

Síndrome de Proteus: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Daniela Carvajal¹, Paula Muñoz², Daniela Krämer²

RESUMEN

El síndrome de Proteus corresponde a una entidad poco frecuente caracterizada por un sobrecrecimiento progresivo de piel, tejido óseo y adiposo, debido a una mutación somática activante del gen AKT1. Existen distintas manifestaciones cutáneas entre las que se incluyen nevo cerebriiforme de tejido conectivo plantar, nevo epidérmico, malformaciones vasculares y trastornos del tejido adiposo que pueden alertar al dermatólogo para poder diagnosticar esta condición, permitiendo un manejo precoz que impida el desarrollo de complicaciones y la muerte temprana. Presentamos el caso de una paciente de 9 años cuya historia clínica y examen físico reflejan los hallazgos clásicos del síndrome de Proteus, recalcando la importancia de un manejo multidisciplinario oportuno.

Palabras claves: Síndrome de Proteus; mutación somática; mosaicismo; sobrecrecimiento

SUMMARY

Proteus syndrome is a rare condition characterized by a progressive overgrowth of skin, bone tissue and adipose tissue, due to an activating somatic mutation of the AKT1 gene. Different cutaneous manifestations that include cerebriiform connective tissue nevi, epidermal nevus, vascular malformations and adipose tissue disorders can alert the dermatologist to diagnose this condition, allowing an early management that prevents the complications and early death. We present the case of a 9-year-old patient whose clinical history and physical examination reflect the classic findings of Proteus syndrome, highlighting the importance of a multidisciplinary management.

Key words: Proteus syndrome; somatic mutation; mosaicism; overgrowth.

El síndrome de Proteus (SP) es un trastorno genético infrecuente en mosaico caracterizado por un sobrecrecimiento asimétrico de una estructura corporal, siendo la piel y el tejido óseo los más afectados. Presenta una incidencia estimada menor a 1/1.000.000 nacidos vivos.¹ El SP es causado por una mutación somática activante del gen AKT1, implicando a la vía celular AKT1/ mTOR como una causa importante de esta enfermedad.²

Clásicamente se presenta con sobrecrecimiento esquelético asimétrico progresivo, nevo cerebriiforme de tejido conectivo (NCTC), nevo epidérmico lineal (NEL), malformaciones vasculares, disregulación del tejido

adiposo y anormalidades del sistema nervioso central (SNC).¹ Sin embargo, la mayoría de los pacientes no presenta el cuadro clínico completo, requiriendo una alta sospecha clínica para su diagnóstico.

REPORTE DE UN CASO

Paciente de 9 años sin antecedentes familiares relevantes, con historia de una malformación linfática en escápula derecha que fue operada a los dos meses de vida, sobrecrecimiento de extremidades desde el nacimiento y aparición precoz de NCTC plantar bilateral,

¹Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Dermatóloga, Servicio de Dermatología Hospital Doctor Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

Correspondencia: Daniela Carvajal. Correo electrónico: dscarvajal@gmail.com, Dirección: Santos Dumont #999, Independencia, Santiago, Chile. Código Postal: 8380456.

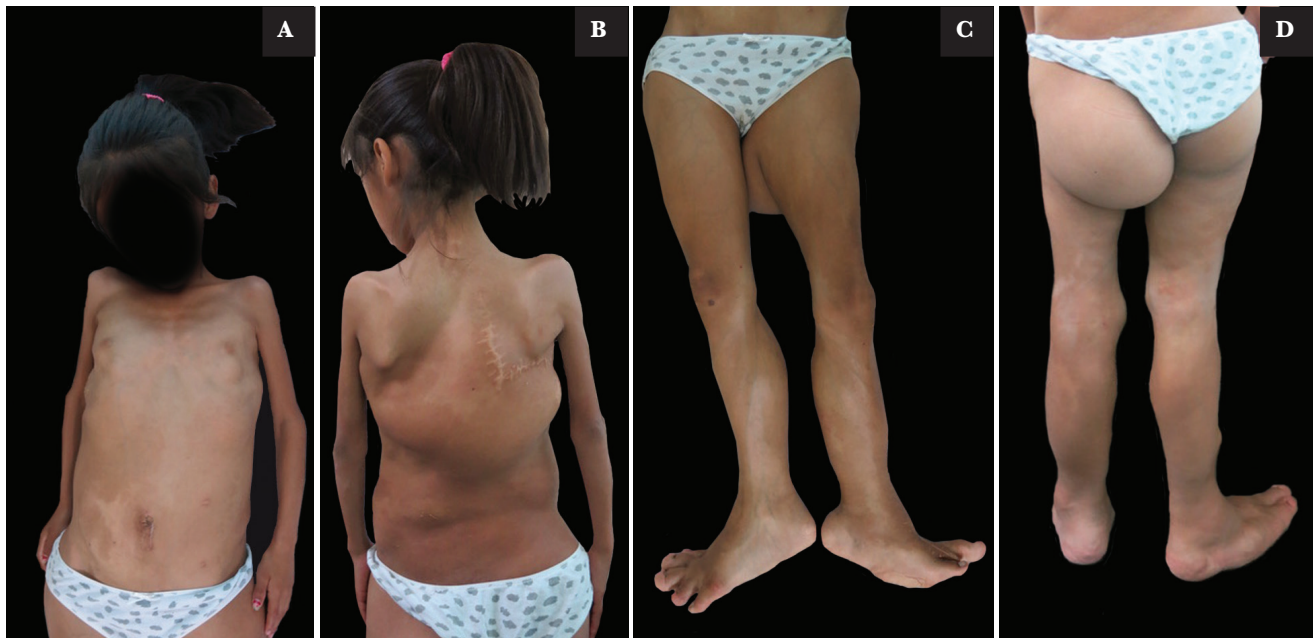


Figura 1

- A.** Dolicocefalia, asimetría de extremidades superiores y nevo acrómico en piel de pared abdominal.
- B.** Asimetría de escápulas y aumento de volumen en pared torácica posterior.
- C.** Asimetría de longitud en extremidades inferiores, sobrecrecimiento y macrodactilia en pies.
- D.** Asimetría de pelvis y glúteos.

con diagnóstico clínico de SP a los cuatro meses de vida. El sobrecrecimiento se hizo progresivo y asimétrico durante el resto de la infancia, con predominio en extremidades inferiores. A los siete años se realizó cirugía ortopédica del pie izquierdo para permitir la deambulación y, posteriormente, a los ocho años se realizó la extirpación de lipomas de la pared abdominal y de un cistoadenoma ovárico izquierdo. Además, presentaba agenesia parcial del cuerpo calloso asintomática y desnutrición calórico proteica severa. Al examen físico destacaba asimetría importante de tronco y extremidades, nevo acrómico en pared abdominal, aumento de volumen blando e indoloro en pared torácica posterior, dolicocefalia, macrodactilia de pies (Figura 1), NCTC en ambas plantas (Figura 2) y NEL (Figura 3).

La resonancia magnética de tórax y abdomen concluyó que el aumento de volumen en la pared torácica posterior correspondía a un sobrecrecimiento lipomatoso con importante componente linfático asociado, comprometiendo la región intra y extra torácica, con invasión de la musculatura y compresión del pulmón derecho. Se observó, además, imágenes compatibles con múltiples lipomas y malformaciones linfáticas y venosas distribuidas difusamente en pared abdominal



Figura 2

Síndrome de Proteus con nevo cerebriforme de tejido conectivo plantar bilateral.



Figura 3

Síndrome de Proteus con nevo epidérmico lineal cervical lateral.

y torácica. El estudio con radiografías mostró leve escoliosis dorsolumbar, hipoplasia irregular de los arcos costales bilaterales y asimetría en la longitud de húmero, fémur y tibia.

DISCUSIÓN

El SP puede comprometer múltiples tejidos, siendo el sobrecrecimiento esquelético y las lesiones cutáneas las manifestaciones más habituales. Generalmente comienza a manifestarse entre los seis y 18 meses de vida, con un crecimiento segmentario progresivo, que con el paso de los meses se manifiesta como una asimetría importante de extremidades y tronco, alcanzando la estabilización luego de la adolescencia.²

Otras alteraciones incluyen macrodactilia, macrocefalia, escoliosis, pectum excavatum, hiperostosis de cráneo y conducto auditivo externo, crecimiento anormal de vértebras e hipertrofia de partes blandas.^{1,3}

El NCTC es un hallazgo frecuente y se caracteriza por ser un tumor blando, localizado habitualmente en palmas y/o plantas, que presenta surcos profundos y circunvoluciones.² Su crecimiento se inicia durante la infancia y tiende a permanecer estable durante la adultez.⁴ La presencia del NCTC se considera un signo altamente específico de SP. Puede complicarse con dolor, dificultad en la deambulación o úlceras por presión.⁵

Las malformaciones vasculares más frecuentes son las capilares, seguidas de las venosas y linfáticas que son menos habituales.² Las malformaciones venosas se pueden manifestar como venas prominentes o dilataciones varicosas, mientras que las malformaciones linfáticas pueden desarrollarse en áreas con sobrecrecimiento lipomatoso, presentando dificultad en su diagnóstico y tratamiento.³

La disregulación del tejido adiposo se presenta como sobrecrecimiento o atrofia grasa.² Los lipomas pueden incrementarse en tamaño y número, requiriendo más de una intervención a lo largo de la vida.⁵ El sobrecrecimiento lipomatoso ocurre en las áreas mutadas que presentan una mayor activación de la vía AKT1/mTOR.² A su vez, las áreas con sobrecrecimiento secretarían factores hormonales que inhibirían la acumulación de tejido adiposo en áreas no mutadas, con la consecuente atrofia grasa.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de síndrome de Proteus

Síndrome	Características clínicas
CLOVES	Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, infiltrante, asimétrico y persistente (CLO: congenital lipomatous overgrowth), con predominio troncal, asociado con malformaciones vasculares (Vascular), nevos epidérmicos (Epidermal) y anomalías esqueléticas (Skeletal and Scoliosis).
Sobrecrecimiento fibroadiposo FAO	Sobrecrecimiento segmentario y progresivo de tejido fibroadiposo subcutáneo y visceral, a veces asociado con sobrecrecimiento esquelético y muscular.
Hemihiperplasia-lipomatosis múltiple	Asimetría y sobrecrecimiento con múltiples lipomas subcutáneos. La hemihiperplasia puede ser estática o levemente progresiva.
Megaloencefalia-malformación capilar	Se presenta con afectación del sistema nervioso central, sobrecrecimiento con asimetrías corporales (hemihiperplasia), malformación capilar reticulada generalizada y malformaciones distales de las extremidades (polidactilia y sindactilia).
Macrodactilia	Conocido también como macrodistrofia lipomatosa. Se caracteriza por el sobrecrecimiento fibroadiposo y óseo en el territorio innervado por un nervio determinado, presentando un incremento del diámetro y longitud del nervio. Pueden presentar además hemihiperplasia muscular.
Klippel-Trenaunay	Caracterizado por la presencia de malformación capilar segmentaria geográfica, venas anómalas y sobrecrecimiento progresivo, afectando habitualmente a la extremidad inferior de forma unilateral. El sobrecrecimiento compromete principalmente las partes blandas y el tejido adiposo, siendo menos frecuente el compromiso óseo. Los tejidos pueden estar levemente hipertróficos al nacer, sin embargo, a medida que el niño crece, se produce un aumento desproporcionado de estas estructuras.
Tumor hamartoma asociado a PTEN	Los pacientes presentan macrocefalia y desarrollo de tumores benignos y malignos (mama, tiroides, endometrio). Las manifestaciones cutáneas incluyen hamartomas mucocutáneos, que corresponden a tumores lipomatosos asociados a malformaciones arteriovenosas, las que típicamente son multifocales e intramusculares.

Otra característica es la presencia de NEL, a menudo pigmentado y verrucoso, que sigue las líneas de Blaschko, pudiendo presentarse en cualquier región corporal.³

A nivel neurológico se describe hemimegalencefalia, agenesia del cuerpo caloso, malformaciones arterio-venosas cerebrales, retraso mental, convulsiones y meningiomas.⁶ En lo oftalmológico presentan estrabismo, nistagmus, colobomas, cataratas y tumores epibulbares, siendo frecuentemente subdiagnosticadas por ser oligosintomáticas. A nivel pulmonar pueden presentar malformaciones venosas y enfermedad bulosa, desarrollando complicaciones como tromboembolismo pulmonar (TEP) o ruptura de las várices hacia el espacio pleural o bronquios.^{1,3}

Los pacientes pueden presentar una fascie característica con dolicocefalia, fisuras palpebrales oblicuas, ptosis, puente nasal bajo, narinas amplias y boca abierta en reposo.² Este fenotipo está presente en la minoría de los pacientes y se ha asociado a alteraciones cognitivas, convulsiones y malformaciones cerebrales.⁵

Tumores en otros tejidos pueden estar presentes, siendo la mayoría de ellos de carácter benigno. Las neoplasias más reportadas incluyen cistoadenoma ovárico, adenoma monomórfico de parótida, meningioma, adenocarcinoma papilar testicular y mesotelioma.³ Otros hallazgos incluyen el sobrecrecimiento de órganos, especialmente hígado, bazo, timo, intestino y pulmones.²

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras condiciones con sobrecrecimiento como el síndrome de tumor hamartoma PTEN, síndrome de CLOVES, sobrecrecimiento fibroadiposo, malformaciones vasculares, síndrome de hemihiperplasia-lipomatosis múltiple y síndrome de Klippel-Trenaunay, entre otros (Tabla 1).³

Para el diagnóstico de SP existen criterios diagnósticos generales y específicos (Tabla 2).² Sin embargo, pocos pacientes cumplen con todos los criterios establecidos. Un estudio publicado por Sapp y cols. mostró una edad promedio de diagnóstico a los 19 meses, pese a que muchas de las manifestaciones se presentan antes del año de vida, reflejando la baja sospecha diagnóstica en etapas iniciales.⁷ En pacientes que no cumplen con los criterios diagnósticos o con hallazgos clínicos ambiguos, se puede realizar el estudio de mutación del gen AKT1 en biopsias de piel afectada.⁴

Tabla 2

Criterios diagnósticos para síndrome de Proteus

Criterios Generales (diagnóstico incluye todos los enumerados)

- Distribución en mosaico de las lesiones
 - Ocurrencia esporádica
 - Curso progresivo
-

Criterios Específicos (1 en categoría A, 2 en categoría B, o 3 en categoría C)

Categoría A

- Nevo cerebriforme de tejido conectivo

Categoría B

- Nevo epidérmico lineal
- Asimetría, crecimiento desproporcionado de uno o más
 - Extremidades: brazos, piernas, manos, pies, dedos
 - Cráneo (hiperostosis)
 - Conducto auditivo externo (hiperostosis)
 - Vértebrae (megaspindilodisplasia)
 - Visceras: bazo o timo
- Tumores específicos antes de los 20 años de edad:
 - Cistoadenoma ovárico
 - Adenoma monomórfico de glándula parótida

Categoría C

- Disregulación del tejido adiposo
 - Lipomas
 - Pérdida de tejido adiposo
 - Malformaciones vasculares
 - Malformación capilar
 - Malformación venosa
 - Malformación linfática
 - Quistes pulmonares
 - Fenotipo facial (observado en pacientes con Síndrome de Proteus que presentan discapacidad intelectual y, en algunos casos, convulsiones cerebrales y/o malformación)
 - Dolicocefalia
 - Cara elongada
 - Fisura palpebral oblicua y/o ptosis
 - Puente nasal bajo
 - Narinas estrechas o amplias
 - Boca abierta en reposo
-

La asimetría de extremidades, escoliosis y macrodactilia son las principales comorbilidades, dificultando la deambulación y causando estigmatización social. La presencia de estrabismo, cataratas y convulsiones también afectan de forma importante la calidad de vida.¹

El pronóstico se basa en la ubicación y grado del sobrecrecimiento de los tejidos afectados, así como en la presencia de otras complicaciones importantes como bulas pulmonares y anomalías del SNC.² La principal causa de muerte prematura es el TEP y falla respiratoria aguda, con una mortalidad estimada del 25% antes de los 20 años de edad.⁷

El manejo del SP debe ser multidisciplinario por dermatólogo, genetista, traumatólogo, nutricionista, oftalmólogo, cirujano, neurólogo y salud mental.⁵ Existen nuevas terapias en investigación relacionadas con la vía PI3K/AKT/mTOR. El ARQ 092 es un fármaco oral que actúa como inhibidor alostérico selectivo del AKT que ha sido evaluado in vitro en células de pacientes con SP con mutaciones activantes del gen AKT1, observándose una disminución en la fosforilación del AKT e inhibición la cascada de señalización.⁸ Existe un reporte de caso de SP tratado con rapamicina oral que mostró una respuesta positiva, disminuyendo parcialmente las manifestaciones secundarias a los tumores y malformaciones.⁹ Actualmente, existen ensayos clínicos en curso con ARQ 092 en pacientes con SP, cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida y reducir la sintomatología, constituyendo una nueva opción terapéutica para este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

Una evaluación dermatológica exhaustiva es primordial para el reconocimiento precoz del SP. La presencia de un NCTC, NEL, malformaciones vasculares y disregulación del tejido adiposo deben hacer sospechar este síndrome, permitiendo una derivación temprana a otros especialistas para el manejo multidisciplinario de las complicaciones extracutáneas.

REFERENCIAS

1. Lal N, Bandyopadhyay D, Sarkar A. Unilateral hypertrophic skin lesions, hemimegalencephaly, and meningioma: The many faces of Proteus syndrome. *Indian Dermatol Online J* 2015;6 (5): 348-51
2. Rocha R, Estrella M, Amaral D, Barbosa A, Abreu M. Proteus syndrome. *Anais brasileiros de dermatologia* 2017;92 (5): 717-20
3. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [Updated 2018 Jan 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99495>
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;98 (4): E16-e9
5. Rodenbeck D, Greyling L, Anderson J, Davis L. Early Recognition of Proteus Syndrome. *Pediatric dermatology* 2016;33 (5): e306-10
6. Sachdeva P, Minocha P, Jain R, Sitaraman S, Goyal M. Proteus Syndrome with Neurological Manifestations: A Rare Presentation. *Journal of pediatric neurosciences* 2017;12 (1): 109-11
7. Sapp JC, Hu L, Zhao J, Gruber A, Schwartz B, Ferrari D et al. Quantifying survival in patients with Proteus syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2017;19 (12): 1376-9
8. Lindhurst M, Yourick M, Yu Y, Savage R, Ferrari D, Biesecker L. Repression of AKT signaling by ARQ 092 in cells and tissues from patients with Proteus syndrome. *Sci Rep* 2015;11 (5): 17162
9. Marsh D, Trahair T, Martin J, Chee W, Walker J, Kirk EP et al. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. *Nat Clin Prac Oncol* 2008;5 (6): 357-361