



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**

“Lipomatosis Encefalocraneocutánea (Síndrome de Haberland): Reporte de un Caso Sin  
Afección Ocular”

**TESIS**

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA**

**PRESENTA**

Dr. Víctor Hugo Romero López

**DIRECTOR DE TESIS:** Dr. Mario Rafael Duarte Abdalá

**DIRECTOR METODOLÓGICO:** Dra. Neydi Osnaya Romero

Cuernavaca, Morelos; febrero de 2019.

## ÍNDICE

1.	Índice	1
2.	Resumen	2
3.	Introducción	3
4.	Planteamiento del Problema	30
5.	Justificación	31
6.	Objetivos	32
7.	Metodología	33
8.	Consideraciones Éticas	34
9.	Descripción del Caso Clínico	35
10.	Discusión	38
11.	Conclusiones	40
12.	Conflicto de Interés	41
13.	Anexos	42
14.	Bibliografía	59

## RESUMEN

La Lipomatosis Encefalocraneocutánea (LECC), es una forma poco frecuente de presentación de síndrome neurocutáneo, que se caracteriza por presentar lesiones, en la mayoría de los casos, unilaterales en tejidos de origen ectodérmico y mesodérmico: piel, ojos, tejido adiposo y sistema nervioso central; y cuyo principal marcador y primera manifestación visible es el nevo psilolípico.

Presentamos el caso un lactante que llegó a la consulta externa de Dermatología por presentar de una tumoración cutánea en la fontanela anterior, con el único antecedente importante de haberse sospechado con hidrocefalia durante el embarazo por ultrasonido obstétrico de último trimestre.

Se hace sospecha diagnóstica de síndrome neurocutáneo, presumiendo que la tumoración descrita se tratase de un nevo psilolípico; por lo que se realizan ultrasonido transfontanelar, resonancia magnética de cráneo y biopsia de la lesión; cuyos reportes de resultados corroboraron el diagnóstico de LECC.

En la literatura internacional, se han hecho descripciones de casos, en los que todos muestran cierto grado de afección ocular (unilateral e incluso bilateral) así como diversos grados de afección neurológica, desde asintomáticos hasta crisis convulsivas y retraso psicomotor; situaciones clínicas que se mantienen ausentes en nuestro paciente, que hacen particularmente interesante el caso y motivan la presente descripción de éste.

## INTRODUCCIÓN

Lipomatosis encefalocraneocutánea (LECC) es el término que Haberland y Perou utilizaron por primera vez para describir un ejemplo de disgenesia ectomesodérmica y que abarca las características principales de un nuevo tipo de síndrome neurocutáneo. <sup>(1,2,3)</sup>

Para entender el porqué de las manifestaciones clínicas que conforman esta rara enfermedad, es necesario remontarse a los orígenes embrionarios de los principales órganos y sistemas afectados por esta entidad clínica; ya que como bien sabemos, la Embriología tiene valor práctico para comprender las causas de las variaciones en la estructura humana y aclara la anatomía macroscópica y explica las razones por las que las relaciones pueden ser normales y anómalas.

La importancia de la Embriología es evidente en el caso de los pediatras debido a que algunos de sus pacientes sufren malformaciones congénitas secundarias a alteraciones del desarrollo, incluyendo entidades clínicas frecuentes como la hernia diafragmática, la espina bífida, o las cardiopatías congénitas, y evidentemente, también abarcando las entidades menos frecuentes y de espectro clínico raro como el caso que presentamos en este trabajo.

Los médicos y otros profesionales asistenciales que conocen las malformaciones congénitas más frecuentes y sus fundamentos embriológicos pueden abordar las situaciones excepcionales con confianza, más que con sorpresa.

La comprensión de las malformaciones congénitas más frecuentes y de sus causas también permite a médicos, odontólogos y otros profesionales de la salud explicar los fundamentos evolutivos de las malformaciones congénitas, lo que a menudo hace desaparecer los sentimientos de culpa en los padres.

A continuación, se hace un pequeño resumen para describir el proceso de desarrollo embrionario de la piel, seguido del sistema nervioso central y finalmente del ojo.

## **Embriología del Sistema Tegumentario:**

La piel, la cubierta protectora externa del cuerpo, es un sistema complejo y el órgano más grande del cuerpo. Está constituida por dos capas (Figura 1):

- La epidermis, que es un tejido epitelial superficial derivado del ectodermo de superficie embrionario.
- La dermis, que está localizada bajo la epidermis, y es una capa profunda constituida por tejido conjuntivo denso e irregularmente dispuesto derivado del mesénquima. <sup>(4)</sup>

Las interacciones entre el ectodermo (la epidermis) y el mesénquima (la dermis) involucran diversos mecanismos inductivos de carácter recíproco mediados por un conjunto conservado de moléculas de señalización pertenecientes a las vías WNT, FGF, TGF- $\beta$  y Hedgehog. <sup>(4)</sup>

La piel embrionaria está constituida a las 4-5 semanas por una única capa de ectodermo de superficie situada sobre el mesodermo (Figura 1-A). El crecimiento epidérmico tiene lugar en diversas fases y resulta en el aumento del grosor de la epidermis. El primordio de la epidermis es una capa única de células del ectodermo de superficie (Figura 1-A). Estas células proliferan y forman una capa de epitelio escamoso, la peridermis, y una capa basal (Figura 1-B y C). <sup>(4)</sup>

Las células de la peridermis experimentan un proceso continuado de queratinización (formación de la capa córnea) y descamación (eliminación de la cutícula en forma de escamas o láminas) y son sustituidas por células que proceden de la capa basal. <sup>(4)</sup>

Las células de la peridermis exfoliadas forman parte de una sustancia lipídica y de coloración blanquecina, denominado vérnix caseoso, que protege la piel en desarrollo frente a la exposición constante al líquido amniótico, con su contenido elevado en orina, sales biliares y células descamadas, a lo largo del período fetal. Por otra parte, el carácter graso del vérnix también facilita la expulsión del feto en el parto. <sup>(4)</sup>

La capa basal de la epidermis se convierte en el estrato germinativo (Figura 1-D), que produce nuevas células que se desplazan hacia las capas más superficiales. <sup>(4)</sup>

Hacia la semana 11, las células del estrato germinativo han formado una capa intermedia (Figura 1-C). <sup>(4)</sup>

La reposición de las células de la peridermis continúa hasta aproximadamente la semana 21; a partir de ese momento la epidermis desaparece y se forma el estrato córneo que procede del estrato lúcido (Figura 1-D).<sup>(4)</sup>

La proliferación de las células en el estrato germinativo también forma crestas epidérmicas que se extienden hacia la dermis en desarrollo (Figura 2). Estas crestas comienzan a aparecer en los embriones de 10 semanas y se establecen de manera permanente hacia la semana 19; las correspondientes a la mano aparecen alrededor de 1 semana antes que las correspondientes al pie.<sup>(4)</sup>

Las crestas epidérmicas producen surcos en la superficie de las palmas y las plantas, incluyendo los dedos de las manos y los pies. El tipo de patrón que se desarrolla está determinado genéticamente y constituye la base del estudio de las huellas dactilares en los ámbitos judicial y de la genética médica.<sup>(4)</sup>

En fases más avanzadas del período embrionario, las células de la cresta neural migran hacia el mesénquima de la dermis en desarrollo y se diferencian hacia la formación de melanoblastos.<sup>(4)</sup>

Después, estas células migran hacia la unión dermoepidérmica y se diferencian hacia melanocitos (Figura 1-D). La diferenciación de los melanoblastos hacia melanocitos conlleva la formación de gránulos de pigmento. Este proceso está regulado por la vía de señalización WNT.<sup>(4)</sup>

Los melanocitos aparecen en la piel en desarrollo a los 40-50 días, inmediatamente después de la migración de las células de la cresta neural. En las personas de raza blanca, los cuerpos celulares de los melanocitos están confinados generalmente en las capas basales de la epidermis; sin embargo, sus prolongaciones dendríticas se extienden entre las células de la epidermis (Figura 1-C).<sup>(4)</sup>

Normalmente, en la dermis hay pocas células que contienen melanina (Figura 1-D). Los melanocitos comienzan a producir melanina antes del nacimiento y la distribuyen en las células epidérmicas. El contenido relativo de melanina en el interior de los melanocitos explica las diferencias en el color de la piel.<sup>(4)</sup>

La transformación del ectodermo de superficie en la epidermis definitiva con múltiples capas se debe a la persistencia de las interacciones inductivas con la dermis. La piel es gruesa o fina en función del grosor de la epidermis:

- La piel gruesa cubre las palmas y las plantas de las manos y los pies, respectivamente; carece de folículos pilosos, músculos erectores de los pelos y glándulas sebáceas, pero posee glándulas sudoríparas.
- La piel fina cubre la mayor parte del resto del cuerpo; contiene folículos pilosos, músculos erectores de los pelos, glándulas sebáceas y sudoríparas (Figura -3).<sup>(4)</sup>

La dermis se desarrolla a partir del mesénquima derivado del mesodermo localizado bajo el ectodermo de superficie (Figura 1-A y B). La mayor parte de este mesénquima que se diferencia hacia el tejido conjuntivo de la dermis se origina a partir de la capa somática del mesodermo lateral; no obstante, una parte procede de los dermatomas de los somitas.<sup>(4)</sup>

Hacia la semana 11, las células mesenquimales han comenzado a producir las fibras colágenas y elásticas del tejido conjuntivo (Figura 1-D y Figura 3). A medida que se forman las crestas epidérmicas, la dermis se proyecta hacia la epidermis formando las papilas dérmicas que muestran interdigitación con las crestas epidérmicas (Figura 2).<sup>(4)</sup>

En algunas de estas papilas se desarrollan asas capilares sanguíneas que nutren a la epidermis (Figura 3); en otras papilas se forman terminaciones nerviosas sensitivas. Aparentemente, las fibras nerviosas aferentes en desarrollo desempeñan una función importante en las secuencias espacial y temporal del proceso de formación de las crestas dérmicas.<sup>(4)</sup>

Los vasos sanguíneos de la dermis se inician en forma de estructuras simples revestidas por endotelio y que se diferencian a partir del mesénquima. A medida que crece la piel también aparecen capilares nuevos a partir de los vasos primitivos (angiogénesis). Estos vasos de tipo capilar se han observado en la dermis al final de la quinta semana.<sup>(4)</sup>

Algunos capilares adquieren una cubierta muscular a través de la diferenciación de los mioblastos en desarrollo del mesénquima adyacente, convirtiéndose en arteriolas y arterias. Otros capilares, a través de los cuales se establece el flujo de retorno de la sangre, adquieren cubiertas musculares y se convierten en vénulas y venas.<sup>(4)</sup>

A medida que se forman nuevos vasos sanguíneos, algunos de los vasos transitorios desaparecen, de manera tal que al final del primer trimestre ya se ha establecido la organización vascular básica de la dermis fetal. <sup>(4)</sup>

Los pelos comienzan a desarrollarse al inicio del período fetal (semanas 9-12), pero no se reconocen fácilmente hasta más o menos la semana 20 (Figura 3). Al principio los pelos se identifican en las cejas, el labio superior y el mentón. <sup>(4)</sup>

Los folículos pilosos se inician en forma de proliferaciones del estrato germinativo de la epidermis y se extienden hacia la dermis subyacente. Las yemas pilosas adquieren rápidamente una forma de porra y forman los bulbos pilosos (Figura 3). Las células epiteliales de los bulbos pilosos constituyen la matriz germinal que más adelante produce los tallos de los pelos. <sup>(4)</sup>

Los bulbos pilosos (primordios de las raíces pilosas) presentan invaginación y aparecen pequeñas papilas pilosas mesenquimales (Figura 3 y Figura 4). Las células periféricas de los folículos pilosos en desarrollo forman las vainas radicales epiteliales y las células mesenquimales adyacentes se diferencian hacia las vainas radicales dérmicas. <sup>(4)</sup>

A medida que proliferan, las células de la matriz germinal son desplazadas hacia la superficie, donde experimentan queratinización con formación de los tallos de los pelos (Figura 3). Los pelos crecen a través de la epidermis en las cejas y el labio superior hacia el final de la semana 12. <sup>(4)</sup>

Los primeros pelos que aparecen, los del lanugo (pelo aterciopelado), son finos, blandos y de color claro. El lanugo comienza a aparecer hacia el final de la semana 12 y su desarrollo máximo tiene lugar entre las semanas 17 y 20. Estos pelos facilitan la retención del vórnix caseoso sobre la piel. <sup>(4)</sup>

El lanugo es sustituido por pelos más resistentes durante el período perinatal. Este pelo persiste en la mayor parte del cuerpo, excepto en las axilas y el pubis, donde es sustituido en la pubertad por pelos terminales incluso más resistentes. En el hombre también aparecen pelos resistentes similares en la cara y, a menudo, el pecho (la pared anterior del tórax). <sup>(4)</sup>

Los melanoblastos migran hacia los bulbos pilosos y se diferencian hacia melanocitos. La melanina producida por estas células es transferida a las células formadoras de pelos en la



matriz germinal varias semanas antes del nacimiento. El contenido relativo en melanina explica las diferencias en el color del pelo. <sup>(4)</sup>

Los músculos erectores de los pelos, que son pequeños haces de fibras musculares lisas, se diferencian a partir del mesénquima que rodea a los folículos pilosos y se unen a las vainas radicales dérmicas de los folículos pilosos y a la capa papilar de la dermis, que presenta interdigitación con la epidermis (Figura 1-D y Figura 3). <sup>(4)</sup>

Los músculos erectores están escasamente desarrollados en los pelos de la región axilar y de ciertas partes de la cara; y finalmente, los pelos que forman las cejas y los cilios que forman las pestañas carecen de músculos erectores. <sup>(4)</sup>

### **Embriología del Sistema Nervioso Central**

Las primeras indicaciones del desarrollo del sistema nervioso aparecen durante la tercera semana de gestación, a medida que se desarrollan la placa neural y el surco neural en la parte posterior del embrión trilaminar (Figura 5). <sup>(4)</sup>

La notocorda y el mesénquima paraxial inducen al ectodermo suprayacente para su diferenciación hacia la formación de la placa neural. Las moléculas de señalización implicadas en esta inducción son miembros de la familia del factor de crecimiento transformador beta, SHH y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP). La formación de los pliegues neurales, la cresta neural y el tubo neural queda ilustrada en la Figura 5-B a F:

- El tubo neural se diferencia hacia el Sistema Nervioso Central (SNC).
- La cresta neural da lugar a las células que forman la mayor parte del Sistema Nervioso Periférico (SNP) y del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). <sup>(4)</sup>

La neurulación es la formación de la placa neural y del tubo neural, y se inicia durante la cuarta semana (22-23 días) en la región del cuarto al sexto par de somitas (Figura 5-C y D). En esta fase, los dos tercios craneales de la placa y tubo neurales (hasta el cuarto par de somitas en dirección caudal) representan el cerebro futuro, mientras que el tercio caudal de la placa y tubo neurales representan la futura médula espinal. <sup>(4)</sup>

La fusión de los pliegues neurales y la formación del tubo neural se inician en el quinto somita y evolucionan en direcciones craneal y caudal hasta que solamente quedan pequeñas aberturas del tubo neural en sus dos extremos (Figura 6-A y B). La luz del tubo neural se convierte en el canal neural, que comunica libremente con la cavidad amniótica (Figura 6-C). La abertura craneal, denominada neuroporo rostral, se cierra aproximadamente el día 25, mientras que el neuroporo caudal se cierra alrededor del día 27 (Figura 6-D).<sup>(4)</sup>

El cierre de los neuroporos coincide con el establecimiento de la circulación vascular correspondiente al tubo neural. Las paredes del tubo neural aumentan de grosor para formar el cerebro y la médula espinal (Figura 7). El canal neural da lugar al sistema ventricular cerebral y al canal central de la médula espinal.<sup>(4)</sup>

La médula espinal se desarrolla a partir de la parte caudal de la placa neural y de la eminencia caudal. El tubo neural caudal al cuarto par de somitas se transforma en la médula espinal (Figura 6 y Figura 8). Las paredes laterales del tubo neural aumentan de grosor y al mismo tiempo, y de manera gradual, disminuye el calibre del canal neural hasta que a las 9-10 semanas sólo queda un pequeño canal central en la médula espinal (Figura 8-C).<sup>(4)</sup>

El encéfalo comienza a desarrollarse a la tercera semana, cuando la placa y el tubo neurales se están desarrollando a partir del neuroectodermo (Figura 5). El tubo neural craneal al cuarto par de somitas se convierte en el encéfalo. La fusión de los pliegues neurales en la región craneal y el cierre del neuroporo rostral forman las tres vesículas encefálicas primarias a partir de las cuales se desarrolla el encéfalo: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo (Figura 9).<sup>(4)</sup>

Durante la quinta semana, el prosencéfalo se divide parcialmente en dos vesículas encefálicas secundarias, el telencéfalo y el diencéfalo; el mesencéfalo no se divide, y el rombencéfalo se divide parcialmente en dos vesículas, el metencéfalo y el mielencéfalo. En consecuencia, aparecen cinco vesículas encefálicas secundarias. (Figura 9).<sup>(4)</sup>

Durante la quinta semana, el encéfalo embrionario crece con rapidez y se incurva ventralmente en paralelo al plegamiento de la cabeza. Así, se produce la curvatura mesencefálica en la región del mesencéfalo y la curvatura cervical en la unión del rombencéfalo y la médula espinal (Figura 10-A). Más adelante, el crecimiento desigual del

encéfalo entre estas curvaturas origina la curvatura pontina en la dirección opuesta. Esta última curvatura da lugar al adelgazamiento del techo del rombencéfalo (Figura 5-C).<sup>(4)</sup>

Inicialmente, el encéfalo primitivo presenta la misma estructura básica que la médula espinal en desarrollo; sin embargo, las curvaturas encefálicas muestran una variación considerable en el perímetro de sus secciones transversales en los distintos niveles del encéfalo y también en las posiciones relativas de las sustancias gris y blanca. El surco limitante se extiende cranealmente hasta la unión entre mesencéfalo y prosencéfalo, y las placas alar y basal sólo son reconocibles en el mesencéfalo y el rombencéfalo (Figura 8-C y Figura 10-C).<sup>(4)</sup>

La curvatura cervical delimita el rombencéfalo respecto a la médula espinal (Figura 10-A). Más adelante, esta zona de unión se define arbitrariamente por el nivel de la raíz superior del primer nervio cervical, que se localiza aproximadamente en el nivel del agujero magno. La curvatura pontina, localizada en la futura región de la protuberancia anular, divide el rombencéfalo en una parte caudal (mielencéfalo) y una parte rostral (metencéfalo).<sup>(4)</sup>

El mielencéfalo se convierte en el bulbo raquídeo (que a menudo se denomina simplemente bulbo), mientras que el metencéfalo se convierte en la protuberancia y el cerebelo. La cavidad del rombencéfalo se convierte en el cuarto ventrículo y en el canal central del bulbo raquídeo.<sup>(4)</sup>

La parte caudal del mielencéfalo (la parte cerrada del bulbo raquídeo) tiene características similares a las de la médula espinal tanto en lo que se refiere a su desarrollo como a su estructura (Figura 10-B). El canal neural del tubo neural forma el pequeño canal central del mielencéfalo.<sup>(4)</sup>

A diferencia de lo que ocurre en la médula espinal, los neuroblastos de las placas alares del mielencéfalo migran hacia la zona marginal y forman áreas aisladas de sustancia gris: los núcleos gráciles medialmente y los núcleos cuneiformes lateralmente. Estos núcleos se asocian a los tractos nerviosos de iguales denominaciones que alcanzan el bulbo raquídeo procedentes de la médula espinal. El área ventral del bulbo contiene un par de haces de fibras, las pirámides, constituidos por las fibras corticoespinales que descienden desde la corteza cerebral en desarrollo (Figura 10-B).<sup>(4)</sup>

La parte rostral del mielencéfalo (parte «abierta» del bulbo raquídeo) es ancha y bastante plana, especialmente en el lado opuesto a la curvatura pontina (Figura 10-C y D). La curvatura pontina hace que las paredes laterales del bulbo se desplacen lateralmente como si fueran las páginas de un libro abierto. En consecuencia, su placa del techo queda distendida e intensamente adelgazada. <sup>(4)</sup>

Por otro lado, la cavidad de esta parte del mielencéfalo (parte del futuro cuarto ventrículo) adquiere una configuración relativamente romboidal (configuración «en diamante»). A medida que las paredes del bulbo se desplazan lateralmente, las placas alares quedan situadas lateralmente a las placas basales. A su vez, a medida que cambian las posiciones de las placas, los núcleos motores se desarrollan generalmente mediales a los núcleos sensitivos (Figura 10-C). <sup>(4)</sup>

Los neuroblastos de las placas basales del bulbo raquídeo se convierten en neuronas motoras, como ocurre con los de la médula espinal. Los neuroblastos forman núcleos (grupos de neuronas) y se organizan en tres columnas a cada lado. Los neuroblastos de las placas alares del bulbo raquídeo forman neuronas que se disponen en cuatro columnas a cada lado. (Figura 10-D). <sup>(4)</sup>

Las paredes del metencéfalo forman la protuberancia y el cerebelo, al tiempo que la cavidad del metencéfalo forma la parte superior del cuarto ventrículo (Figura 11-A). Tal como ocurre en la parte rostral del mielencéfalo, la curvatura pontina da lugar a una divergencia en las paredes laterales de la protuberancia, lo que hace que la sustancia gris quede localizada en el suelo del cuarto ventrículo (Figura 11-B). De la misma forma que en el mielencéfalo, los neuroblastos de cada placa basal se transforman en núcleos motores y se organizan en tres columnas a cada lado. <sup>(4)</sup>

El cerebelo se desarrolla a partir de engrosamientos en las partes dorsales de las placas alares. Inicialmente, las protrusiones cerebelosas se proyectan en el cuarto ventrículo (Figura 11-B). A medida que estas protrusiones aumentan de tamaño y se fusionan en el plano medio, crecen superponiéndose a la mitad rostral del cuarto ventrículo y solapándose a la protuberancia y al bulbo raquídeo (Figura 11-D). <sup>(4)</sup>

Algunos neuroblastos de la zona intermedia de las placas alares migran hacia la zona marginal y se diferencian hacia las neuronas de la corteza cerebelosa. Otros neuroblastos procedentes de estas placas originan los núcleos centrales, el mayor de los cuales es el núcleo dentado (Figura 11-D). Las neuronas procedentes de las placas alares también dan lugar a los núcleos pontinos, los núcleos cocleares y vestibulares, y los núcleos secundarios del nervio trigémino. <sup>(4)</sup>

La estructura del cerebelo refleja su desarrollo filogenético (evolutivo) (Figura 11-C y D):

- El arquicerebelo (lóbulo floculonodular), que es la parte filogenéticamente más antigua, presenta conexiones con el aparato vestibular, especialmente el vestíbulo del oído.
- El paleocerebelo (vermis y lóbulo anterior), de desarrollo más reciente, se relaciona con la sensibilidad que procede de los miembros.
- El neocerebelo (lóbulo posterior), que es la parte filogenéticamente más moderna, está implicado en el control selectivo de los movimientos de los miembros. <sup>(4)</sup>

Las fibras nerviosas que conectan las cortezas cerebral y cerebelosa con la médula espinal pasan a través de la capa marginal de la región ventral del metencéfalo. Esta región del tronco encefálico es la protuberancia, denominada de esta manera por la robusta banda de fibras nerviosas que atraviesan el plano medio y forman una cresta voluminosa en sus partes anterior y lateral (Figura 11-C y D). <sup>(4)</sup>

El mesencéfalo experimenta menos cambios que cualquier otra parte del encéfalo en desarrollo (Figura 12-A), excepto en lo que se refiere a la parte caudal del rombencéfalo. El canal central presenta un estrechamiento que posteriormente se convierte en el acueducto cerebral (Figura 11-D y Figura 12-D), que pone en conexión el tercer y cuarto ventrículo. <sup>(4)</sup>

Los neuroblastos migran desde las placas alares del mesencéfalo hasta el tectum (techo) y se acumulan formando cuatro grandes grupos de neuronas, los colículos (tubérculos cuadrigéminos) superiores e inferiores bilaterales (Figura 12-D y E), implicados en los reflejos visuales y auditivos, respectivamente. <sup>(4)</sup>

Los neuroblastos procedentes de las placas basales pueden dar lugar a grupos de neuronas en el tegmento del mesencéfalo (núcleos rojos, núcleos de los nervios craneales tercero y cuarto,

y núcleos reticulares). La sustancia negra es una capa amplia de sustancia gris adyacente al pedúnculo cerebral (Figura 12-D y E) y también podría diferenciarse a partir de la placa basal, si bien algunos expertos consideran que la sustancia negra procede de neuronas de la placa alar que migran ventralmente. <sup>(4)</sup>

Las fibras que crecen a partir del cerebro (la parte principal del encéfalo, que incluye el diencéfalo y los hemisferios cerebrales) forman los pedúnculos cerebrales en la parte anterior (Figura 12-B). Los pedúnculos cerebrales aumentan progresivamente de tamaño a medida que se incrementa el número de grupos de fibras descendentes (corticopontinas, corticobulbares y corticoespinales) que atraviesan el mesencéfalo en desarrollo en su trayecto hasta el tronco encefálico y la médula espinal. <sup>(4)</sup>

A medida que tiene lugar el cierre del neuroporo rostral, aparecen dos zonas protruyentes laterales, las vesículas ópticas (Figura 7-A), una a cada lado del prosencéfalo. Las vesículas ópticas son los primordios de las retinas y los nervios ópticos. <sup>(4)</sup>

Al poco tiempo aparece un segundo par de divertículos, las vesículas telencefálicas en una localización más dorsal y rostral (Figura 12-C). Estas últimas vesículas son los primordios de los hemisferios cerebrales, y sus cavidades se convierten en los ventrículos laterales (Figura 13-B). <sup>(4)</sup>

La parte rostral (anterior) del prosencéfalo, incluyendo los primordios de los hemisferios cerebrales, es el telencéfalo, y la parte caudal (posterior) del prosencéfalo es el diencéfalo. Las cavidades del telencéfalo y del diencéfalo contribuyen a la formación del tercer ventrículo, aunque la segunda lo hace en mayor medida (Figura 14-E). <sup>(4)</sup>

En las paredes laterales del tercer ventrículo aparecen tres protrusiones que más adelante se convertirán en el tálamo, el hipotálamo y el epitálamo (Figura 14-C a E). El tálamo está separado del epitálamo por el surco epitalámico, y del hipotálamo por el surco hipotalámico (Figura 14-E). Este último surco no es una continuación del surco limitante en el prosencéfalo y, tal como ocurre con el surco limitante, no separa las áreas sensitivas y motoras (Figura 14-C). <sup>(4)</sup>

El tálamo se desarrolla rápidamente a cada lado del tercer ventrículo y protruye en su cavidad (Figura 14-E). Los tálamos se encuentran y fusionan en la línea media en aproximadamente

el 70% de los encéfalos, formando un puente de sustancia gris que atraviesa el tercer ventrículo, lo que se denomina comisura intertalámica. <sup>(4)</sup>

El hipotálamo procede de la proliferación de los neuroblastos en la zona intermedia de las paredes diencefálicas, ventralmente al surco hipotalámico. Más adelante se desarrollan varios núcleos que participan en las actividades endocrinas y en la homeostasis. Un par de núcleos, los cuerpos mamilares, forman en la superficie ventral del hipotálamo dos proyecciones del tamaño de un guisante (Figura 14-C). <sup>(4)</sup>

El epitalamo se desarrolla a partir del techo y de la porción dorsal de la pared lateral del diencefalo (Figura 14-C a E). Inicialmente, las proyecciones epitalámicas son grandes, pero más adelante llegan a tener un tamaño relativamente pequeño. <sup>(4)</sup>

El telencefalo está constituido por una parte media y dos divertículos laterales, las vesículas cerebrales (Figura 15-A). Estas vesículas son los primordios de los hemisferios cerebrales (Figura 14-B y Figura 15-A). La cavidad de la porción media del telencefalo forma la parte anterior extrema del tercer ventrículo (Figura 16). Al principio, los hemisferios cerebrales muestran una comunicación amplia con la cavidad del tercer ventrículo a través de los agujeros interventriculares (Figura 13-B y Figura 16). <sup>(4)</sup>

Cuando los hemisferios cerebrales se expanden, cubren sucesivamente el diencefalo, el mesencefalo y el rombencefalo. Finalmente, los dos hemisferios establecen contacto entre sí en la línea media, con aplanamiento de sus superficies mediales. El mesénquima atrapado en la fisura longitudinal interhemisférica da lugar a la hoz cerebral, un pliegue medio de la duramadre. <sup>(4)</sup>

El cuerpo estriado aparece durante la sexta semana en forma de una prominencia en el suelo de cada hemisferio cerebral (Figura 17-B). El suelo de cada hemisferio se expande más lentamente que sus finas paredes corticales debido a que contiene el cuerpo estriado, cuyo tamaño es bastante grande; en consecuencia, los hemisferios cerebrales adquieren una forma en «C» (Figura 18). <sup>(4)</sup>

El crecimiento y la curvatura de los hemisferios también influyen en la configuración de los ventrículos laterales, que se convierten en cavidades con una forma groseramente en «C» y rellenas de líquido cefalorraquídeo (LCR). El extremo caudal de cada hemisferio cerebral

muestra un giro ventral y después un giro rostral, formando el lóbulo temporal; de esta manera, arrastra consigo al ventrículo lateral (formando su asta temporal) y la fisura coroidea (Figura 18). Después, la fina pared medial del hemisferio presenta invaginación a lo largo de la fisura coroidea por parte de la piamadre vascular, con formación del plexo coroideo del asta temporal (Figura 17-B).<sup>(4)</sup>

A medida que se diferencia la corteza cerebral, las fibras que van y vienen a ella atraviesan el cuerpo estriado y lo dividen en los núcleos caudado y lenticular. Esta vía de fibras nerviosas, la cápsula interna (Figura 17-C), adquiere una forma en «C» a medida que los hemisferios cerebrales adoptan su configuración definitiva.<sup>(4)</sup>

El núcleo caudado presenta alargamiento y una forma en «C», adaptándose al borde del ventrículo lateral (Figura 18). Su cabeza con forma de pera y su cuerpo alargado se sitúan en el suelo del asta frontal y en el cuerpo del ventrículo lateral, mientras que su cola hace un giro en «U» hasta alcanzar el techo del asta temporal o inferior.<sup>(4)</sup>

A medida que se desarrolla la corteza cerebral, aparecen grupos de fibras nerviosas, las comisuras, que conectan las áreas correspondientes de los hemisferios cerebrales (Figura 17-A). La más importante de estas comisuras atraviesa la lámina terminal, es decir, el extremo rostral (anterior) del prosencéfalo. Esta lámina se extiende desde la placa del techo del diencéfalo hasta el quiasma óptico (decusación o cruce de las fibras del nervio óptico). Esta lámina es la vía natural de comunicación entre los dos hemisferios.<sup>(4)</sup>

Las primeras comisuras que se forman, la comisura anterior y la comisura hipocampal, son haces pequeños de fibras que ponen en conexión las partes filogenéticamente antiguas del encéfalo. La comisura anterior conecta el bulbo olfatorio y las áreas relacionadas de uno de los hemisferios con los del hemisferio contralateral. La comisura hipocampal une los hipocampos de ambos hemisferios.<sup>(4)</sup>

La comisura cerebral más grande es el cuerpo calloso (Figura 17-A y Figura 18-A), que conecta las áreas neocorticales. El cuerpo calloso se sitúa inicialmente en la lámina terminal, pero a medida que aumenta de tamaño la corteza muestra un incremento progresivo de sus fibras nerviosas; el resultado es que al final se extiende gradualmente hasta más allá de la



lámina terminal. El resto de la lámina terminal se sitúa entre el cuerpo calloso y el fórnix. Más adelante se distiende para formar el fino septo pelúcido, una banda de tejido cerebral. <sup>(4)</sup>

En el momento del nacimiento el cuerpo calloso se extiende sobre el techo del diencéfalo. El quiasma óptico, que se desarrolla en la parte ventral de la lámina terminal (Figura 17-A), está constituido por fibras que proceden de las mitades mediales de las retinas, que pasan al otro lado para unirse al tracto óptico contralateral. <sup>(4)</sup>

Las paredes de los hemisferios cerebrales en desarrollo muestran inicialmente las tres zonas típicas del tubo neural (ventricular, intermedia y marginal); más adelante aparece una cuarta zona, la zona subventricular. Las células de la zona intermedia migran hacia la zona marginal y dan lugar a las capas corticales. Por tanto, la sustancia gris se localiza periféricamente y los axones que se originan en los cuerpos de sus neuronas discurren centralmente para formar la zona más voluminosa y grande de sustancia blanca: el centro medular (semioval). <sup>(4)</sup>

En un primer momento, la superficie de los hemisferios cerebrales es lisa (Figura 19-A); sin embargo, a medida que tiene lugar el crecimiento aparecen surcos y circunvoluciones (Figura 19-B y C). <sup>(4)</sup>

Las circunvoluciones se deben al plegamiento de la corteza cerebral. Los surcos y las circunvoluciones dan lugar al incremento considerable de la superficie de la corteza cerebral sin que para ello sea necesario un aumento importante del tamaño del neurocráneo. <sup>(4)</sup>

A medida que los hemisferios cerebrales crecen, la corteza que cubre la superficie externa del cuerpo estriado muestra un crecimiento relativamente lento y pronto queda cubierta (Figura 19-D). Esta corteza oculta en las profundidades del surco lateral de los hemisferios cerebrales es la ínsula (isla). <sup>(4)</sup>

### **Embriología del Ojo**

El desarrollo inicial del ojo se debe a una serie de señales de inducción, y éstos derivan de cuatro orígenes:

- Neuroectodermo del prosencéfalo: se diferencia hacia la formación de la retina, las capas posteriores del iris y el nervio óptico.

- Ectodermo superficial de la cabeza: forma el cristalino y el epitelio corneal.
- Mesodermo situado entre las dos capas anteriores: da lugar a las cubiertas fibrosa y vascular del ojo.
- Células de la cresta neural: migran hacia el mesénquima y se diferencian hacia la formación de la coroides, la esclerótica y el endotelio corneal. <sup>(4)</sup>

La primera evidencia del desarrollo ocular tiene lugar a los 22 días, cuando en los pliegues neurales del extremo craneal del embrión aparecen los surcos ópticos (Figura 20-A y B). A medida que los pliegues neurales se fusionan para formar el prosencéfalo, los surcos ópticos protruyen a partir del futuro diencéfalo y crean dos divertículos huecos, las vesículas ópticas, que se proyectan desde la pared del prosencéfalo hacia el mesénquima adyacente (Figura 20-C). Las cavidades de las vesículas ópticas se continúan con la cavidad del prosencéfalo. La formación de las vesículas ópticas está inducida por el mesénquima adyacente al encéfalo en desarrollo. <sup>(4)</sup>

A medida que crecen las vesículas ópticas, sus extremos distales se expanden y sus conexiones con el prosencéfalo se estrechan para formar los tallos ópticos huecos (Figura 20-D). Luego, estas vesículas contactan con el ectodermo superficial, y simultáneamente, el ectodermo superficial adyacente a las vesículas se engruesa formando las placodas cristalinas, es decir, los primordios de los cristalinos (Figura 20-C). <sup>(4)</sup>

La formación de las placodas está inducida por las vesículas ópticas después de que el ectodermo de superficie haya sido condicionado por el mesénquima subyacente. Las vesículas transmiten una señal inductora que estimula las células del ectodermo de superficie para formar los primordios de los cristalinos. Las placodas de los cristalinos se invaginan y se hunden profundamente en el ectodermo superficial, y de esta manera forman las fositas cristalinas (Figura 20-D y Figura 21). <sup>(4)</sup>

Los bordes de las fositas de los cristalinos se aproximan entre sí y se fusionan formando las vesículas cristalinas con una configuración esférica (Figura 20-F y H), que pierden gradualmente su conexión con el ectodermo de superficie. <sup>(4)</sup>

A lo largo del desarrollo de las vesículas cristalinas, las vesículas ópticas se invaginan para formar las fosas ópticas, constituidas por dos capas conectadas con el encéfalo en desarrollo a través de los tallos ópticos (Figura 20-E y F, y Figura 21).<sup>(4)</sup>

El cáliz óptico se convierte en la retina y el tallo óptico en el nervio óptico. El cristalino y parte de la córnea proceden del ectodermo y del mesodermo. La abertura de cada cáliz óptico al principio es grande, pero después su borde se pliega alrededor del cristalino (Figura 22-A). Para ese momento, las vesículas cristalinas han perdido su conexión con el ectodermo de superficie y se han introducido en las cavidades de las fosas ópticas (Figura 23).<sup>(4)</sup>

En la superficie ventral de las fosas ópticas y a lo largo de los tallos ópticos aparecen unos surcos lineales denominados fisuras retinianas (fisuras ópticas) (Figura 20-E a H, y Figura 22-A a D).<sup>(4)</sup>

En el centro del cáliz óptico, en la zona donde la fisura retiniana es más profunda, se forma la papila óptica, y en este punto la retina neural se continúa con el tallo óptico (Figura 21 y Figura 22-C y D). Los axones de las células ganglionares en desarrollo pasan directamente al tallo óptico y se convierten en el nervio óptico.<sup>(4)</sup>

La mielinización de las fibras nerviosas (formación de la vaina de mielina alrededor de los axones) comienza durante la última parte del desarrollo fetal y durante el primer año de la vida posnatal.<sup>(4)</sup>

Las fisuras retinianas contienen un mesénquima vascular a partir del cual se desarrollan los vasos sanguíneos hialoideos (Figura 22-B y C). La arteria hialoidea es una rama de la arteria oftálmica que vasculariza la capa interna del cáliz óptico, las vesículas cristalinas y el mesénquima de la cavidad del cáliz óptico (Figura 20-H y Figura 22-C).<sup>(4)</sup>

La vena hialoidea devuelve la sangre procedente de estas estructuras. A medida que los bordes de las fisuras retinianas se fusionan, los vasos hialoideos quedan rodeados por el nervio óptico primitivo (Figura 22-C a F). Las partes distales de los vasos hialoideos degeneran en última instancia, pero las partes proximales persisten en forma de la arteria y vena centrales de la retina (Figura 24-D).<sup>(4)</sup>

La retina se desarrolla a partir de las paredes del cáliz óptico, una zona de crecimiento periférico del prosencéfalo (Figura 20-C a F, y Figura 21). Las paredes del cáliz óptico se

convierten en las dos capas de la retina: la fina capa externa del cáliz se transforma en la capa pigmentaria, mientras que la gruesa capa interna se convierte en la retina neural. <sup>(4)</sup>

La proliferación y la diferenciación de las células precursoras de la retina están reguladas por factores de transcripción forkhead. Hacia la sexta semana aparece melanina en el epitelio pigmentario de la retina (Figura 23). <sup>(4)</sup>

Durante el período embrionario y la primera parte del período fetal, las dos capas de la retina están separadas por un espacio intrarretiniano (Figura 23 y Figura 24-A y B) que procede de la cavidad del cáliz óptico. Este espacio desaparece gradualmente a medida que se fusionan las dos capas de la retina (Figura 24-D), pero dicha fusión no es firme. Dado que el cáliz óptico es un crecimiento periférico del prosencéfalo, las capas del cáliz óptico se continúan con la pared del encéfalo (Figura 20-H). <sup>(4)</sup>

Bajo la influencia del cristalino en desarrollo, la capa interna del cáliz óptico prolifera formando un neuroepitelio grueso (Figura 21 y Figura 23). Más adelante, las células de esta capa se diferencian hacia la retina neural, que es la región de la retina sensible a la luz. Esta región contiene los fotorreceptores (bastones y conos) y los cuerpos celulares de las neuronas (por ejemplo, las neuronas bipolares y ganglionares). La vía de señalización del factor de crecimiento fibroblástico regula la diferenciación de las células ganglionares retinianas. <sup>(4)</sup>

Dado que la vesícula óptica se invagina a medida que se forma el cáliz óptico, la retina neural está «invertida»; es decir, las partes sensibles a la luz de las células fotorreceptoras son adyacentes al epitelio pigmentario retiniano externo. En consecuencia, la luz atraviesa la parte más gruesa de la retina antes de alcanzar los fotorreceptores; sin embargo, dado que la retina neural es fina y transparente, no representa una barrera para la luz. <sup>(4)</sup>

Los axones de las células ganglionares situados en la capa superficial de la retina neural crecen proximalmente en la pared del tallo óptico (Figura 22-B a D, y Figura 23). El resultado es que la cavidad del tallo óptico queda ocupada gradualmente a medida que los axones de las numerosas células ganglionares forman el nervio óptico (Figura 22-F). <sup>(4)</sup>

El nervio óptico está rodeado por tres capas que se evaginan junto con la vesícula y el tallo ópticos; en consecuencia, estas capas se continúan con las meninges del encéfalo:

- La capa dura externa procedente de la duramadre es gruesa y fibrosa, y se continúa con la esclerótica.
- La capa intermedia procedente de la aracnoides es fina.
- La capa interna procedente de la piamadre está bien vascularizada y se aplica estrechamente sobre el nervio óptico y los vasos arteriales y venosos centrales de la retina hasta la papila óptica.
- En el espacio subaracnoideo que queda entre las capas intermedia e interna del nervio óptico hay líquido cefalorraquídeo (LCR). <sup>(4)</sup>

La mielinización de los axones en el interior de los nervios ópticos comienza al final del período fetal. La mielinización se completa después de que los ojos llevan expuestos a la luz aproximadamente 10 semanas, pero el proceso se suele detener cerca de la papila óptica, la zona en la que los nervios ópticos salen de los globos oculares. <sup>(4)</sup>

El recién nacido normal puede ver, pero no demasiado bien debido a que presenta una miopía fisiológica; no obstante, responde a los cambios en la iluminación y es capaz de fijarse en los puntos de contraste. La agudeza visual mejora con rapidez durante el primer año de vida hasta alcanzar casi los niveles normales del adulto. <sup>(4)</sup>

El cuerpo ciliar es una extensión de la coroides con forma de cuña. Su superficie medial se proyecta entonces hacia el cristalino, formando así los procesos ciliares (Figura 24-C y D). La porción pigmentada del epitelio ciliar procede de la capa externa del cáliz óptico, que se continúa con la capa pigmentaria de la retina (Figura 24-D y Figura 25). <sup>(4)</sup>

La retina no visual es el epitelio ciliar no pigmentado, que representa la prolongación anterior de la retina neural en la que asimismo se desarrollan los elementos no neurales (Figura 26). El músculo ciliar (el músculo liso del cuerpo ciliar que es el responsable de la función de enfoque del cristalino) y el tejido conjuntivo del cuerpo ciliar proceden ambos del mesénquima localizado en el borde del cáliz óptico, en la región existente entre la condensación escleral anterior y el epitelio pigmentario ciliar. <sup>(4)</sup>

El iris se desarrolla a partir del borde del cáliz óptico (Figura 22-A), que crece hacia dentro y que cubre parcialmente el cristalino (Figura 24). Las dos capas del cáliz óptico mantienen un grosor fino en esta zona. El epitelio del iris representa las dos capas del cáliz óptico; se

continúa con el epitelio de doble capa del cuerpo ciliar y con el epitelio pigmentario de la retina y la retina neural. <sup>(4)</sup>

La trama de tejido conjuntivo (estroma) del iris procede de las células de la cresta neural que migran hacia el iris. El músculo dilatador de la pupila y el músculo esfínter de la pupila del iris proceden del neuroectodermo del cáliz óptico. Parecen originarse a partir de las células epiteliales anteriores del iris. Estos dos músculos lisos resultan de una transformación de las células epiteliales en células musculares lisas. <sup>(4)</sup>

El iris tiene característicamente una coloración azul clara o grisácea en la mayoría de los recién nacidos, y adquiere su color definitivo tras el nacimiento debido a la pigmentación que se produce durante los primeros 6-10 meses. La concentración y la distribución de las células que contienen pigmento, los cromatóforos, en el tejido conjuntivo vascular laxo del iris determinan el color del ojo. Si el pigmento melanina está confinado en el epitelio pigmentario de la superficie posterior del iris, éste tiene un color azul. Si la melanina también se distribuye en el estroma (tejido de sostén) del iris, el ojo tiene un color marrón. <sup>(4)</sup>

El cristalino se desarrolla a partir de la vesícula cristaliniana, un derivado del ectodermo de superficie (Figura 20-F y H). La pared anterior de la vesícula, constituida por epitelio cuboideo, se convierte en el epitelio subcapsular del cristalino (Figura 24-C). <sup>(4)</sup>

Los núcleos de las células cilíndricas altas que forman la pared posterior de la vesícula cristaliniana se diluyen. Estas células aumentan considerablemente de longitud para formar las células epiteliales extraordinariamente transparentes que se denominan fibras del cristalino primarias. <sup>(4)</sup>

A medida que crecen, estas fibras ocupan de manera gradual la cavidad de la vesícula cristaliniana (Figura 24-A a C y Figura 26). Es necesaria la participación de Pax6 y Sox2 para la inducción del cristalino. Los factores de transcripción Pitx3, GATA-3 y FoxE3 regulan la formación y la diferenciación de las fibras del cristalino. <sup>(4)</sup>

El borde del cristalino se denomina zona ecuatorial porque se localiza en el punto medio entre los polos anterior y posterior del cristalino (Figura 24-C y Figura 26). Las células de la zona ecuatorial son cuboideas; a medida que aumentan de longitud, pierden su núcleo y se convierten en fibras del cristalino secundarias. Estas nuevas fibras del cristalino se disponen

en las partes laterales de las fibras del cristalino primarias. Aunque las fibras del cristalino secundarias siguen formándose durante la edad adulta, con el consiguiente aumento del diámetro del cristalino, las fibras primarias del cristalino deben durar toda la vida. <sup>(4)</sup>

El cristalino en desarrollo está vascularizado por sangre procedente de la parte distal de la arteria hialoidea (Figura 23 y Figura 24). Sin embargo, se convierte en una estructura avascular durante el período fetal, cuando parte de la arteria hialoidea degenera. Más adelante, el cristalino se nutre por difusión desde el humor acuoso (líquido acuoso) localizado en la cámara anterior del ojo (Figura 24-C), que baña su superficie anterior, y desde el humor vítreo en el resto. <sup>(4)</sup>

El cristalino en desarrollo está rodeado por una capa mesenquimal vascular, la túnica vascular del cristalino. La parte anterior de la cápsula del cristalino es la membrana pupilar (Figura 24-B). La membrana pupilar procede del mesénquima posterior a la córnea que se continúa con el mesénquima que se desarrolla en la esclerótica. <sup>(4)</sup>

La parte de la arteria hialoidea que alimenta la túnica vascular del cristalino desaparece durante la última fase del período fetal. El resultado es la degeneración de la túnica vascular del cristalino y de la membrana pupilar (Figura 24-C y D); sin embargo, persiste la cápsula del cristalino producida por el epitelio anterior del cristalino y por las fibras del cristalino. Esta cápsula representa una membrana basal muy gruesa y muestra una estructura laminar debido a su desarrollo. El sitio previo ocupado por la arteria hialoidea está indicado por el canal hialoideo en el cuerpo vítreo (Figura 24-D), que generalmente es inaparente en el ojo del ser humano vivo. <sup>(4)</sup>

El cuerpo vítreo se forma en el interior de la cavidad del cáliz óptico (Figura 23 y Figura 24-C). Está formado por el humor vítreo, que es el componente líquido del cuerpo vítreo. El humor vítreo primario procede de células mesenquimales originadas en la cresta neural y que segregan una matriz gelatinosa denominada cuerpo vítreo primario, que actúa como sustancia fundamental. <sup>(4)</sup>

El humor vítreo primario queda rodeado más adelante por un humor vítreo secundario que se supone procede de la capa interna del cáliz óptico. El humor vítreo secundario está

constituido por hialocitos (células vítreas) primitivos, material colágeno y restos de ácido hialurónico. <sup>(4)</sup>

La cámara anterior del ojo se desarrolla a partir de un espacio de tipo hendidura que se forma en el mesénquima localizado entre el cristalino y la córnea en desarrollo (Figura 23, Figura 24-A a C, y Figura 26). El mesénquima superficial a este espacio forma la sustancia propia (tejido conjuntivo transparente) de la córnea y el mesotelio de la cámara anterior. Luego de que el cristalino se establece, éste induce el ectodermo de superficie para su transformación en el epitelio de la córnea y la conjuntiva. <sup>(4)</sup>

La cámara posterior del ojo se desarrolla a partir de un espacio que se forma en el mesénquima que queda por detrás del iris y por delante del cristalino. Cuando desaparece la membrana pupilar y se forma la pupila (Figura 24-C y D), las cámaras anterior y posterior del ojo se comunican entre sí a través del seno venoso escleral (Figura 24-D). Esta estructura vascular que rodea la cámara anterior del ojo es el tracto de salida del humor acuoso desde la cámara anterior hasta el sistema venoso. <sup>(4)</sup>

La formación de la córnea depende de la vesícula cristaliniáica, que induce la transformación del ectodermo de superficie en la córnea, una estructura transparente, avascular y con múltiples capas y que se forma a partir de tres orígenes:

- El epitelio corneal externo, que deriva del ectodermo de superficie.
- El mesénquima de origen mesodérmico que se continúa con la esclerótica en desarrollo.
- Las células de la cresta neural que migran desde el cáliz óptico y se diferencian hacia el endotelio corneal. <sup>(4)</sup>

El mesénquima que rodea el cáliz óptico (originado en la cresta neural) reacciona a las señales inductivas del epitelio pigmentario de la retina y se convierte en una capa vascular interna, la coroides, y una capa fibrosa externa, la esclerótica (Figura 24-C y D). A su vez, la esclerótica procede de una condensación del mesénquima externa a la coroides y que se continúa con el estroma (tejido de sostén) de la córnea. <sup>(4)</sup>

Hacia el borde del cáliz óptico, la coroides se modifica y forma las estructuras o masas centrales de los procesos ciliares (Figura 24-D), constituidos principalmente por capilares



soportados por un tejido conjuntivo delicado. Los primeros vasos sanguíneos coroideos aparecen durante la semana 15; hacia la semana 23 se pueden distinguir con facilidad las arterias y las venas. <sup>(4)</sup>

Los párpados se desarrollan durante la sexta semana a partir del mesénquima derivado de las células de la cresta neural y a partir de dos pliegues cutáneos que aparecen en el ectodermo de superficie y que crecen sobre las córneas (Figura 24-B y C). Los párpados comienzan a adherirse entre sí durante la octava semana y se mantienen adheridos hasta las semanas 26 a 28 (Figura 24-C). <sup>(4)</sup>

Mientras los párpados están adheridos hay un saco conjuntival cerrado por delante de la córnea. Cuando los párpados se abren, la conjuntiva bulbar se refleja sobre la parte anterior de la esclerótica y el epitelio de superficie de la córnea (Figura 24-D). La conjuntiva palpebral reviste la superficie interna de los párpados. <sup>(4)</sup>

Las pestañas y las glándulas de los párpados proceden del ectodermo de superficie, de manera similar a lo que se describe en otras partes del sistema tegumentario. El tejido conjuntivo y las placas tarsales (placas fibrosas de los párpados) se originan a partir del mesénquima de los párpados en desarrollo. El músculo orbicular del ojo procede del mesénquima del segundo arco faríngeo y está innervado por el nervio craneal (PC) VII. <sup>(4)</sup>

En los ángulos superolaterales de las órbitas se desarrollan las glándulas lagrimales a partir de un cierto número de yemas sólidas que aparecen en el ectodermo de superficie. Los conductos lagrimales drenan en el saco lagrimal y, finalmente, en el conducto nasolagrimal. Las glándulas lagrimales son pequeñas en el momento del nacimiento y no alcanzan una funcionalidad plena hasta aproximadamente la sexta semana de vida extrauterina; por tanto, los recién nacidos no producen lágrimas cuando lloran. A menudo no aparecen lágrimas con el llanto hasta que el recién nacido tiene entre 1 y 3 meses de edad. <sup>(4)</sup>

En la figura 27 se muestra una representación esquemática de los derivados de las tres capas germinativas: ectodermo, endodermo y mesodermo. Las células procedentes de estas capas contribuyen a la formación de los diferentes tejidos y órganos; por ejemplo, el endodermo forma el revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal y el mesodermo origina los tejidos conjuntivos y los músculos.

## **Síndrome de Haberland**

Luego de haber hecho la descripción a grandes rasgos de la embriología de los principales sistemas afectados por la Lipomatosis Encefalocraneocutánea (LECC), se procede a hacer la descripción de las principales características asociadas a esta entidad clínica, sus criterios diagnóstico, así como diagnósticos diferenciales y posibilidades de tratamiento.

Tras la primera descripción hecha por Haberland en 1970, Fishman et al en 1987 reportaron más casos de LECC, por lo que este síndrome también es conocido como Síndrome de Fishman. Posteriormente, MacClaren et al. en 1995 y Hunter en 2006 establecieron los criterios diagnósticos para LECC, pero Moog en 2009 propuso la modificación de éstos, que es la que actualmente rige el diagnóstico de la enfermedad. <sup>(5)</sup>

## **Características Clínicas**

La LECC característicamente involucra al tejido ectomesodérmico. La triada clásica consiste en anomalías dérmicas (nevo psilolípico, lipomas subcutáneos en la región frontotemporal, hipo/aplasia dérmica focal), anomalías oculares (coristomas, colobomas, alteraciones corneales o de la cámara anterior, calcificación del globo ocular), y anomalías de sistema nervioso central (lipomas intracraneales o intraespinales, asimetría de vasos intracraneales, atrofia hemisférica, dilatación ventricular, hidrocefalia, quistes aracnoideos o porencefálicos, calcificaciones). <sup>(6)</sup>

Los pacientes con LECC presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, cuyo sello distintivo y patognomónico es el Nevo Psilolípico (NP); término que se origina de los vocablos griegos psilos “sin pelo” y liparos “grasa”, y que fue acuñado por Happle en 1998 para denominar un tipo de nevo de tejido adiposo muy peculiar que se encontraba presente en pacientes con sospecha de LECC. <sup>(7)</sup>

Macroscópicamente, el NP se observa como una placa ligeramente elevada, con bordes bien definidos y a veces, irregulares, con un color ligeramente amarillento o normal, con un área de alopecia nítidamente demarcada, oval o redondeada, de superficie lisa. <sup>(7)</sup>

Histológicamente, el NP tiene tres signos principales: una abundancia de tejido adiposo maduro no encapsulado, que puede producir compresión y adelgazamiento de la dermis; una escasez o ausencia de folículos pilosos maduros; y la presencia de cantidades anormales de haces de músculo erector del pelo huérfanos (es decir, músculos independientes o no asociados con folículos pilosos), dispuestos en una fila paralela a la superficie epidérmica. Las glándulas sebáceas pueden estar normales o agrandadas. <sup>(7)</sup>

Las lesiones oculares consisten típicamente en un coristoma conjuntival, con o sin anomalías asociadas de la cámara anterior. También se han descrito vasos hialoideos persistentes, dislocación del cristalino, displasia del iris, aniridia, coloboma, microftalmia, calcificaciones oculares y palidez del disco óptico. La principal afección a este nivel son los coristomas homolaterales a la lesión cutánea, que pueden causar ambliopía al inducir opacidad corneal, defectos de refracción o ambos. Existen otras anomalías más raras como papiledema, epicanto inverso e hipotelorismo. <sup>(3,6)</sup>

Las lesiones a nivel cerebral se localizan en el mismo lado que las lesiones dérmicas también, e incluyen hemiatrofia, lipomas intracraneales y medulares, quistes aracnoideos y porencefálicos, dilatación ventricular adyacente e hidrocefalia. También puede haber pérdida de la opercularización normal de la ínsula y calcificaciones corticales, lipomas o adelgazamiento del cuerpo calloso y lesiones vasculares (malformaciones o angiomas leptomeníngeas). <sup>(6)</sup>

No existe una correlación entre la proporción de malformaciones cerebrales y las características de las manifestaciones neurológicas del síndrome, pero la mayoría de los individuos tienen retraso mental y/o epilepsia. Las manifestaciones neurológicas de la LECC también incluyen retraso en el neurodesarrollo, médula anclada, lipomielomeningocele, y escoliosis; estos últimos son indicación de manejo quirúrgico correspondiente. <sup>(8,9)</sup>

Las lesiones dermatológicas están presentes desde el nacimiento y no tienen una evolución progresiva. En contraste, las lesiones a nivel de sistema nervioso central tienden a crecer silenciosamente y progresivamente, lo que se traduce en diferentes síntomas neurológicos según su ubicación. Las lesiones dermatológicas, oftalmológicas y neuronales suelen ser ipsilaterales, pocos informes han descrito lesiones bilaterales. <sup>(10)</sup>

## **Diagnósticos Diferenciales**

Se debe considerar el diagnóstico diferencial con otros síndromes neuroectodérmicos:

\* Síndrome Oculocerebrocutáneo (SOCC): también llamado síndrome de Delleman; se presenta una hipoplasia de piel supraauricular típica en forma de media luna y un hamartoma de músculo estriado. Las malformaciones cerebrales no son raras y, a menudo, muestran un patrón consistente de anomalías de cerebro anterior y una anomalía muy característica del cerebro medio; ambas ausentes en la LECC o cualquier otro síndrome. <sup>(5)</sup>

\* Síndrome de Goltz: las anomalías cerebrales son poco frecuentes y mucho menos frecuentes que en la LECC o el SOCC o el síndrome del nevo sebáceo. <sup>(5)</sup>

\* Síndrome de Nevo Sebáceo (SNS): es una condición de mosaico con varios nevos lineales, epilepsia y retraso mental. Estos nevos están compuestos por glándulas sebáceas hiperplásicas, glándulas apocrinas atípicas y folículos pilosos inmaduros. <sup>(5)</sup>

\* Síndrome de Goldenhar: los coristomas epibulbares son características patognomónicas, pero en este síndrome hay una variedad de anomalías que incluyen apéndices preauriculares, microsomía hemifacial y anomalías vertebrales, digitales, urogenitales o cardíacas que no se presentan en pacientes con LECC. En contraste, las lesiones en LECC, son generalmente estáticas y limitadas a la cabeza. <sup>(5)</sup>

\* Síndrome de Schimmelpenning: presenta características similares de LECC, con anomalías congénitas que involucran sistemas oculares, nervioso central, esquelético y otros, pero se diferencia por un nevo epidérmico que sigue las líneas de Blaschko. <sup>(8)</sup>

\* Síndrome de Jaffe-Campanacci: es poco frecuente también, caracterizado por múltiples fibromas no liberadores de los huesos largos y la mandíbula asociados con manchas con café con leche y pecas axilares sin los neurofibromas acompañantes. <sup>(3)</sup>

\* Síndrome de Proteus: es una afección multisistémica esporádica que también puede presentarse con lipomas cutáneos y coristomas oculares en una distribución de mosaico. Sin embargo, esta afección se caracteriza por un sobrecrecimiento progresivo, asimétrico y desproporcionado, especialmente de las extremidades, el cráneo, el meato auditivo externo y las vísceras. La lesión cutánea característica es el nevo cerebriforme de tejido conjuntivo;

aunque los pacientes con Síndrome de Proteus también pueden presentar múltiples nevos epidérmicos, lipomas o lipohioplastia regional y malformaciones vasculares. <sup>(6)</sup>

### **Fisiopatología**

La patogenia de la LECC es aún desconocida. Se ha planteado la hipótesis de que es un trastorno mesenquimatoso que afecta a los derivados de la cresta neural. En 1993, Happle sugirió que la LECC puede deberse a una mutación somática letal que sobrevive en el estado de mosaico. De acuerdo con la teoría de Happle, se producen ciertas mutaciones posteriores a la formación del cigoto, que de otra manera conducirían a la muerte temprana del embrión; sin embargo, estas células se las arreglan para sobrevivir en un estado de mosaico, ubicadas muy cerca de las células normales. Los individuos con estas mutaciones no podrían transmitir la mutación a su descendencia ya que esto conduciría a la muerte en el útero. Esta teoría es compatible con la naturaleza esporádica de la enfermedad y la gravedad variable de las manifestaciones. <sup>(11)</sup>

En su estudio, James T. Bennett et al. usando la secuenciación de exomas de DNA de múltiples tejidos afectados de 5 individuos no relacionados portadores de LECC, identificaron dos mutaciones de mosaico: c.1638C>A (p. Asn546Lys) y c.1966A>G (p. Lys656Glu) dentro del dominio Tirosina Quinasa de FGFR1 en cada uno de dos individuos afectados. Estos dos residuos, son los más comúnmente mutados en FGFR1 en los cánceres humanos y están asociados principalmente con tumores de sistema nervioso central; con lo que, además de identificar la etiología molecular de LECC, sus resultados apoyan la superposición emergente entre trastornos del desarrollo del mosaico y la génesis tumoral. <sup>(12)</sup>

### **Criterios Diagnósticos**

La presentación fenotípica de los hallazgos oculares y dermatológicos varía entre los pacientes, aunque se ha encontrado que esta constelación única de hallazgos es consistente en todos los pacientes. Hunter propuso criterios de diagnóstico para LECC en 2006; en 2009, Moog propuso criterios revisados basados en anomalías en múltiples sistemas, incluidos dermatológicos, oftalmológicos, neurológicos, esqueléticos y cardíacos, que se dividen en

criterios mayores y menores. Los principales criterios dermatológicos incluyen NP comprobado, posible NP y al menos un criterio dermatológico menor, o dos o más criterios dermatológicos menores. Los criterios dermatológicos menores incluyen alopecia no cicatricial, lipomas subcutáneos en la región frontotemporal, aplasia focal de la piel o hipoplasia del cuero cabelludo, y pequeñas etiquetas de piel nodulares en los párpados o entre el canto externo y el trago. <sup>(13,14)</sup> En la Tabla 1 se describen los criterios diagnósticos corregidos por Moog.

El diagnóstico de LECC debe considerarse ante la presencia de hallazgos clínicos a nivel de piel como alopecia no cicatricial, lesión papular en la mejilla y coristoma epibulbar; así como hallazgos radiológicos como hemiatrofia, quistes aracnoideos, lipoma intracraneal y calcificaciones corticales o de globo ocular.

### **Tratamiento**

El tratamiento de las lesiones oculares incluye la extirpación de los tumores conjuntivales y las queratoplastias laterales o penetrantes. Las lesiones cutáneas grandes pueden requerir tratamiento quirúrgico. En el caso de las lesiones de sistema nervioso central, el tratamiento es sintomático, por lo que en caso de presentarse crisis convulsivas se indicarán fármacos antiepilépticos. El pronóstico parece correlacionarse con las complicaciones debidas a malformaciones intracerebrales o con fármacos y terapias quirúrgicas de síntomas neurológicos. Se debe realizar una evaluación neurológica periódica en todos los pacientes con LECC debido al posible, aunque raro, curso progresivo de la enfermedad. <sup>(2,5,6)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Síndrome de Haberland es una entidad rara que, como hemos expuesto anteriormente, puede tener espectros clínicos atípicos, que varían en frecuencia e intensidad de presentación. ¿Podría ser esta circunstancia de curso atípico la causa de la dificultad o retraso en el diagnóstico de la enfermedad?

## JUSTIFICACIÓN

La Lipomatosis Encefalocraneocutánea es un trastorno neurocutáneo congénito raro y esporádico, de origen desconocido que afecta principalmente la región craneofacial y el sistema nervioso central. Actualmente, las mejores conclusiones sobre su etiología y patogénesis se basan en una descripción precisa del fenotipo característico de los pacientes con LECC.

El Síndrome de Haberland es poco frecuente, existiendo alrededor de 90 casos reportados en la literatura internacional. Al describir en el presente trabajo un caso más de esta entidad clínica, se enriquece el conocimiento de las variantes clínicas de la misma y se contribuye a consolidar los criterios diagnóstico o en un determinado caso, adaptarles de tal manera que el diagnóstico de los pacientes que presenten dichas variantes sea integral y más completo.

Por lo tanto, la descripción de nuevos casos sobre cualquier enfermedad de etiología incierta e incidencia esporádica contribuye a mejorar y actualizar los conocimientos adquiridos sobre la misma, de manera que puedan dilucidarse mejor tanto la etiología, como el espectro clínico de sus manifestaciones y, por ende, el tratamiento y seguimiento correspondientes inherentes a la enfermedad en cuestión.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivos General**

1. Describir un caso de Lipomatosis Encefalocraneocutánea sin afección ocular.

### **Objetivos Específicos**

1. Identificar las principales características clínicas que sean compatibles con las que se presentan en la LECC.
2. Evaluar abordaje inicial y estudios realizados en el caso que presentamos para corroboración de diagnóstico final.
3. Dejar un antecedente de una entidad clínica rara que requiere manejo multidisciplinario pronto y eficaz para su detección y manejo oportunos.

## **METODOLOGÍA**

1) Tipo de Estudio:

a) Descriptivo y Retrospectivo.

2) Materiales Por Utilizar:

a) La obtención de datos para la realización de este trabajo se realizó al revisar las notas de Consulta Externa, Quirófano y Hospitalización, obtenidas del expediente clínico del sistema Histoclin de la paciente.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki con respecto a la investigación en seres humanos y debido a que este trabajo está catalogado como reporte de caso clínico, a la paciente no se le sometió a ningún riesgo ni maniobra con motivo de experimentación, motivo por el cual no se necesitó de un formato de consentimiento informado firmado por los tutores de la paciente, pero sí se solicitó y acreditó la autorización por parte del Área de Investigación y Enseñanza del Hospital del Niño y el Adolescente Morelense para la revisión de las notas del expediente clínico, así como fotografiar las preparaciones histológicas y estudios de imagen realizados a la paciente, con el fin de realizar la presente tesis.

## **DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso de un lactante femenino que, al momento del diagnóstico, tenía 6 meses de edad y quien acude a consulta referida de su centro de salud local a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital del Niño y el Adolescente Morelense, por la presencia de una tumoración en el cráneo descrita simplemente como un "aumento de volumen en fontanela anterior, probable lipoma".

### **Antecedentes De Importancia**

Hija de madre adolescente de 16 años, dedicada a labores del hogar, sana; y padre de 27 años, herrero de ocupación y referido sano. Originarios y residentes de Cuernavaca, Morelos, México; habitan casa propia en zona urbana que cuenta con todos los servicios intradomiciliarios; zoonosis y combe negados. Es producto de la gesta 1, con control prenatal regular en centro de salud local, se refiere embarazo normo evolutivo con diagnóstico por ultrasonido obstétrico de hidrocefalia en el último trimestre; se obtiene de término por vía vaginal, parto eutócico, con peso al nacer 3200g, se ignoran talla y APGAR, pero se refieren llanto y respiración espontáneas e inmediatas al nacimiento, así como egreso sin complicaciones. Alimentación al seno materno complementada con fórmula; esquema de inmunizaciones de acuerdo con el esquema nacional de vacunación. Desarrollo psicomotor adecuado hasta el momento de la primera consulta.

### **Padecimiento Actual**

Acude a la consulta a los 6 meses de edad, refiriendo padecimiento que inicia desde el nacimiento con la presencia de aumento de volumen en región de fontanela anterior, se le integró diagnóstico de hidrocefalia prenatal durante el último trimestre. Se niega presencia de crisis convulsivas o alteraciones en el neurodesarrollo.

A la exploración física, clínicamente se encuentra lactante menor eutrófica con buen estado de hidratación y coloración de tegumentos, el cráneo normocéfalo con perímetro cefálico 38.5cm (percentil 25 según las tablas de la CDC para circunferencia cefálica de niñas desde el nacimiento a los 36 meses) y a nivel de cráneo presenta lesión ovoide alopécica, de 2.5cm sobre la fontanela anterior, móvil no fija a planos profundos, sin cambio en la coloración de la piel; los ojos simétricos con movimientos conservados, con pupilas isocóricas normorreflécticas; resto de la exploración física sin más que comentar.

Dados los antecedentes de probable hidrocefalia, así como las características físicas de la lesión descrita a nivel craneal en la fontanela anterior, se sospecha la existencia de alguna alteración intracraneal, motivo por el cual se interconsulta con el departamento de Radiología e Imagen, para realizar un ultrasonido transfontanelar (Imagen 28).

El reporte de dicho estudio identifica una lesión ovoidea hipocogénica, de 30x6x28mm en sus ejes mayores, de localización subgaleal, en área de alopecia, sin comunicación con las estructuras craneales; dentro de la exploración intracraneal, a nivel sagital, en topografía del cuerpo calloso se describe una imagen ecogénica de 16x11mm que no permite delimitar la morfología normal del sistema ventricular ni de las astas frontales, pero el parénquima y el patrón de surcos y cisuras cerebrales se refieren normales acordes a la edad.

La conclusión que se obtiene del ultrasonido realizado fue que la lesión craneocutánea podría ser un nevo psilolípico acompañado de una lesión lipomatosa subgaleal y ambos asociados a un lipoma de cuerpo calloso (con probable disgenesia de este). Motivo por el cual se solicita una resonancia magnética de encéfalo.

La resonancia magnética de cráneo (Imagen 29), reportó una imagen compatible con un lipoma de tejidos blandos a nivel sagital, en relación lipoma de cuerpo calloso, que es descrito como un ensanchamiento bien delimitado, sobre la rodilla y el esplenio del cuerpo calloso, de consistencia homogénea e hiperintensa.

Como complemento de ambos estudios de imagen ya descritos, se efectuó la biopsia de la lesión craneocutánea (Imagen 31) cuyo reporte histopatológico fue compatible con el diagnóstico de nevo psilolípico, con lo que se pudo corroborar la sospecha de LECC.

Una vez confirmada la sospecha diagnóstica, se envía a la consulta externa de Cirugía Plástica y Reconstructiva para exéresis del nevo psilolípico, misma que se llevó al cabo sin eventos adversos.

Como se mencionó previamente, macroscópicamente, la paciente no presentaba signos de afección a nivel ocular, ni se describieron lesiones a dicho nivel en los estudios de imagen realizados, sin embargo, para descartar por completo la afección ocular, fue valorada por Oftalmología quien descarta lesiones a nivel anatómico y funcional.

Continuó acudiendo a citas subsecuentes para seguimiento a la consulta externa de Dermatología, Oftalmología y Neuropediatría, y hasta la edad de 2 años 3 meses, no ha manifestado ni se han detectado alteraciones a ningún nivel, se ha mantenido con adecuado desarrollo psicomotor, así como de peso y talla.

En la Figura 28 se observan las imágenes del ultrasonido transfontanelar donde se identifica la lesión ovoidea hipocogénica, de 30x6x28mm sin comunicación con estructuras craneales; así como una imagen ecogénica de 16x11mm a nivel de cuerpo calloso que no permite delimitar la morfología normal del sistema ventricular ni de las astas frontales.

En la Figura 29 se observan las imágenes de la resonancia magnética de cráneo, la primera de ellas presenta un corte sagital en T1 con Gadolinio, en el que se evidencia la presencia de la tumoración a nivel de cuerpo calloso y de otra más en región frontotemporal; la segunda presenta un corte coronal con técnica de supresión de grasa en la que se evidencia las características lipídicas de ambas tumoraciones, de igual intensidad, con lo que se reafirma sospecha diagnóstica de LECC.

En la Figura 30 se muestran imágenes de la paciente al momento de la consulta inicial de Dermatología; nótese la tumoración alopecica que despierta sospecha que inicia abordaje diagnóstico.

En la Figura 31 se presentan imágenes de cortes histológicos de la biopsia cutánea de la lesión con disminución de folículos pilosos, sin presencia de folículos inmaduros y con nidos de adipocitos maduros en la dermis, concluyendo que se trata de una muestra compatible con nevo psilolípico, con lo que se corrobora sospecha diagnóstica de LECC.

## DISCUSIÓN

Como se ha descrito previamente, se trata de un caso de síndrome neurocutáneo tipo LECC que no presenta afección ocular, contrario a lo que, en la literatura internacional se ha descrito, ya que se definen como parte del síndrome, las alteraciones oculares.

Dentro de la literatura consultada sólo se ha reportado un caso similar al nuestro, sin afección a nivel ocular, y fue en el estudio descrito por Radic et al. <sup>(8)</sup> Hasta el momento se han hecho descripciones de series de casos de hasta 54 pacientes en los que todos muestran afección ocular (unilateral e incluso bilateral) así como diversos grados de afección neurológica, como crisis convulsivas y retraso psicomotor. <sup>(1)</sup>

Nuestra paciente no mostró anomalías oculares, a pesar de que las lesiones a nivel ocular constituyen un criterio diagnóstico mayor de LECC, además de no manifestar alteraciones a nivel neurológico como consecuencia de las lesiones presentes en Sistema Nervioso Central.

Sin embargo, el reporte histopatológico describe disminución de folículos pilosos, sin presencia de folículos inmaduros y con nidos de adipocitos maduros en la dermis; lesiones características con las cuales se llegó al diagnóstico.

En el caso que presentamos se tienen la mayoría de las lesiones típicas de Síndrome de Haberland, incluyendo el nevo psilolípico (signo patognomónico de la enfermedad); sin embargo, al carecer de afección a nivel ocular, se sugiere una mayor variabilidad fenotípica y una fisiopatología del síndrome más compleja.

Con nuestra paciente, se complementó el abordaje clínico y diagnóstico mediante interconsultas con los servicios de Radiología e Imagen, Oftalmología y Neurología descartando alteraciones a dichos niveles; además de interconsulta al servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva para la extirpación del nevo psilolípico, misma que se realizó sin presencia de efectos adversos inherentes al procedimiento.

La LECC es una enfermedad congénita de etiología desconocida que requiere una detección y manejo oportuno para evitar secuelas ya que se ha reportado que hasta 60% de los pacientes

presentan epilepsia y 40% retraso psicomotor, aunque no existe correlación entre la severidad de las malformaciones y las manifestaciones clínicas. <sup>(6)</sup>

Actualmente nuestra paciente, de 2 años 3 meses de edad, cursa sin datos de compromiso neurológico ni complicaciones secundarias a ningún nivel, con desarrollo psicomotor adecuado para la edad. Continuará bajo seguimiento en la consulta externa de Neurología, y ya que la extirpación neuroquirúrgica del lipoma intracraneal está contraindicada. <sup>(11)</sup>, se mantendrá bajo conducta terapéutica expectante con respecto a la aparición de signos o síntomas que indiquen afección secundaria a la presencia del lipoma.



## CONCLUSIONES

Describimos un espectro clínico atípico de LECC en el caso que presentamos, pues la paciente cumplía con la presencia de un nevo psilolípico en región frontal, así como un lipoma intracraneal a nivel de cuerpo calloso que no daba manifestaciones clínicas de afección neurológica, y carecía de afección ocular.

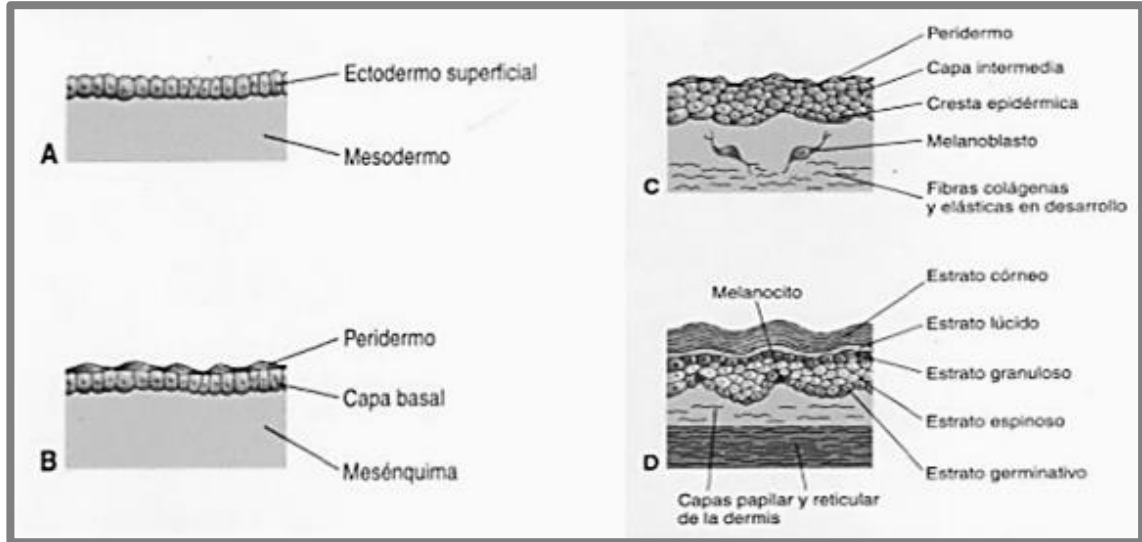
El caso es de particular importancia por ser el primer caso reportado a nivel nacional de un paciente con Síndrome de Haberland atípico.

Se trata del primer caso de LECC que se reporta en México, con criterios diagnósticos compatibles con el Síndrome de Haberland que carece de afección a nivel ocular y con integridad a nivel neurológico, características que motivan el reporte de este caso clínico. Se mantendrá la vigilancia epidemiológica en el servicio de Dermatología del Hospital, en busca de otros casos.

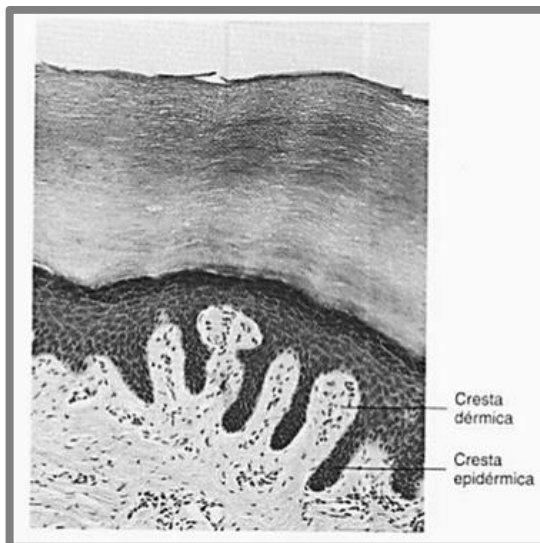
## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores manifestamos que no hubo conflicto de intereses económicos ni de ningún otro tipo que pudieran suponer un sesgo en el presente trabajo o condicionar los resultados del mismo.

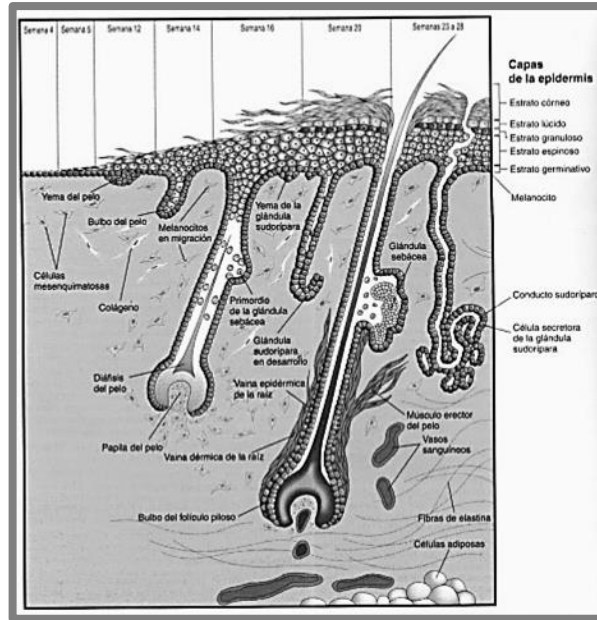
## ANEXOS



**Figura 1.** Ilustraciones correspondientes a las fases sucesivas del desarrollo de la piel: **A**= a las 4 semanas. **B**= a las 7 semanas. **C**= a las 11 semanas. **D**= recién nacido. Se pueden observar los melanocitos en la capa basal de la epidermis y también la forma con la que sus prolongaciones se extienden entre las células epidérmicas para la transferencia de melanina. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



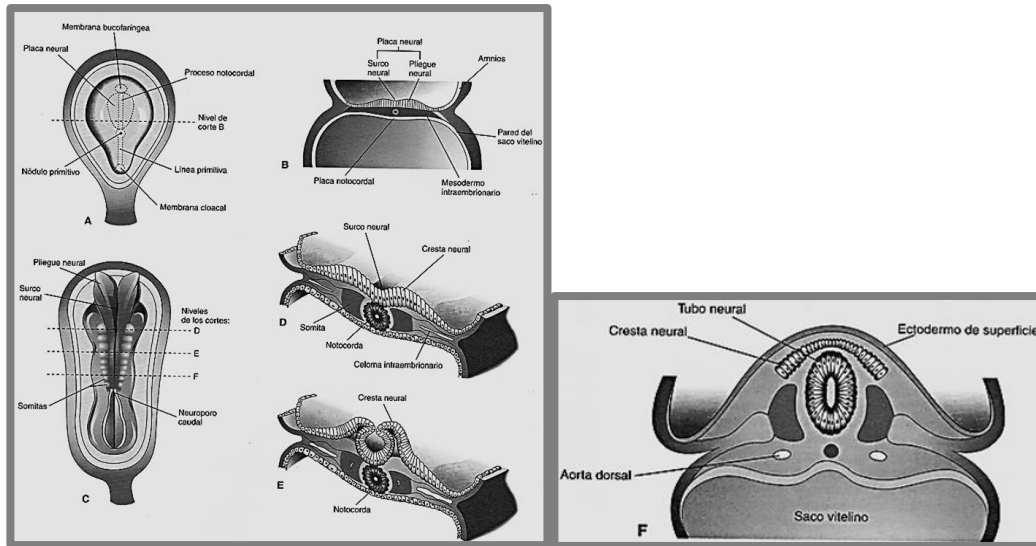
**Figura 2.** Imagen de microscopía óptica correspondiente a piel gruesa ( $\times 132$ ). Se pueden observar la epidermis y la dermis, así como las papilas dérmicas interdigitadas con las crestas epidérmicas. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



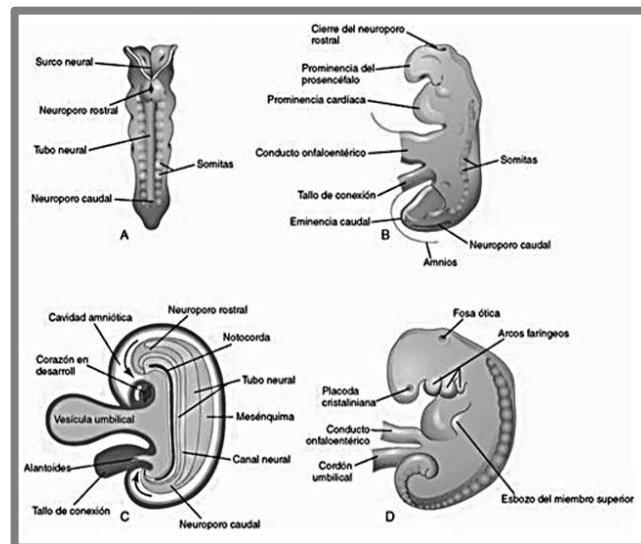
**Figura 3.** Esquema correspondiente a las fases sucesivas en el desarrollo de los pelos, las glándulas sebáceas y los músculos erectores del pelo. Se puede observar que la glándula sebácea se desarrolla en forma de una evaginación en la parte lateral del folículo piloso. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



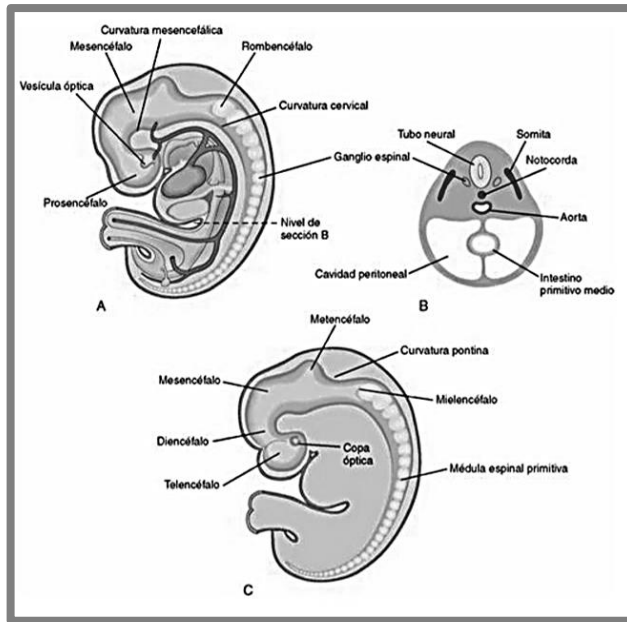
**Figura 4.** Imagen de microscopía óptica correspondiente a la sección longitudinal de un folículo piloso con su raíz y su papila ( $\times 132$ ). (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



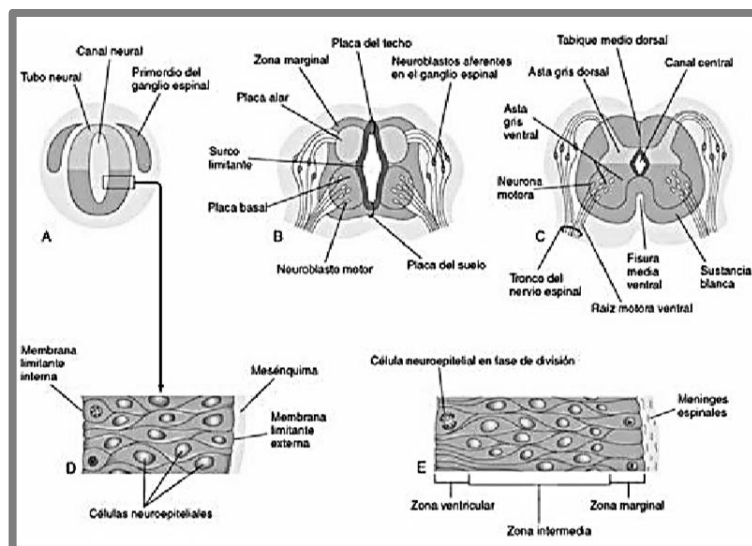
**Figura 5.** Ilustraciones de la placa neural y de su plegamiento con formación del tubo neural. **A**= vista dorsal de un embrión de 17 días, expuesto mediante la eliminación del amnios. **B**= sección transversal del embrión en la que se muestra la placa neural y el desarrollo inicial del surco neural y los pliegues neurales. **C**= vista dorsal de un embrión de 22 días. Los pliegues neurales se han fusionado frente a los somitas cuarto a sexto, pero permanecen sin fusionarse en los dos extremos. **D a F**= secciones transversales del embrión en los niveles mostrados en C, donde se ilustra la formación del tubo neural y su separación del ectodermo de superficie. Se pueden observar que algunas células neuroectodérmicas no están incluidas en el tubo neural, sino que permanecen entre el tubo neural y el ectodermo de superficie constituyendo la cresta neural. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



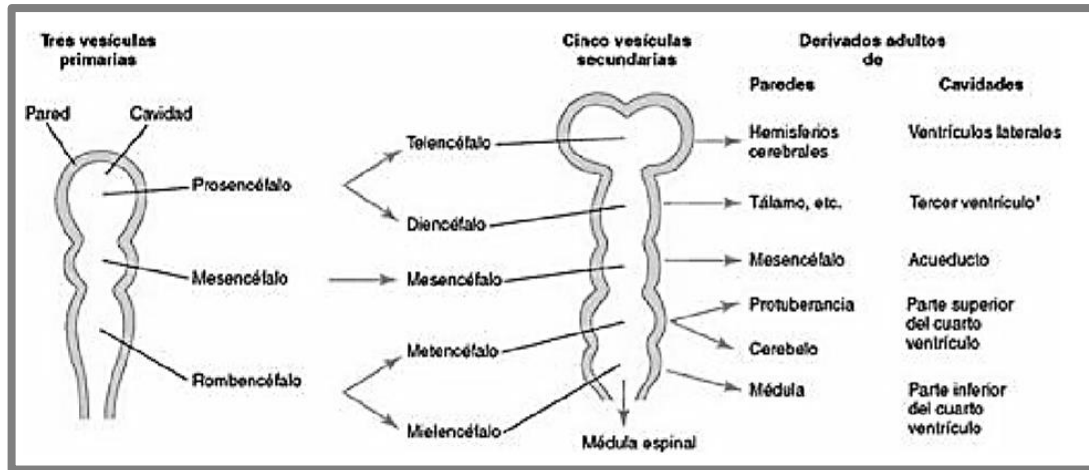
**Figura 6.** **A**= vista dorsal de un embrión de 23 días donde se muestra la fusión de los pliegues neurales, que forman el tubo neural. **B**= vista lateral de un embrión de 24 días; se muestra la prominencia del prosencéfalo y el cierre del neuroporo rostral. **C**= sección sagital esquemática del embrión, con demostración de la comunicación transitoria del canal neural con la cavidad amniótica (flechas). **D**= vista lateral de un embrión de 27 días. Se puede observar que los neuroporos mostrados en B están cerrados. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



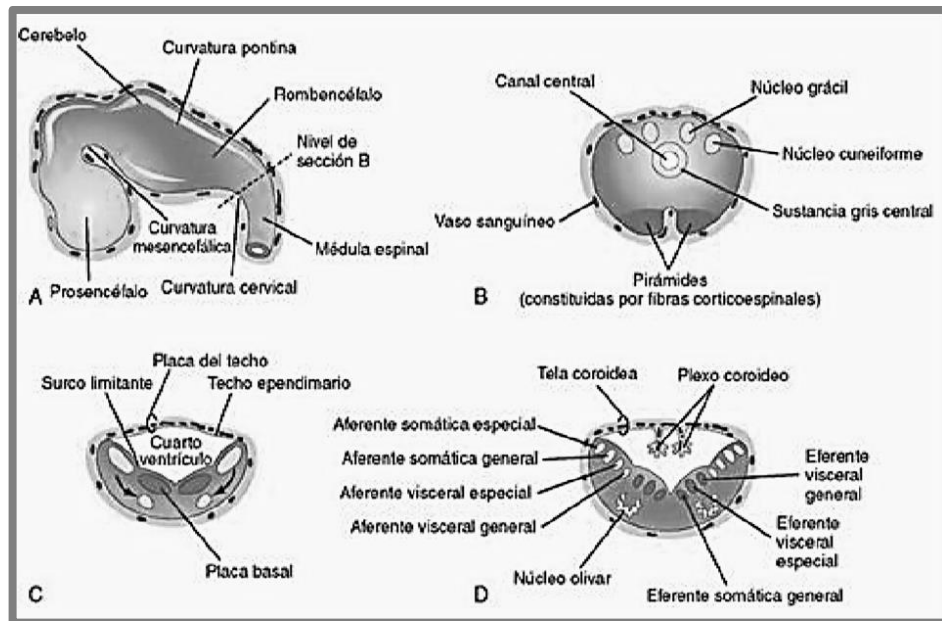
**Figura 7.** A= vista lateral esquemática de un embrión de 28 días con demostración de las tres vesículas encefálicas primarias: el prosencefalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. Hay dos curvaturas que delimitan las divisiones primarias del encéfalo. B= sección transversal del embrión con demostración del tubo neural que se transforma más adelante en la médula espinal de esta región. También se muestran los ganglios espinales derivados de la cresta neural. C= vista lateral esquemática del SNC de un embrión de 6 semanas con demostración de las vesículas encefálicas secundarias y de la curvatura pontina, que aparecen a medida que el encéfalo crece con rapidez. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



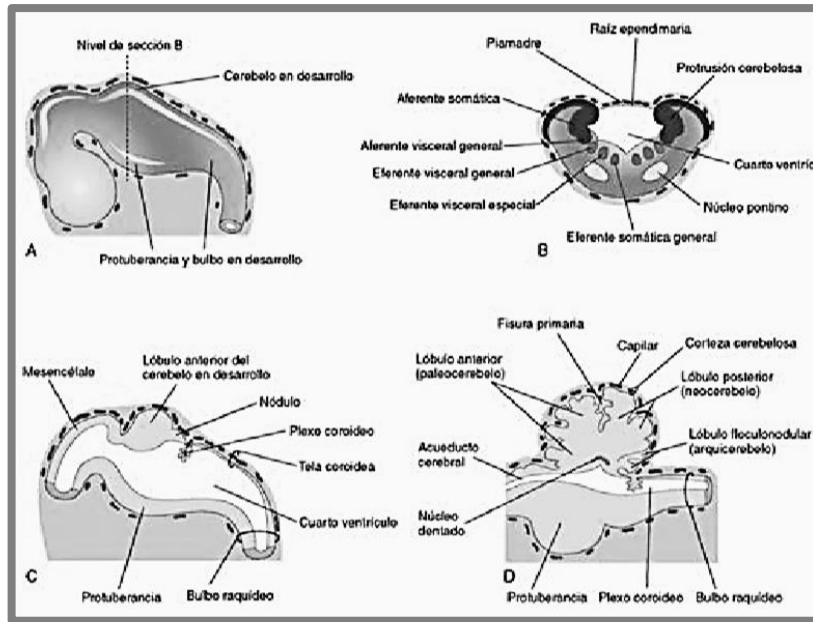
**Figura 8.** Ilustraciones del desarrollo de la médula espinal. A= sección transversal del tubo neural de un embrión de unos 23 días. B y C= secciones similares a las 6 y 9 semanas, respectivamente. D= sección de la pared del tubo neural mostrado en A. E= sección de la pared de la médula espinal en desarrollo con demostración de sus tres zonas. De A hasta C se puede observar que el canal neural del tubo neural se convierte en el canal central de la médula espinal. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



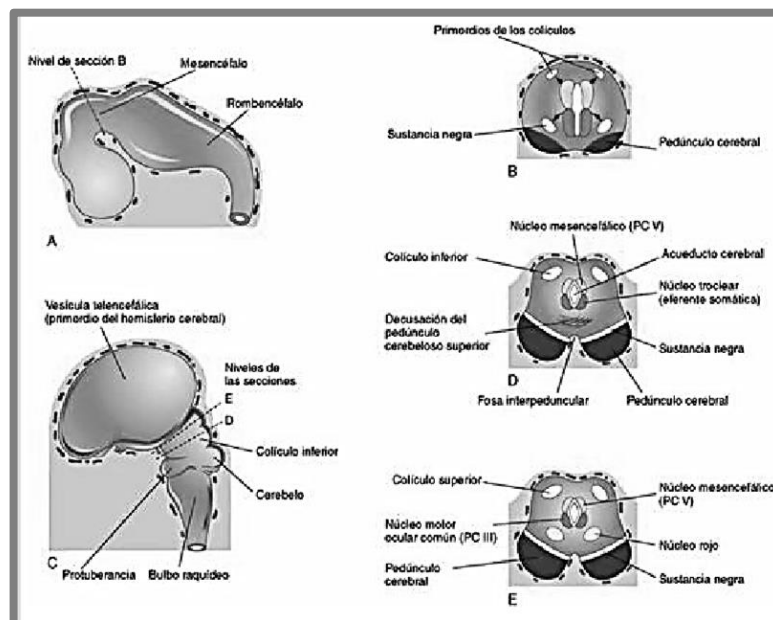
**Figura 9.** Representaciones esquemáticas de las vesículas encefálicas con indicación de los derivados adultos de sus paredes y cavidades. La parte rostral del tercer ventrículo (\*) se forma a partir de la cavidad del telencéfalo; la mayor parte de este ventrículo deriva de la cavidad del diencefalo. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



**Figura 10.** A= esquema del encéfalo en desarrollo al final de la quinta semana, con demostración de las tres divisiones primarias del encéfalo y de las curvaturas encefálicas. B= sección transversal de la parte caudal del mielencéfalo (parte cerrada del bulbo raquídeo en desarrollo). C y D= secciones similares de la parte rostral del mielencéfalo (parte abierta del bulbo raquídeo en desarrollo), con demostración de la posición y las fases sucesivas de la diferenciación de las placas alar y basal. Las flechas en C muestran las vías que siguen los neuroblastos desde las placas alares hasta formar los núcleos olivares. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).

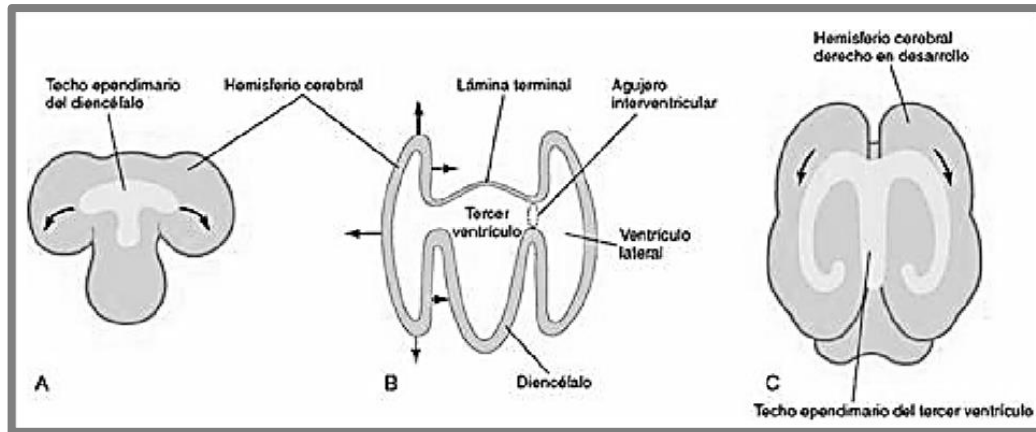


**Figura 11.** A= representación esquemática del encéfalo en desarrollo al final de la quinta semana. B= sección transversal del metencéfalo (protuberancia y cerebelo en desarrollo) con demostración de los derivados de las placas alar y basal. C y D= secciones sagitales del rombencéfalo a las 6 y 17 semanas, respectivamente, con demostración de las fases sucesivas en el desarrollo de la protuberancia y el cerebelo. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).

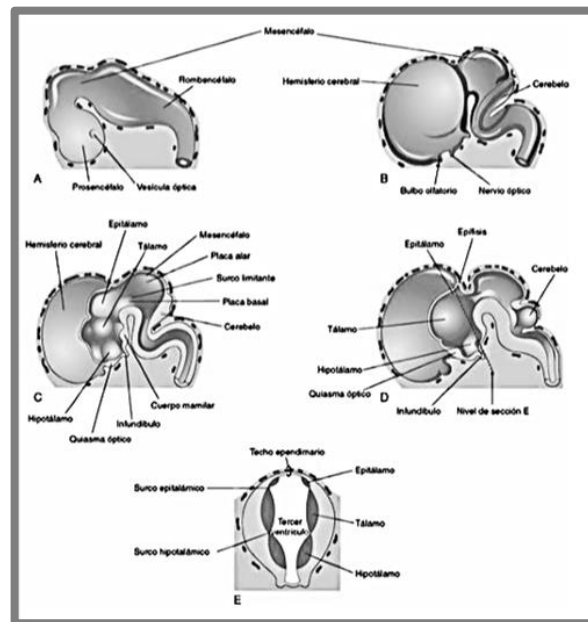


**Figura 12.** A= representaciones esquemáticas del encéfalo en desarrollo al final de la 5ª semana. B= sección transversal del mesencéfalo en desarrollo en la que se muestra la migración temprana de las células procedentes de las placas basal y alar. C= esquemas del encéfalo en desarrollo a las 11 semanas. D y E= secciones transversales del mesencéfalo en desarrollo en el nivel de los colículos inferior y superior, respectivamente. PC= par craneal. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).

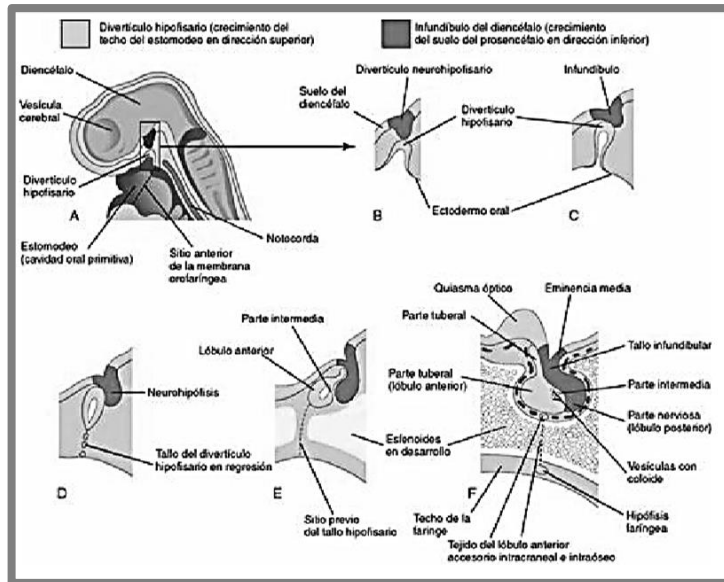




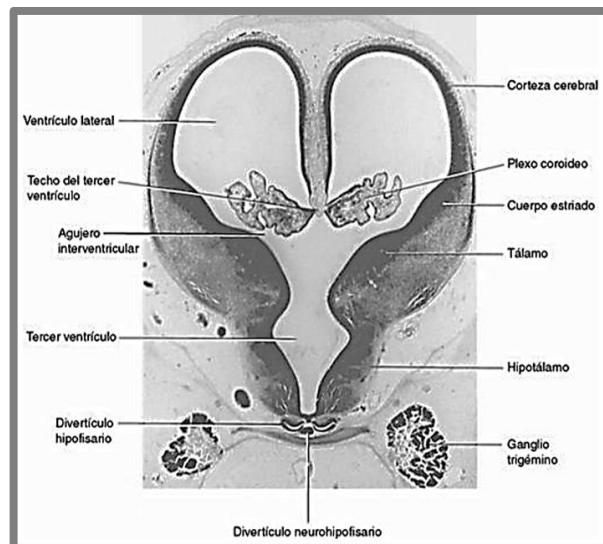
**Figura 13.** **A=** esquema de la superficie dorsal del prosencéfalo con demostración de la forma con la que el techo del diencéfalo es desplazado hasta la superficie dorsomedial de los hemisferios cerebrales. **B=** sección esquemática del prosencéfalo con demostración de la forma con la que los hemisferios cerebrales en desarrollo crecen a partir de las paredes laterales del prosencéfalo y se expanden en todas las direcciones hasta que cubren el diencéfalo. Las flechas indican varias direcciones hacia las que se expanden los hemisferios. La pared rostral del prosencéfalo, la lámina terminal, es muy fina. **C=** esquema del prosencéfalo con demostración de la forma con la que el techo endimario es desplazado finalmente hacia los lóbulos temporales a consecuencia del patrón de crecimiento en «C» de los hemisferios cerebrales. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



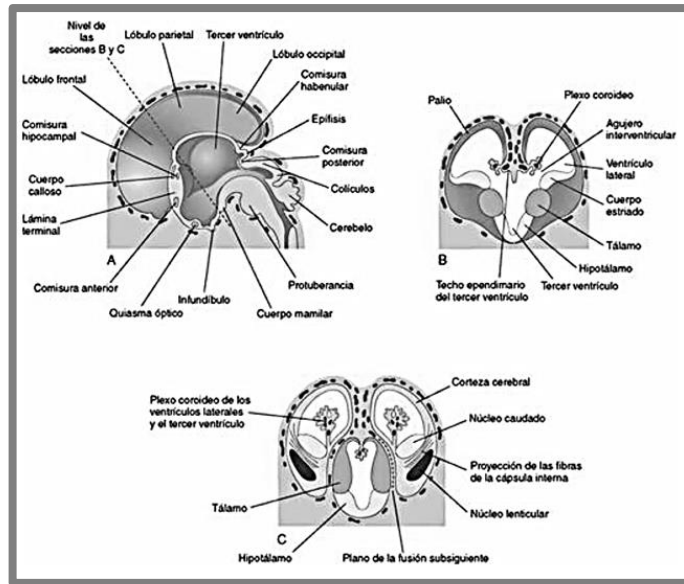
**Figura 14.** **A=** vista externa del encéfalo al final de la semana 5. **B=** vista similar a las 7 semanas. **C=** sección media del encéfalo con demostración de la superficie medial del prosencéfalo y del mesencéfalo. **D=** sección similar a las 8 semanas. **E=** sección transversal del diencefalo con demostración del epitálamo en la parte dorsal, del tálamo en la parte lateral y del hipotálamo en la parte ventral. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



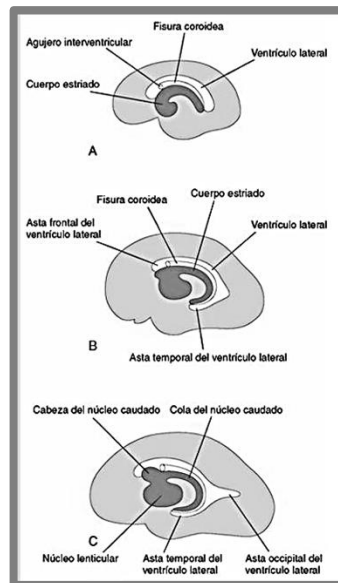
**Figura 15.** Representaciones esquemáticas que ilustran el desarrollo de la hipófisis. **A**= sección sagital del extremo craneal de un embrión de aproximadamente 36 días, con demostración del divertículo hipofisario, un crecimiento del estomodeo en dirección superior, y del divertículo neurohipofisario, un crecimiento del prosencéfalo en dirección inferior. **B a D**= fases sucesivas en el desarrollo de la hipófisis. Hacia las 8 semanas el divertículo pierde su conexión con la cavidad oral y entra en contacto estrecho con el infundíbulo y el lóbulo posterior (neurohipofisis) de la hipófisis. **E y F**= fases más avanzadas en las que se demuestra la proliferación de la pared anterior del divertículo hipofisario para la formación del lóbulo anterior (adenohipofisis) de la hipófisis. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



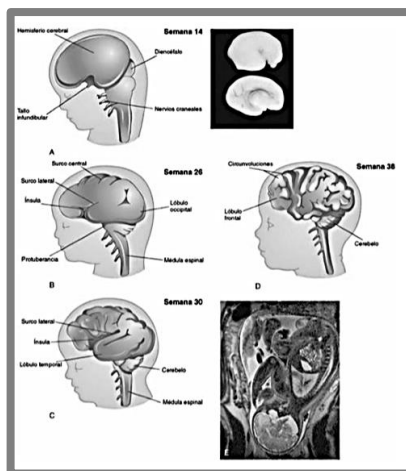
**Figura 16.** Microfotografía de una sección transversal a través del diencefalo y de las vesículas cerebrales en un embrión humano (aproximadamente, 50 días), en el nivel de los agujeros interventriculares (x20). La fisura coroidea se localiza en la unión del plexo coroideo y la pared medial del ventriculo lateral. (Tomado de Embriología de Moore, 9ª. Edición, 2013).



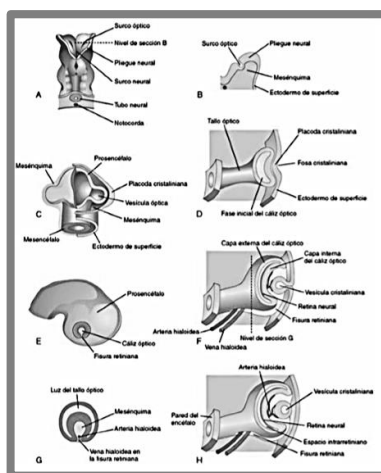
**Figura 17.** A= esquema correspondiente a la superficie medial del prosencéfalo de un embrión de 10 semanas con demostración de los derivados diencefálicos, las comisuras principales y los hemisferios cerebrales en expansión. B= sección transversal del prosencéfalo en el nivel de los agujeros intervertebrales, con demostración del cuerpo estriado y de los plexos coroideos de los ventrículos laterales. C= sección similar alrededor de las 11 semanas, con demostración de la división del cuerpo estriado en los núcleos caudado y lenticular por efecto de la cápsula interna. También se ilustra la relación entre los hemisferios cerebrales y el diencefalo. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



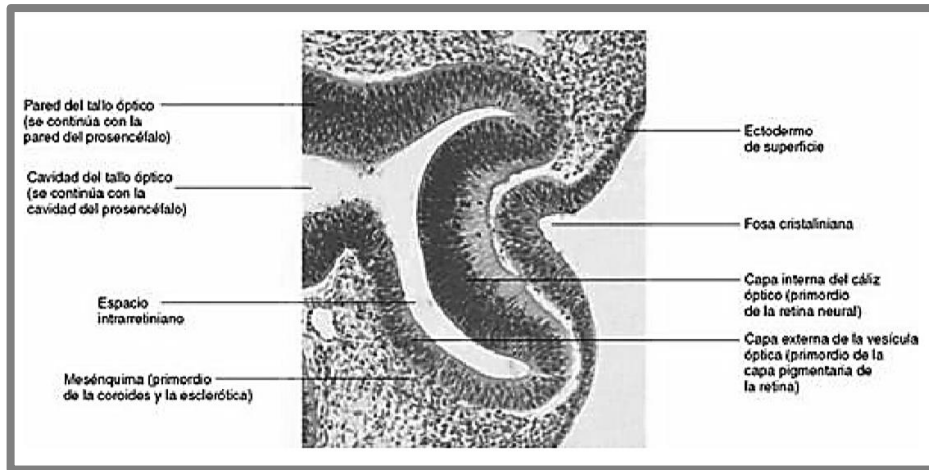
**Figura 18.** Representaciones esquemáticas de la superficie medial del hemisferio cerebral derecho en desarrollo; se ilustra el desarrollo del ventrículo lateral, la fisura coroidea y el cuerpo estriado. A= a las 13 semanas. B= a las 21 semanas. C= a las 32 semanas. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



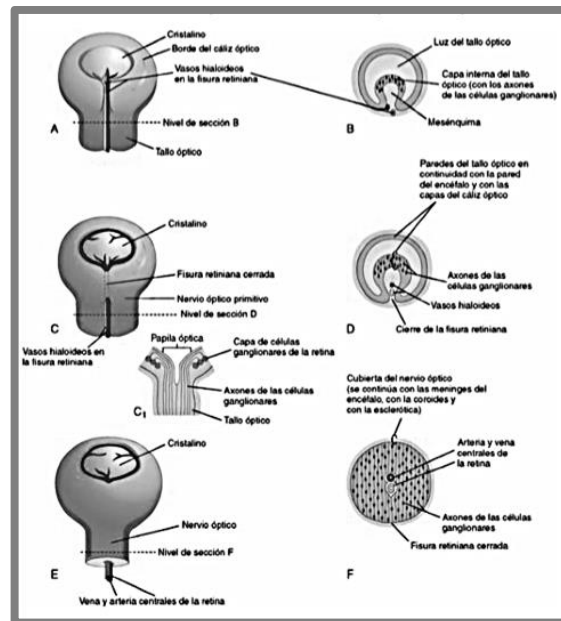
**Figura 19.** Esquemas correspondientes a las vistas laterales del hemisferio cerebral izquierdo, el diencefalo y el tronco encefálico, con demostración de las fases sucesivas en el desarrollo de los surcos y las circunvoluciones en la corteza cerebral. Se pueden observar el estrechamiento gradual del surco lateral y la ocultación de la ínsula, una zona de la corteza cerebral que no se puede observar en la vista lateral. La superficie de los hemisferios cerebrales crece rápidamente durante el período fetal, con formación de abundantes circunvoluciones que están separadas por numerosos surcos. **A**= a las 14 semanas. **B**= a las 26 semanas. **C**= A las 30 semanas. **D**= a las 38 semanas. **E**= imagen de resonancia magnética obtenida en una mujer embarazada y en la que se puede observar un feto maduro. La imagen muestra el encéfalo y la médula espinal. **Recuadro**= superficies lateral (imagen superior) y medial (imagen inferior) lisas del cerebro de un feto humano (14 semanas). (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



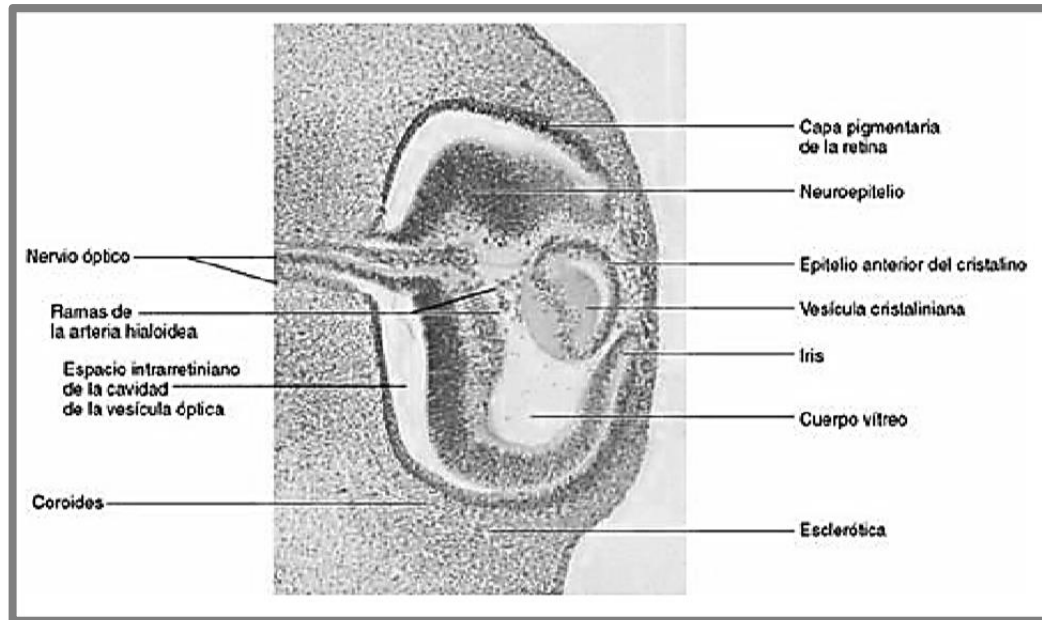
**Figura 20.** Ilustraciones correspondientes a las fases iniciales del desarrollo ocular. **A**= vista dorsal del extremo craneal de un embrión de 22 días en la que se muestran los surcos ópticos que representan la primera indicación del desarrollo ocular. **B**= sección transversal de un pliegue neural con demostración del surco óptico en su interior. **C**= representación esquemática del prosencéfalo de un embrión de 28 días donde se ilustran las cubiertas de mesénquima y del ectodermo de superficie. **D, F y H**= secciones esquemáticas del ojo en desarrollo, con ilustración de las fases sucesivas del desarrollo del cáliz óptico y de la vesícula cristaliniiana. **E**= vista lateral del encéfalo de un embrión de 32 días, con demostración del aspecto externo del cáliz óptico. **G**= sección transversal del tallo óptico en la que se representan la fisura retiniana y su contenido. Se puede observar que los bordes de la fisura retiniana crecen juntos formando el cáliz óptico y rodeando la arteria y la vena centrales de la retina en el tallo óptico y el cáliz ópticos. (Tomado de Embriología de Moore, 9ª. Edición, 2013).



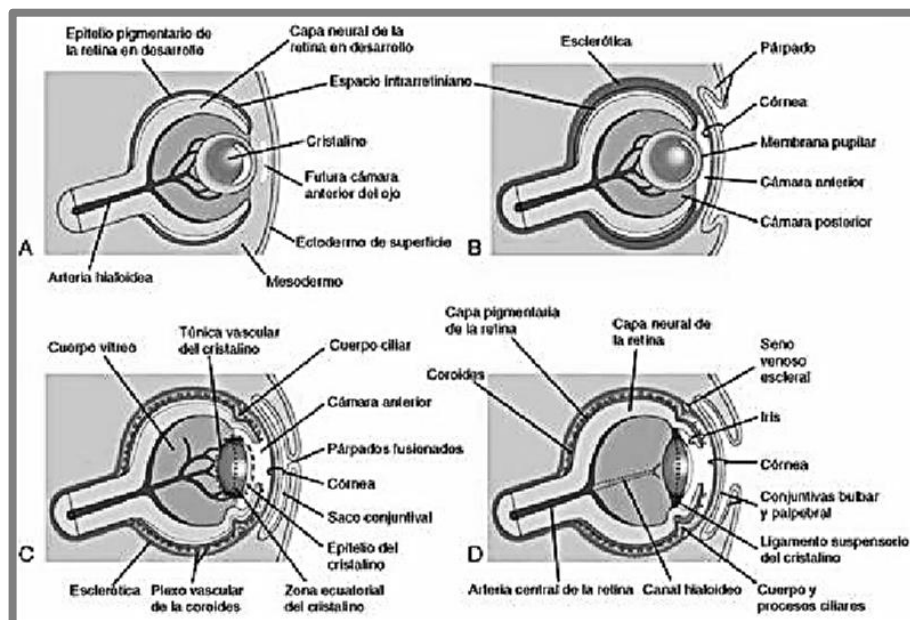
**Figura 21.** Microfotografía de una sección sagital del ojo de un embrión ( $\times 200$ ) de aproximadamente 32 días. Se puede observar el primordio del cristalino (placoda cristaliniiana invaginada), las paredes del cáliz óptico (primordio de la retina) y el tallo óptico (primordio del nervio óptico). (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



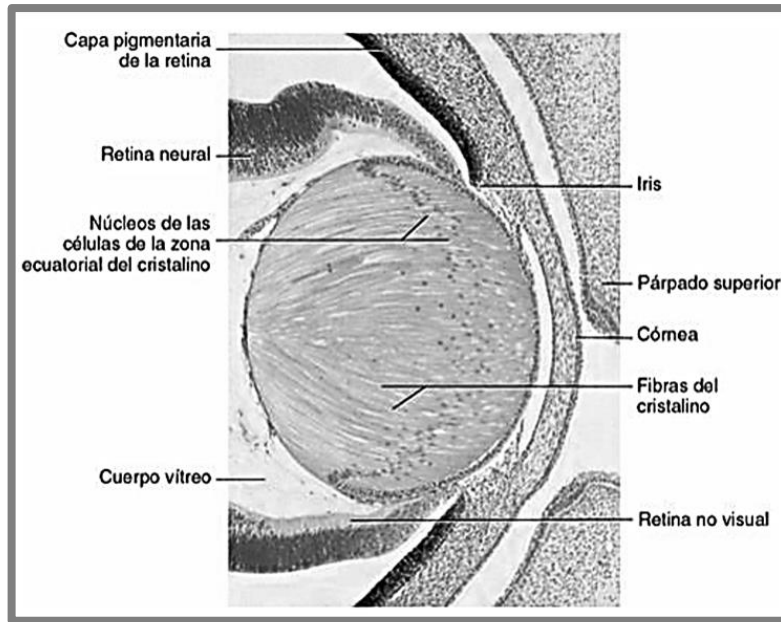
**Figura 22.** Ilustraciones del cierre de la fisura retiniana y de la formación del nervio óptico. **A, C y E**= vistas de la superficie inferior del cáliz óptico y del tallo óptico con demostración de las fases progresivas en el cierre de la fisura retiniana. **C1**= representación esquemática de una sección longitudinal de parte del cáliz óptico y del tallo óptico, con demostración de la papila óptica y de los axones de las células ganglionares de la retina que crecen en el tallo óptico hasta alcanzar el encéfalo. **B, D y F**= secciones transversales del tallo óptico con demostración de las fases sucesivas en el cierre de la fisura retiniana y de la formación del nervio óptico. Se puede observar que la luz del tallo óptico queda ocupada gradualmente a medida que se acumulan los axones de las células ganglionares en la capa interna del tallo óptico, en el proceso de formación del nervio óptico. (Tomado de Embriología de Moore, 9ª. Edición, 2013).



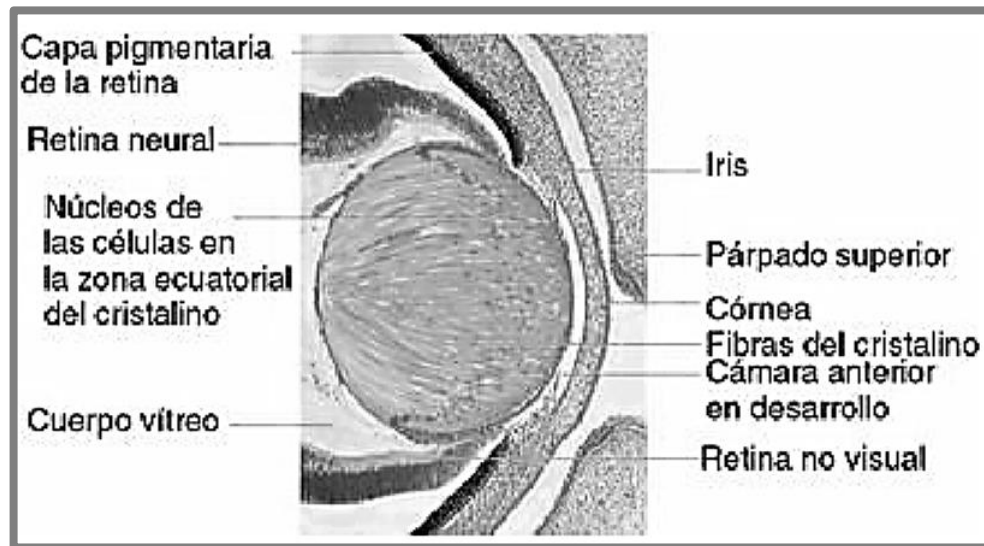
**Figura 23.** Microfotografía de una sección sagital del ojo de un embrión ( $\times 100$ ) de aproximadamente 44 días. Se puede observar que las fibras del cristalino se forman a partir de la pared posterior de la vesícula cristaliniiana. La pared anterior no muestra cambios apreciables y se convierte en el epitelio anterior del cristalino. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



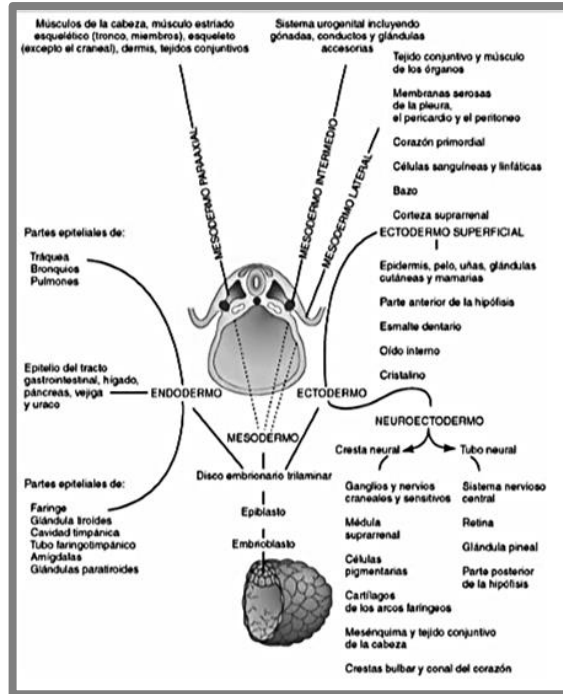
**Figura 24.** Esquemas correspondientes a secciones sagitales del ojo; se muestran las fases sucesivas en el desarrollo del cristalino, la retina, el iris y la córnea. **A=** a las 5 semanas. **B=** a las 6 semanas. **C=** A las 20 semanas. **D=** recién nacido. Se puede observar que la retina y el nervio óptico se forman a partir del cáliz óptico y del tallo óptico (ver Figura 20-C). (Tomad de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



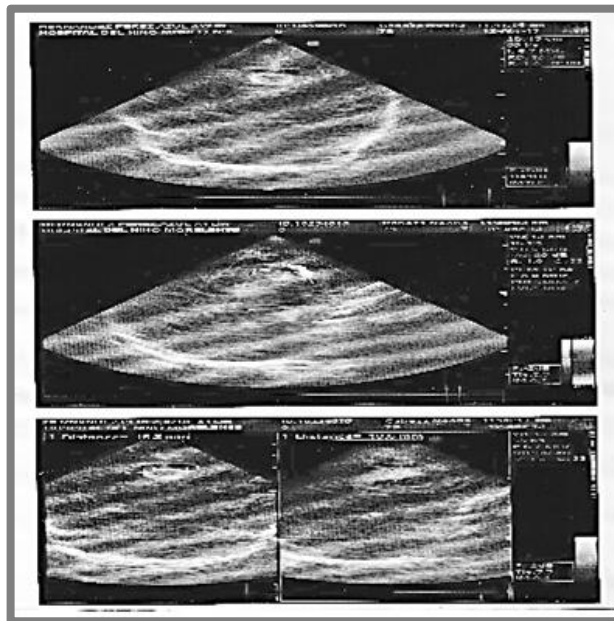
**Figura 25.** Sección sagital de parte del ojo en desarrollo de un embrión ( $\times 280$ ) de aproximadamente 56 días. Las fibras del cristalino han aumentado su longitud y han ocupado la cavidad de la vesícula cristaliniiana. Se puede observar que la capa interna del cáliz óptico ha incrementado su grosor hasta formar el primordio de la retina neural, y también que la capa externa del cáliz óptico muestra una pigmentación intensa que representa el primordio de la capa pigmentaria de la retina. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



**Figura 26.** Microfotografía de una parte del ojo en desarrollo de un embrión al final del período embrionario. Se puede observar que las fibras del cristalino han aumentado de longitud y han ocupado la cavidad de la vesícula cristaliniiana. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).

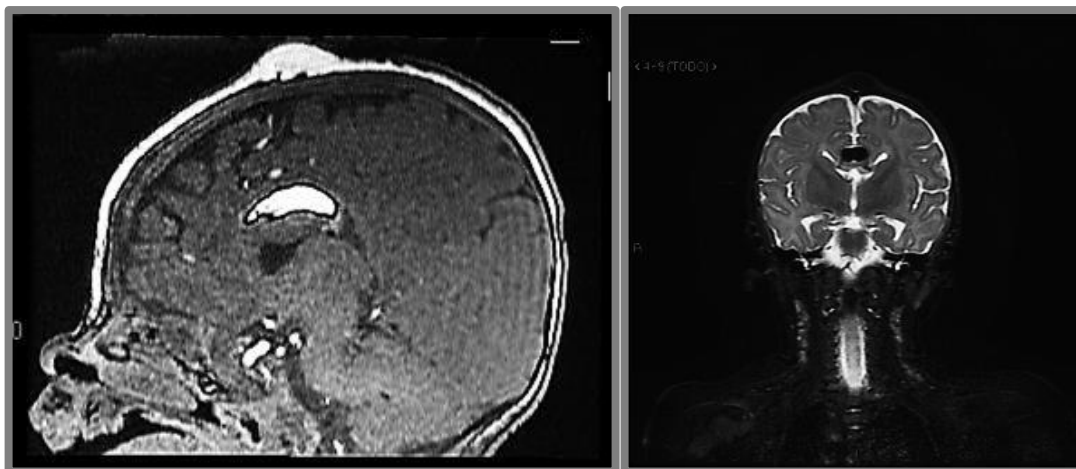


**Figura 27.** Representación esquemática de los derivados de las tres capas germinativas: ectodermo, endodermo y mesodermo. (Tomado de Embriología Clínica de Moore, 9ª. Edición, 2013).



**Figura 28.** Imágenes del ultrasonido transfontanelar que se le realizó a la paciente, donde se identifica una lesión ovoida hipocogénica sin comunicación con estructuras craneales; así como una imagen ecogénica a nivel de cuerpo caloso.

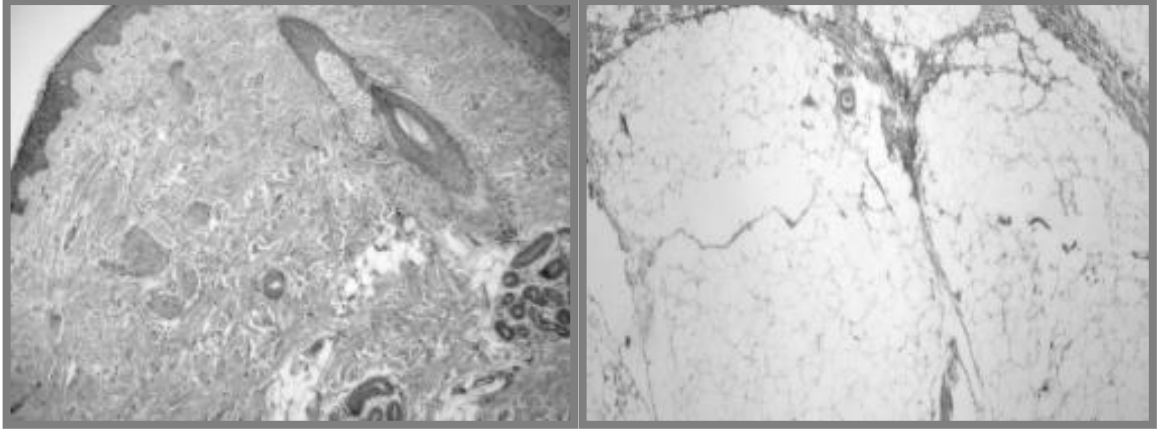




**Figura 29.** Imágenes de la resonancia magnética de cráneo, la primera de ellas evidencia la presencia de la tumoración a nivel de cuerpo caloso y de otra más en región frontotemporal; la segunda las características lipídicas de ambas tumoraciones.



**Figura 30.** Fotografía de la paciente al momento de la consulta inicial de Dermatología; nótese la tumoración alopécica que motiva el inicio del abordaje diagnóstico.



**Figura 31.** Imágenes correspondientes a los cortes histológicos de la biopsia cutánea de la lesión en la que se evidencian disminución de folículos pilosos, sin presencia de folículos inmaduros y con nidos de adipocitos maduros en la dermis.

**Tabla 1. Criterios Para Diagnóstico De Lipomatosis Encefalocraneocutánea.** <sup>(2)(4)(5)(9)</sup>

<b>OJOS</b>	
<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<b>CRITERIOS MENORES</b>
1. Coristoma, con sin anormalidades asociadas.	1. Alteraciones a nivel de la córnea u otro sitio de la cámara anterior. 2. Coloboma ocular o palpebral. 3. Calcificación del globo ocular.
<b>PIEL</b>	
<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<b>CRITERIOS MENORES</b>
1. Nevo Psilolípico comprobado. 2. Nevo Psilolípico probable + 1 criterio menor (del 2 al 5 en la lista). 3. Más de 2 criterios menores (del 2 al 5 en la lista).	1. Probable Nevo Psilolípico. 2. Alopecia en parches o rayada sin cicatrices y sin nevo graso. 3. Lipoma subcutáneo en la región frontotemporal 4. Aplasia o hipoplasia focal de la piel cabelluda 5. Pequeñas marcas nodulares en la piel de párpados o entre el canto externo del ojo y el trago de la oreja.
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	
<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<b>CRITERIOS MENORES</b>
1. Lipoma intracraneal. 2. Lipoma intraespinal. 3. Más de 2 criterios menores.	1. Anormalidad vascular intracraneal. 2. Quiste aracnoideo u otra anormalidad meníngea. 3. Atrofia total o parcial de un hemisferio cerebral. 4. Quiste o quistes porencefálicos. 5. Dilatación asimétrica ventricular o hidrocefalia. 6. Calcificación (no de ganglios basales).
<b>OTROS SITIOS</b>	
<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<b>CRITERIOS MENORES</b>
1. Tumor mandibular (osteoma, odontoma o fibroma osificante). 2. Múltiples quistes óseos. 3. Coartación aórtica.	No hay
<b>APLICACIÓN DE CRITERIOS PARA LLEGAR AL DIAGNÓSTICO</b>	
<b>CASO DEFINITIVO</b>	<b>CASO PROBABLE</b>
1. 3 sistemas involucrados, con criterios mayores positivos en 2 o más. 2. 3 sistemas involucrados + Probable o Comprobada presencia de Nevo Psilolípico + 1 o más criterios menores a nivel de Piel (del 2 al 5 de la lista). 3. 2 sistemas involucrados con criterios mayores, uno de los cuales debe ser Nevo Psilolípico probable o comprobado + 1 o más criterios menores a nivel de Piel (del 2 al 5 de la lista).	1. 2 sistemas involucrados con criterios mayores en ambos. 2. 2 sistemas involucrados con Nevo Psilolípico probable o comprobado.

Tomado de Muñoz, J.P. (2017).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bavle A, Shah R, Gross N, et al. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2018, 40 (7): 553-554.
2. Borgognoni L, Brandani P, Reali F, et al. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis: Congenital Alopecia Treatment in a Rare Neurocutaneous Syndrome. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2014, (March 2013): 449-451.
3. Choi E, Kim JS, Song KS, et al. Short Stature and Growth Hormone Deficiency in a Girl with Encephalocraniocutaneous Lipomatosis and Jaffe-Campanacci Syndrome: A Case Report. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016, 21: 240-244.
4. Moore K, Persaud T, Torchia M. *Embriología Clínica*. 9ª. Edición, 2013. Capítulos 17, al 19.
5. Sharifi M, Namdari, M. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis (Fishman Syndrome): A Rare Neurocutaneous Syndrome. *Journal of Current Ophthalmology*. 2016, 28 (3): 155-158.
6. Muñoz JP, Rayo JD, Reyes A, et al. Lipomatosis Encefalocraneocutánea: Reporte de Caso. *Gaceta Médica de México*. 2017, 153: 915-918.
7. Llamas M, Hernández A, Colmenero I, et al. Nevus Psiloliparus in a Child with Encephalocraniocutaneous Lipomatosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2011, 102 (4): 303-305.
8. Radic J, Prpic I, Antulov R, et al. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis Without Ocular Malformations. *Pediatric Neurology*. 2016, 1: 1-4.
9. Chiang C, Lin S, Wu H, et al. Clinical Manifestation and Neurosurgical Intervention of Encephalocraniocutaneous Lipomatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Child's Nervous System*. 2013, 201.
10. Valencia I, Carapeto F, Ventura P, et al. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis: Neurologic Manifestations. *Journal of Child Neurology*. 2003, 18 (10) : 725-729.
11. Pardo IA, Nicolas ME. A Filipino Male with Encephalocraniocutaneous Lipomatosis (Haberland's Syndrome). *Journal of Dermatological Case Reports*. 2013, 7 (2): 46-48.

12. Timms A, Bennett J, Tan T, et al. Mosaic Activating Mutations in FGFR1 Cause Encephalocraniocutaneous Lipomatosis. *The American Journal of Human Genetics*. 2016, 98: 579-587.
13. Kupsik M, Brandling Bennett H. An Infant with an Alopecic Plaque on the Scalp and Ocular Choristomas: Case Presentation. *Pediatric Dermatology Photoquiz*. 2013, 30(4): 491-492.
14. Banta J, Beasley K, Kobayashi T, Rohena L. Encephalocraniocutaneous Lipomatosis (Haberland Syndrome): A Mild Case with Bilateral Cutaneous and Ocular Involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016, 2(2): 150-152.