007/s00381-011-1601-z)
- Fukaya R, Ozaki M, Kamamoto D, Tokuda Y, Kimura T, Fukuch M, et al. Significant antitumor response of disseminated glioblastoma to bevacizumab resulting in long-term clinical remission in a patient with Encephalocraniocutaneous lipomatosis: a case report. *Mol Clin Oncol.* (2016) 5:417–21. doi: [10.3892/mco.2016.996](https://doi.org/10.3892/mco.2016.996).
- L.Ferranti S, Sardi I, Guidi M, Lembo C, Grosso S. Case Report: A Case of Glioblastoma in a Patient with Haberland Syndrome. *Front Pediatr.* 2021 Mar 8; 9:648717. doi: [10.3389/fped.2021.648717](https://doi.org/10.3389/fped.2021.648717). PMID: 33763397; PMCID: PMC7982648

Aspectos éticos

Los autores obtuvieron el consentimiento informado por escrito de los padres del paciente y del tutor legal / pariente más cercano del menor para la publicación de cualquier imagen o información potencialmente identificable incluida en este artículo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores reportan que no existe conflicto de interés en lo concerniente a los materiales y métodos usados en este estudio o a los hallazgos específicos en este artículo.

Contribución de los autores

Concepción y diseño: Todos los autores. *Redacción del artículo:* Flores. *Revisión crítica del artículo:* Montiel, Guerrero. *Revisó la versión reenviada del artículo:* Montiel, Guerrero. *Aprobó la versión final del artículo en nombre de todos los autores:* Flores.

Correspondencia: Iván Flores. Servicio de Neurología del Instituto de Salud del Niño. Av. Brasil 600. Breña. Lima, Perú. *Correo electrónico:* Dr.Ivan.Flores@gmail.com