

## Síndrome Proteus. Presentación de caso

Proteus Syndrome. A case report

Elayne Esther Santana Hernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

Yanet Pérez Tejeda<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6438-5921>

Anavies Delsy Peña Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3453-9763>

<sup>1</sup>Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome *Proteus* es una enfermedad genética poco frecuente, con aparición aislada en todas las regiones. Se caracteriza por hipercrecimiento de una región del cuerpo, que puede incluir huesos y partes blandas, con preferencia manos y pies. Este puede acompañarse de *nevus* lineal pigmentado, linfangiomas y tumores hamartomatosos deformantes que cambian con el tiempo.

**Objetivo:** Describir las características representativas de un paciente con este síndrome muy raro, utilizando el método clínico.

**Presentación de caso:** Niña de cinco años con hipertrofia del hemicuerpo derecho, acompañado de *nevus* lineal pigmentado extenso, con tumores deformantes en diferentes regiones que incluyen manos y pies.

**Conclusiones:** Por su rareza resulta difícil definirlo clínicamente. Se considera necesario discutir estos casos por un equipo multidisciplinario para llegar al diagnóstico después de la delineación acertada del fenotipo a través del método clínico. La utilización de este instrumento es indispensable para lograr un oportuno diagnóstico clínico y un adecuado

asesoramiento genético, lo que permitirá orientar el seguimiento para elevar la calidad de vida de los enfermos.

**Palabras clave:** crecimiento segmentario hemicuerpo; hipercrecimiento manos y pies; hipercrecimiento segmentario miembro.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Proteus* syndrome, a rare genetic disease, with isolated appearance in all regions. It is characterized by an overgrowth of a region of the body, which can include bones and soft parts, with a preference for hands and feet. This may be accompanied by pigmented linear nevus, lymphangiomas, and deforming hamartomatous tumors that change over time.

**Objective:** Describe the representative characteristics of a patient with this very rare syndrome using the clinical method.

**Case presentation:** We present a 5-year-old girl with hypertrophy of the right hemibody, accompanied by extensive pigmented linear nevus, with deforming tumors in different regions including hands and feet.

**Conclusions:** Due to its rarity, it is difficult to define it clinically, considering it necessary to discuss these cases by a multidisciplinary team to reach the diagnosis after the correct delineation of the phenotype through the clinical method. The use of this instrument is essential to achieve a timely clinical diagnosis and adequate genetic counseling, allowing to guide the follow-up to improve the quality of life of patients.

**Keywords:** segmental growth of a hemibody; hypergrowth of hands and feet; segmental hypergrowth of a limb.

## Introducción

El Síndrome *Proteus* es una enfermedad extremadamente rara y su fenotipo polimórfico dificulta el diagnóstico clínico.

Fue descrito por *Cohen y Hayden* en 1979 y sólo se han documentado un poco más de 200 casos en todo el mundo.<sup>(1)</sup> Debido a que el fenotipo de estos pacientes es cambiante con la

edad, *Wiedeman* le dio el nombre “*Proteus*” en honor al dios griego, que según cuenta la leyenda cambiaba su forma para evitar su captura.<sup>(1,2,3)</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por crecimiento excesivo de una parte, un hemicuerpo o un miembro, con preferencia manos y pies. Por tanto, la presencia de hemihipertrofia, tumores subcutáneos y macrodactilia, hace pensar en esta afección.<sup>(4)</sup>

El crecimiento es asimétrico, de manera diferente en ambos lados, puede afectar huesos y partes blandas.

Los recién nacidos no tienen síntomas característicos, sin embargo, el crecimiento excesivo se comienza a notar entre las edades de 6 a 18 meses, aumentando la hipertrofia con la edad, donde el fenotipo cambia con el tiempo y con frecuencia se detiene en la pubertad.<sup>(5,6,7)</sup>

Los tumores subcutáneos pueden ser lipomas, linfangiomas y hamartomas, acompañados generalmente por *nevus* pigmentados lineales verrugosos o sebáceos.

Algunas personas con el síndrome *Proteus* tienen anomalías neurológicas, incluyendo discapacidad intelectual, convulsiones, y pérdida de la visión, así como características faciales distintivas.<sup>(8)</sup>

Se trata de un síndrome genético, que se produce por mutaciones aleatorias en un gen originando sobrecrecimiento en algunas células somáticas del feto en formación, lo que conduce a la expresividad tan variable en el fenotipo de un individuo afectado a otro.<sup>(8)</sup> Por lo raro y cambiante que resulta este síndrome con la edad, es necesario valorar estos casos en colectivo y delinear bien el fenotipo, lo que permite realizar un oportuno y adecuado seguimiento.

El objetivo de este artículo fue describir las peculiaridades típicas de un afectado con este síndrome muy raro, en él fue de gran utilidad el método clínico y el seguimiento por el equipo multidisciplinario.

## Presentación del caso

Se valora por colectivo de Ortopedia niña de 5 años, que desde los 2 años presenta asimetría de los miembros inferiores con deformidades en ambas piernas, siendo el hemicuerpo

derecho de mayor tamaño y volumen que el izquierdo, así como el hemitórax derecho de mayor tamaño con cifoescoliosis deformante (Fig. 1).



**Fig. 1** - Hemihipertrofia del hemicuerpo derecho.

La hemihipertrofia se acompaña de un *nevus* lineal pigmentado que se extiende desde el cuello en la región derecha hasta el miembro inferior del mismo lado, ocupando el brazo y espalda de ese hemicuerpo (Fig 2).



**Fig. 2** - *Nevus* lineal pigmentado que acompaña toda la región del hemicuerpo derecho con la hipertrofia.

En ambas manos se localizan tumores deformantes de los dedos con una piel gruesa tensa hiperqueratosa que dificulta la movilidad. Estos tumores hamartomatosos se localizan en varios dedos, acompañado de *nevus* pigmentado (Fig. 3).



**Fig. 3** - Tumores deformantes en ambas manos, con *nevus* pigmentado.

Se interconsulta el caso con el servicio de Genética Clínica y se discute en colectivo donde se realiza estudio dismorfológico minucioso y se realiza un diagnóstico clínico a través del método clínico lográndose una correcta delineación del fenotipo.

Se solicitó a los padres consentimiento informado para realizar exámenes y tomarle fotografías para comparar con otros casos similares, además para ser publicadas en revistas científicas, los cuales aceptaron firmando.

Se respetaron los principios éticos de la investigación según la *Declaración de Helsinki*.<sup>(9)</sup>

Se realizó revisión bibliográfica de la literatura actualizada relacionada con el tema en cuestión.

Se confeccionó la historia clínica, se comienza con valoración antropométrica para poder reconocer si la paciente tiene un síndrome de sobrecrecimiento, lo que se pudo constatar al obtener talla/edad y peso/edad para su sexo por encima del 97 percentil.

El examen por regiones revela el hemicuerpo derecho de mayor tamaño y volumen que el izquierdo, con asimetría evidente que le dificulta la marcha, así como deformidad torácica con cifoescoliosis por lo que se interconsulta con ortopedia que realiza diferentes estudios

imagenológicos que corroboran el crecimiento óseo del hemicuerpo mayor tamaño. También es valorada por fisioterapia para el seguimiento y corrección en lo posible de la asimetría para mejorar la deambulaci3n.

En la piel se observa un *nevus* lineal pigmentado extenso profundo y verrugoso en algunas regiones en el mismo hemicuerpo afectado, esto fue causa de interconsulta con dermatología que confirmo el diagnóstico dermatológico, esta lesi3n en la piel se acompa1a en ambas manos de tumoraciones deformantes.

Los antecedentes familiares no refieren ning3n otro afectado.

Se comunica con lenguaje adecuado, coeficiente de inteligencia normal e inserci3n escolar adecuada para su edad.

Cuando se comunica el diagnóstico a los padres se realiza en compa1a de la psic3loga que mantiene en consulta a la familia.

En este a1o tuvo un ingreso por hematuria macrosc3pica. Se le realiz3 por nefrología exámenes de laboratorio y radiol3gicos identificándose en estos 3ltimos una imagen sugestiva a un tumor renal que a3n est3 en estudio.

Todos los exámenes complementarios anteriores y las características fenotípicas permitieron proponer s3ndrome *Proteus* como posible diagnóstico, seg3n los criterios reflejados en la Tabla.

**Tabla -** Criterios para el diagnóstico clínico del síndrome *Proteus*, en relación con los hallazgos presentes en el paciente. El diagnóstico requiere la presencia de los tres criterios generales y algunos criterios específicos (la categoría A, dos características de la categoría B o tres características de la categoría C)

Criterios para el diagnóstico clínico del síndrome <i>Proteus</i>		Presentes en el paciente
Criterios generales		
	Distribución de las lesiones en mosaico ocurrencia esporádica curso progresivo	Sí
Criterios específicos		
A	1. <i>Nevus</i> del tejido conectivo	Sí
B	1. <i>Nevus</i> epidérmicos <sup>(6)</sup>	Sí
	2. Crecimiento desproporcionado (al menos uno)	Sí
	Miembros (brazos/piernas y/o brazos/pies/dedos)	Sí
	Hiperostosis del cráneo o del Conducto auditivo externo	-
	Vértebras (megaespondilodisplasia)	Sí
	Visceras (bazo/timo)	-
	3. Tumores específicos antes de la segunda década de vida: citadenomas bilaterales de ovario o adenoma monomorfo de parótida	Tumor renal
C	1. Tejido adiposo disregulado (uno o ambos) <sup>(6)</sup>	Sí
	Lipomas	Sí
	Lipohipoplasia regional	-
	2. Malformaciones vasculares (una o más)	Sí
	Malformaciones capilares	-
	Malformaciones venosas	Sí
	Malformaciones linfáticas	-
	3. Quistes pulmonares	-
	4. Fenotipo facial	
	dolicocefalia cara alargada hendiduras palpebrales hacia abajo puente nasal bajo asimetría facial por tumoración en alguna hemicara narinas anchas o antevertidas boca abierta en reposo	Sí Sí Sí Sí

Fuente: Tomado de Schnake C, Véjar L, Solar M, Ibáñez R, Lacassie Y. *Proteus* syndrome: contribution to its clinical delineation. Rev Chil Pediatr. 1986 Nov-Dec;57(6):585-94.<sup>(9)</sup>

## Discusión

Dentro de los síndromes con sobrecrecimiento se incluye el síndrome *Proteus*, enfermedad genética muy rara, con incidencia estimada de 1/65 600 000 millones nacidos vivos.<sup>(1,2,3)</sup>

Se identifica por el crecimiento excesivo de una región del cuerpo determinando una asimetría, provocada por la mutación activadora somática del gen *AKT1*, que se expresa en células que están en proliferación celular que son las afectadas, considerándose un mosaico.

Este trastorno celular es progresivo en el tiempo y el crecimiento excesivo involucra vasos.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico del síndrome *Proteus* se basa en criterios clínicos que incluyen tres características generales y una lista específica de síntomas (Tabla). La mutación en el gen *AKT1* se identifica en más del 90 % de las personas que cumplen los criterios diagnósticos.<sup>(4)</sup>

En 1999, se redactan una serie de criterios diagnósticos del síndrome *Proteus*, que incluyen tres criterios generales y un grupo de criterios específicos.(Tabla).<sup>(6,7,8)</sup>

### Características generales

Las características generales que deben estar presentes para considerar un diagnóstico clínico del síndrome *Proteus* son:

- Distribución en mosaico: solo algunas partes con sobrecrecimiento de forma asimétrica, mientras que otras áreas no se ven afectadas.
- Ocurrencia esporádica: en la familia no existen sujetos con características similares de este crecimiento excesivo.
- Curso progresivo: el crecimiento excesivo y polimórfico da un fenotipo cambiante con el tiempo y pueden aparecer nuevas áreas afectadas.<sup>(5,8)</sup>

Todas estas características presentes en el caso facilitaron la delineación del fenotipo y permitieron llegar al diagnóstico clínico.

## Criterios específicos

Se agrupan en tres categorías, A, B y C.

Un diagnóstico clínico de síndrome *Proteus* requiere que, además de las tres características generales, estén presentes una característica de la Categoría A, dos características de la Categoría B o tres características de la Categoría C.<sup>(9)</sup>

### Categoría A

La categoría A consiste en *nevus* del tejido conjuntivo cerebriforme, que es una lesión que se caracteriza por surcos profundos y circunvoluciones visibles en los hemisferios cerebrales.

### Categoría B

La categoría B incluye parches de piel causados por un crecimiento excesivo de células en la capa más externa de la piel (*nevus* epidérmico lineal); crecimiento excesivo asimétrico y desproporcionado (por lo menos uno de los siguientes): miembros; cráneo (que se muestra espesado, lo que se conoce como hiperostosis craneal); conducto auditivo externo (hiperostosis del conducto auditivo); vertebras; tumores específicos antes de tener 20 años de edad; cistoadenoma ovárico bilateral (un tipo de tumor benigno en el ovario); adenoma monomórfico parotídeo (un tumor benigno en la glándula salival).<sup>(9)</sup>

### Categoría C

La categoría C es la que relaciona el crecimiento o distribución anormal de la grasa como: tumores grasos (lipomas); lipodistrofia parcial; malformaciones vasculares que incluye uno de los siguientes malformación capilar venosa o linfática.<sup>(6)</sup>

En la Tabla se muestran todas las características fenotípicas que se pueden identificar en estos pacientes según las categorías mencionadas; en la paciente se identificaron varias de estas, en todas las categorías, lo cual condujo a su diagnóstico definitivo.

El diagnóstico diferencial es obligatorio con otros síndromes que muestran sobrecrecimiento como la neurofibromatosis tipo 1, que además de tumores deformantes también presenta

manchas de color café con leche. También deben considerarse otros trastornos como el síndrome *Klippel-Trenauna*; así como las enfermedades de *Mafucci*, de *Bannayan-Riley-Ruvalcaba* y de *Parkes-Webe* y otras enfermedades que presentan *nevus* epidérmicos extensos, lipomatosis simétrica y lipomatosis encefalocraneocutánea.<sup>(8,9)</sup>

El síndrome *Proteus* tiene el gen *AKT1* alterado solo en algunas de sus células, esta mezcla de células genera un mosaicismo. El gen *AKT1* produce una proteína que ayuda en la regulación del crecimiento, de la división o proliferación, así como la muerte de las células. En este trastorno, las alteraciones en el gen *AKT1* producen una proteína anormal; la variante patogénica (c.49G>A) (p.Glu17Lys) es la única variante identificada en individuos con síndrome *Proteus* confirmado clínicamente.

Se trata de un tipo de mutación activadora; es decir, se sintetiza una proteína anormalmente activa, que aumenta las tasas de crecimiento celular; en consecuencia, las células continúan dividiéndose sin que ocurra apoptosis. El aumento de la proliferación celular en algunos tejidos y órganos resulta la característica distintiva del síndrome; como el crecimiento anormal y el riesgo aumentado de desarrollar tumores.<sup>(10,11)</sup>

Por lo cambiante y polimórfico es muy difícil de identificar y puede confundirse con otros síndromes con sobrecrecimiento. Esto ha motivado a varios investigadores con el fin de agrupar criterios que permitan su identificación. Se pudiera pesar que existen casos que aún no se han diagnosticado existiendo un subregistro de estos enfermos; de ahí la importancia de estos criterios.

Este caso presentado exhibe todas las características clínicas típicas y las tres categorías necesarias que realizan el diagnóstico clínico.

En este caso se diseñó el seguimiento multidisciplinario. Al no presentar alteraciones de su coeficiente de inteligencia se orientó a la familia la importancia de continuar con la enseñanza que le corresponde y lo necesario del apoyo familiar, de grupo escolar y la comunidad para sentirse aceptada y que estas dismorfias y diferencias motoras no la aislen de su grupo social. Por estas alteraciones ortopédicas se encuentra en valoración de tratamiento quirúrgico de miembros inferiores que mejoren su calidad de vida.

## Conclusiones

Por su rareza resulta difícil definirlo clínicamente. Se considera necesario discutir estos casos por un equipo multidisciplinario para llegar al diagnóstico después de la delineación acertada del fenotipo a través del método clínico. La utilización de este instrumento es indispensable para lograr un oportuno diagnóstico clínico y un adecuado asesoramiento genético, lo que permite orientar el seguimiento para elevar la calidad de vida de los enfermos.

## Referencias bibliográficas

1. Sachdeva P, Minocha P, Jain R, Sitaraman S, Goyal M. Proteus Syndrome with Neurological Manifestations: A Rare Presentation. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12 [acceso: 4/09/2019];31(1):82-90(1):109-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437773/>
2. Ou M, Sun Z, Zhu P, Sun G, Dai Y. Proteus syndrome: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017 [acceso: 14/09/2019];6(3):381-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403503/>
3. Asilian A, Kamali AS, Riahi NT, Adibi N, Mokhtari F. Proteus Syndrome with Arteriovenous Malformation. *Adv Biomed Res.* 2017 [acceso: 4/09/2019];6:27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360000/>
4. Wu J, Wang Q, Cui P, Wu X, Yan Z. Recurrent cerebriform connective tissue nevus on the foot of a patient with Proteus syndrome. *Cutis.* 2016 [acceso: 24/10/2018]98(4):E16-9. Disponible en: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/115831/pediatrics/recurrent-cerebriform-connective-tissue-nevus-foot-patient>.
5. Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. *Dermatol Clin.* 2017 [acceso: 18/10/2018];35(1):51-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5130114/>
6. Muralidharan V, Vaishak UM, Anjali M, Jayaprakash A. A rare case report of Proteus syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2016 [acceso: 11/10/2018];64(1):155. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733863516300730?via%3Dihub>

7. Keppler-Noreuil KM, Baker EH, Sapp JC, Lindhurst MJ, Biesecker LG. Somatic AKT1 mutations cause meningiomas colocalizing with a characteristic pattern of cranial hyperostosis. *Am J Med Genet A*. 2016 [acceso: 4/09/2019];170(10):2605-10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37737>
8. Doucet ME, Bloomhardt HM, Moroz K, Lindhurst MJ, Biesecker LG. Lack of mutation-histopathology correlation in a patient with Proteus syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016; [acceso: 4/09/2019];170(6):1422-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37612>.
9. Schnake C, Véjar L, Solar M, Ibáñez R, Lacassie Y. Proteus syndrome: contribution to its clinical delineation. *Rev Chil Pediatr*. 1986 [acceso: 4/09/2019];57(6):585-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3313555/>
10. Parsa-Parsi R, Blackmer J, Ehni HJ, Janbu T, Kloiber O, Wiesing U. Reconsidering the Declaration of Helsinki. *Lancet*. 2013 [acceso: 10/11/2019];382(9900):1246-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673613620942?via%3Dihub>
11. Polubothu S, Al-Olabi L, Wilson L, Chong WK, Kinsler VA. Extending the spectrum of AKT1 mosaicism: not just the Proteus syndrome. *Br J Dermatol*. 2016 [acceso:11/11/2019];175(3):612-4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14478>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.