

Síndrome de Proteus. Reporte de caso

Proteus Syndrome. A case report

Morales, M. (1); Reyes, A. (1), González-Flores E. (2)

1) Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala, Guatemala

2) Genómica internacional, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Correspondencia: ergonzalezflores@centrogenomica.com

Resumen

El síndrome de proteus (PS) ocurre en uno de cada millón de recién nacidos vivos. Han sido publicados aproximadamente 120 casos en la literatura médica. Tiene características como el crecimiento excesivo, progresivo y segmentario, a partir de diversos tejidos de todas las capas germinales. Afecta con mayor frecuencia el tejido óseo, piel, sistema nervioso central y adiposo. Inicia entre los 6 a 18 meses de vida.

Palabras clave: Síndrome de proteus, crecimiento excesivo, hemihipertrofia.

Abstract

Proteus syndrome (PS) occurs in one out of every million live newborns. Approximately 120 cases have been published in the medical literature. It has characteristics such as excessive, progressive, segmental growth from different tissues of all germ layers. It most commonly affects bone, skin, central nervous system and adipose tissue. It starts between 6 to 18 months of life.

Key words: Proteus syndrome, overgrowth, hemihyperthrophy.

Introducción

El síndrome de Proteus (PS) fue descrito en 1979. (1,4) Esta condición clínica inicia entre los 6 a 18 meses de vida, tiene como característica principal el crecimiento excesivo, progresivo, y segmentario a partir de tejidos de todas las capas germinales. Afecta con mayor frecuencia el tejido óseo, piel, sistema nervioso central y tejido adiposo.

Puede provocar una lesión densa, elevada y muy acanalada de tejido conectivo conocida como nevus cerebriformes, considerada patognomónica del síndrome. Además ha sido asociado a diversos

tumores, complicaciones pulmonares y una alta susceptibilidad a formar trombos. (1,3,4,7,9) . El síndrome de Proteus está asociado a una mutación somática activadora en el gen serina/treonina quinasa **1 AKT1** (OMIM 164730) en condición de mosaico, porque en condición universal es letal. Esta mutación en **AKT1** activa la cascada de señalización **PI3K-AKT**. (2,5) Esta cascada de señalización participa de la transducción de señal en los factores que promueven el crecimiento asociado a tirosina quinasa receptora y la inhibición de la apoptosis. (4) El diagnóstico se basa en criterios clínicos que incluyen "Categorías A, B y C".

Los criterios generales (distribución en mosaico de las lesiones, ocurrencia esporádica, curso progresivo) deben cumplir con un criterio específico de la categoría A (Nevus del tejido conjuntivo cerebriforme –CCTN-), o con 2 criterios de la categoría B (sobrecrecimiento desproporcionado asimétrico, nevus epidérmico lineal, tumores específicos antes de la 2ª década), o con 3 criterios de la categoría C (malformaciones vasculares, tejido adiposo mal regulado, fenotipo facial peculiar).

Las lesiones dermatológicas cerebriformes rara vez ocurren durante la infancia, típicamente se desarrollan durante la niñez y a través de la adolescencia, deteniéndose en la adultez. Por otro lado el nevus epidérmico lineal, y las malformaciones vasculares aparecen frecuentemente en los primeros meses de vida y permanecen estables a través del tiempo. Durante la infancia es común que el crecimiento excesivo sea dominado por tejido adiposo. Cuando están presentes estas características es posible identificar la mutación en **AKT1** en más del 90% de los pacientes. Si no ocurren estos hallazgos clínicos, es posible que concuerde con un síndrome tipo Proteus y una prueba genética es necesaria en términos confirmatorios. (3,4,6,8)

Reporte del Caso

Paciente masculino de 2 dos años de edad. Madre refiere que a partir del primer año de vida, niño inicia con crecimiento asimétrico del pie derecho, que afecta en principio el dedo pulgar y luego al resto de los dedos. Además, el cuadro clínico es excesivo, progresivo y deformante, por lo que acude a consulta médica. Al examen físico, pie derecho con franca asimetría que aumenta el diámetro anteroposterior y desplaza todos los dedos, estos aumentan su diámetro con respecto a los del pie contralateral. Sin signos de edema, rubor o calor. El llenado capilar es menor a 2 segundos y bilateral, pulsos pedios presentes. Angiotomografía sin malformaciones vasculares.

Discusión

Paciente sin antecedentes perinatales, ni familiares de casos similares en ninguna de las líneas parentales, con crecimiento excesivo, progresivo y deformante que ocurre solamente en pie derecho. Estas tres condiciones concuerdan con las tres características generales necesarias para el diagnóstico del Síndrome de Proteus, que son, distribución en mosaico, ocurrencia esporádica y curso progresivo. No hay hallazgos radiológicos de malformaciones vasculares y es posible observar que el crecimiento excesivo no es debido a edema, sino que aparentemente a tejido blando. Aunque aún no hay evidencia de todas las características específicas en las categorías A, B o C. En el cuadro clínico hay que valorar que la literatura describe que estos hallazgos tienen su inicio en la niñez y adolescencia (3,4,6,8), por lo que pensamos que no están presentes debido a la edad del paciente.



Fotografía de miembros inferiores. Pie derecho con franca asimetría

Bibliografía / Bibliography

1. Biesecker L. *The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management.* *Eur J Hum Genet.* 2006;14(11):1151–7.
2. Lindhurst, M. J., Sapp, J. C., Teer, J. K., Johnston, J. J., Finn, E. M., Peters, K., Biesecker, L. G. (2011). *A Mosaic Activating Mutation in AKT1 Associated with the Proteus Syndrome.* *The New England Journal of Medicine*, 365(7), 611–619. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1104017>
3. MARSH D. *Síndrome de Proteus [Internet].* Julio. 2013 [cited 2017 Nov 20]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=744
4. Biesecker LG, Sapp JC. *Proteus Syndrome.* 2012 Aug 9. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99495/>
5. Kniffin, Cassandra L.; McKusick VA. *ELATTOPROTEUS SYNDROME, INCLUDED [Internet].* Junio 26. 2014 [cited 2017 Nov 20]. Available from: <http://omim.org/entry/176920>
6. (GARD) EC de I sobre EG y R. *Síndrome de Proteus [Internet].* Febrero 3. 2017 [cited 2017 Nov 20]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13236/sindrome-de-proteus>
7. *Proteus syndrome. Genetics Home Reference (GHR).* June 2012; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/proteus-syndrome>. Accessed 20/11/2017.
8. *Diagnostic criteria & facts. Proteus Syndrome Foundation.* 2016; <http://www.proteus-syndrome.org/proteus-syndrome/faqs/>.
9. Barry M. *Proteus syndrome. Medscape Reference.* February, 2016; <http://emedicine.medscape.com/article/948174>.
10. *Microbiología IV de. Proteus, Síndrome (Proteus Syndrome)-Gen AKT1 [Internet].* 2016 [cited 2017 Nov 20]. Available from: <http://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanosenfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1890-proteus-sindrome-proteussyndrome-gen-i-akt1>
11. Campbell IM, et al. *Parental Somatic Mosaicism Is Underrecognized and Influences Recurrence Risk of Genomic Disorders.* *Am J Hum Genet.* 2014 Jul 29. pii: S0002-9297(14)00312-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.07.003.
12. *Genética Médica News. El mosaicismo somático contribuye al riesgo de enfermedades en la descendencia [Internet].* 21 de Agosto. 2014 [cited 2017 Nov 24]. Available from: <https://revistageneticamedica.com/2014/08/21/mosaicismos-omatico-descendencia/>
13. Cohen MM. *Proteus syndrome: An update.* *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2005;137 C(1):38–52.
14. Biesecker LG, Peters KF, Darling TN, Choyke P, Hill S, Schimke N, Cunningham M, Meltzer P, Cohen MM Jr. 1998. *Clinical differentiation between Proteus syndrome and hemihyperplasia: Description of a distinct form of hemihyperplasia.* *Am J Med Genet* 79:311–318
15. Biesecker LG. 2001. *The multifaceted challenges of Proteus syndrome.* *JAMA* 285:2240–2243.