

Dos casos de síndrome de Proteus

R. Velázquez Fragua e I. Pascual-Castroviejo

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

El síndrome de Proteus es un trastorno complejo, que consiste en malformaciones del mesodermo, del esqueleto y crecimientos hamartomatosos. Se caracteriza por presentarse de forma muy variable y con distribución de las lesiones en mosaico. Los 2 casos ilustran el amplio polimorfismo del síndrome de Proteus. El segundo caso, además, presentó una fractura de pubis, la cual no se ha encontrado descrita previamente en la literatura médica sobre el síndrome de Proteus.

Palabras clave:

Síndrome de Proteus. Hemihipertrofia. Retraso mental. Fractura ósea.

PROTEUS SYNDROME: REPORT OF TWO CASES

Proteus syndrome is a complex disorder, consisting of mesodermal and skeletal malformations as well as hamartomatous overgrowth. It is characterized by highly variable presentation and mosaic-pattern lesions. The two cases described herein illustrate the wide polymorphism of this syndrome. The second case also had a pubic fracture, which we have not previously seen reported in the medical literature on Proteus syndrome.

Key words:

Proteus syndrome. Hemihypertrophy. Mental retardation. Bone fracture.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Proteus hace referencia a un legendario héroe griego, transformado por los dioses en un demonio inmortal del mar. Fue descrito por Homero en *La Odisea*. Podía cambiar de forma a voluntad. Así, mientras se peleaba con Menelao y sus compañeros, se transformó en un león, un dragón, un árbol e incluso en agua¹. El término fue acuñado científicamente por primera vez en 1983 por Wiedemann et al² para describir 4 niños con malformaciones hamartomatosas congénitas. Presentaban

gigantismo parcial de las manos y pies, nevos pigmentados, hemihipertrofia, tumores hamartomatosos subcutáneos, macrocefalia y anomalías craneales. El desarrollo mental era normal, excepto uno con lesión cerebral traumática. El trastorno es congénito, pero el diagnóstico suele ser tardío y se hace a la vista del hipercrecimiento de cualquier parte del cuerpo que se va desarrollando hasta cesar generalmente después de la pubertad³. En 1999, Biesecker et al⁴ redactaron una serie de criterios diagnósticos del síndrome de Proteus (tabla 1). A lo largo de los años ha ido aumentando el número de casos descritos en la literatura médica, en función de los hallazgos clínicos y radiológicos⁴⁻⁷, sin que ello haya tenido una apreciable repercusión en la aportación española de la que sólo se conoce un caso⁸. En este trabajo se describen 2 pacientes con síndrome de Proteus, estudiados desde hace más de 20 años en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Paciente que consultó a los 3 años de edad por rasgos dismórficos y retraso psicomotor. No había antecedentes familiares de interés neurológico. Nació de embarazo normal y parto postérmino y prolongado. Macrocefalia desde el nacimiento (no habían objetivado talla ni perímetro cefálico ni peso al nacer, aunque recuerdan que por su tamaño debía superar los 3.500 g). Aumento muy marcado del perímetro cefálico hasta los 6 meses. Sostén cefálico a los 6 meses, se sentó a los 15 meses y marchó sin ayuda a los 27 meses. Pronunció monosílabos a los 9 meses, con escasa progresión posterior. Exploración física: perímetro cefálico, 56 cm (P₉₈), aspecto toscó, con macrocefalia, frente prominente y ancha, hipertrofia de hemicara izquierda. Desviación de la cabeza hacia atrás y de la comisura bucal hacia la derecha

Correspondencia: Dr. I. Pascual-Castroviejo.

Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: pascas@inves.es

Recibido en agosto de 2002.

Aceptado para su publicación en enero de 2003.

TABLA 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de Proteus

Categoría signos	Manifestaciones	Frecuencia relativa
A	1. Nevos de tejido conjuntivo	Común
B	1. Nevos epidérmicos	Común
	2. Crecimiento desproporcionado (uno o más)	Común
	Extremidades	
	Brazos/piernas	Común
	Manos/pies/dedos	Común
	Cráneo	
	Hiperostosis	Común
	Meato auditivo externo	
	Hiperostosis	Raro
	Vértebrae	
	Megaespondilodisplasia	Común
	Vísceras	
	Bazo/timo	Raro
C	3. Tumores específicos antes del fin segunda década (uno cualquiera)	
	Cistoadenomas ováricos bilaterales	Raro
	Adenoma parotídeo monomórfico	Raro
	1. Disregulación del tejido adiposo (uno cualquiera)	
	Lipomas	Común
Ausencia regional de grasa	Común	
2. Malformaciones vasculares (una cualquiera)	Malformaciones capilares	Común
	Malformaciones venosas	Común
	Malformaciones linfáticas	Común
	3. Fenotipo facial	Raro
	Dolicocefalia	
Cara alargada		
Inclinación hacia debajo de los párpados y/o ptosis		
Puente nasal hundido		
Narinas antevertidas o anchas		
Boca abierta en reposo		

Para el diagnóstico es necesario:

Criterios generales obligatorios (distribución en mosaico, curso progresivo, aparición esporádica) + *criterios específicos en tres categorías* (el de la categoría A o dos de la categoría B o tres de la categoría C).

(fig. 1). Pares craneales normales. Manchas angiomasos con otras manchas hipopigmentadas en su interior en la espalda, más acusadamente en el lado izquierdo (fig. 2) y una mancha de color café con leche, en región lateral derecha del cuello. El brazo izquierdo era 1,5 cm más corto que el derecho, y el miembro inferior izquierdo 1,5 cm más corto y también más delgado que el derecho. Los reflejos osteotendinosos eran vivos de forma generalizada. La marcha era dificultosa y ligeramente hemiparética izquierda. El examen de fondo de ojo fue normal. Analíticas sanguínea (completa) y de líquido cefalorraquídeo (LCR) normales.

Las radiografías de cráneo mostraban gran macrocefalia con discreta asimetría, sin calcificaciones patológicas. El electroencefalograma (EEG) presentaba irritabilidad corti-



Figura 1. Caso 1 a los 3 años mostrando las diversas anomalías descritas en el texto.



Figura 2. Caso 1 a los 6 años. Se observa mancha angiomasosa en la espalda, especialmente en lado izquierdo, salteada de varias manchas hipocrómicas en su interior.

cal generalizada. La neumoencefalografía mostraba un quiste no comunicante del *septum pellucidum*. En el seguimiento del paciente se fue apreciando una marcada y progresiva hemihipertrofia del lado izquierdo de la cara y cabeza, y del lado derecho del cuerpo. El test de Terman, practicado a los 5 años, mostraba un cociente intelectual (CI) de 27. A partir de los 10 años le fue apareciendo vello en el lado izquierdo de la cara y se fueron acentuando las alteraciones cutáneas. Un estudio por tomografía computarizada (TC) practicado a los 13 años, confirmó la presencia de quiste del *septum pellucidum* sin añadir nuevos hallazgos a los mostrados por la neumoencefalografía 10 años antes. A esta edad se apreciaba ligera escoliosis de convexidad izquierda en región lumbar baja. El EEG mostraba irritación cortical difusa de predominio bifrontal y especialmente en hemisferio izquierdo. El CI (test de Terman) era de 28. Fue seguido en consulta hasta los 22 años (fig. 3), persistiendo la macrocefalia y la hemihipertrofia craneofacial izquierda y hemicorporal derecha. Genitales en el rango de un buen



Figura 3. Caso 1 a los 22 años. Se observa aspecto de retraso psíquico grave, hipertrofia de miembros inferiores e hipotrofia de los superiores, hipertrofia de genitales, hemihipertrofia facial izquierda y aumento del ángulo de sustentación.

desarrollo. Mala estática y marcha muy torpe, que precisó abrir mucho el ángulo de sustentación. A esta edad, el EEG era similar a los previos, sin que el paciente hubiera presentado ninguna crisis, no pudiendo evaluarse su nivel intelectual por no contar con escalas adecuadas a la edad adulta, pero su rango parecía similar a los resultados obtenidos en los anteriores estudios.

Caso 2

Paciente de 14 años, visto en consulta por síndrome malformativo y retraso mental. Tenía un sobrino con retraso psicomotor de causa desconocida. Había nacido de embarazo con hiperemesis durante los primeros 4 meses. El parto fue a término, lento y con anoxia por vueltas de cordón alrededor del cuello (no se midió el peso ni el perímetro cefálico ni la talla). Al nacer presentaba deformidad del pie derecho. Sostuvo la cabeza erecta a los 4 meses, se mantuvo sentado a los 6 meses, realizó la deambulación a los 22 meses, y pronunció los primeros monosílabos a los 8 meses sin progresión posterior. Exploración física: perímetro cefálico de 54 cm (P₂₅₋₅₀). Aspecto general deforme (fig. 4) con gran asimetría craneo-



Figura 4. Caso 2. Aspecto general del paciente con las prominencias frontal y de rodilla izquierda, la inclinación del tronco hacia la derecha, la mayor longitud de todas las partes del miembro inferior izquierdo y el hipodesarrollo genital.

facial, y grandes proliferaciones óseas sobre región parietal y frontal izquierdas, haciendo prominencia sobre la raíz nasal. Existía paresia del VI nervio craneal con hipoplasia del maxilar y prognatismo mandibular izquierdo, paladar ojival con anomalías de implantación dentaria, orejas de implantación baja y despegadas, manchas hiperpigmentadas e hiperqueratósicas y de gran tamaño distribuidas por región cervical, axilar y flanco izquierdos, presentando otras más pequeñas diseminadas por el resto del cuerpo. Cifoescoliosis cervicodorsal de convexidad derecha, escoliosis lumbar de convexidad izquierda, prominencia ósea a nivel de la región sacra, tórax estrecho de gran longitud, sin apenas relieves de masas musculares, asimetría de los brazos, siendo 3 cm más largo el derecho, relieve óseo en la articulación del codo derecho a nivel del radio, ausencia de vello pubiano, con genitales pequeños en relación a su edad, miembro inferior izquierdo de mucha más longitud que el derecho, con anquilosis en la rodilla, curvatura tibial externa y abultamientos óseos, presentado una gran tumoración mamelonada a nivel del quinto dedo y otras dos menores a nivel de ambos bordes laterales del pie izquierdo. Los reflejos osteotendinosos eran vivos de forma generalizada, el tono muscular estaba disminuido y la marcha era con cojera. Los estudios complementarios mostraban normalidad en las determinaciones analíticas sanguíneas completas y en el cariotipo (realizado en 1970). El estudio radiológico mostraba asimetría craneal con exostosis izquierda, escoliosis intensa, con malformaciones vertebrales múltiples, costillas con bifurcaciones y ensanchamientos, fractura del pubis derecho (fig. 5) con asimetría de la pelvis y lateralización de la cabeza del fémur izquierdo con exostosis de cuello femoral. En pie izquierdo se observaba hipertrofia y acentuada exostosis, sin que se apreciaran alteraciones en las radiografías de las manos. El EEG era normal. El examen ocular mostraba estrabismo convergente del ojo izquierdo, que presentaba un defecto de 9 dioptrías, siendo normal el fondo de ojo en ambos lados. No volvió a revisiones.

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de síndrome de Proteus, incluidos los nuestros, son esporádicos. En algunos casos se ha atribuido la presencia del cuadro a un mosaicismo³. El gen y *locus* donde se encuentra el origen del síndrome de Proteus no se conocen con exactitud. Se ha visto, en un paciente, la presencia de mutación en un gen a nivel de la región 1q11-q25⁹. Este gen podría afectar al receptor de algún factor de crecimiento tisular. En algún trabajo se ha especulado con la posible mutación de un gen supresor de tumores (PTEN), situado en 10q23-3⁶, que codifica una fosfatasa relacionada con el control de apoptosis y la progresión en el ciclo celular¹⁰. A este gen se le relaciona con otros trastornos hamartomatosos, como el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalca-

ba y síndrome de Cowden⁶. Sin embargo, hay autores que no han podido encontrar ninguna implicación del PTEN con el síndrome de Proteus clásico^{7,10} y considerando incluso que el paciente descrito por Zhou et al⁶ como síndrome de Proteus no reunía los criterios diagnósticos para etiquetarlo como tal¹⁰. En algunos casos se ha descrito una herencia autosómica dominante con expresividad variable. Así podría ocurrir con un caso de síndrome de Proteus cuyo padre presentaba un linfangioma facial¹¹ y otro en el que la madre presentaba hipertrofia de una mejilla¹². No obstante, hay autores que consideran poco consistente el diagnóstico de síndrome de Proteus en los padres de estos pacientes^{3,4}. En la mayoría de los casos, la aparición del trastorno se debe a una mutación *de novo*, por lo que se considera que el riesgo de recurrencia cuando ya se tiene un hijo afectado es el mismo que para la población en general. De momento no es posible hacer un diagnóstico prenatal certero. Los casos graves de síndrome de Proteus podrían ser detectados prenatalmente por ultrasonografía¹³, ya que se apreciarían hemihipertrofias llamativas, malformaciones de los pies y manos, malformaciones craneales, malformaciones vasculares de tipo quístico o hemimegalencefalia¹⁴.



Figura 5. Caso 2. Fractura del pubis derecho con asimetría de la pelvis.

El diagnóstico del síndrome de Proteus se basa en los hallazgos clínicos, radiológicos y evolutivos. Recientemente se han establecido unos criterios diagnósticos (v. tabla 1)⁴.

Los 2 pacientes descritos cumplían los tres criterios diagnósticos obligatorios. El niño del caso 1 presentaba dos signos de clase B, nevos epidérmicos y hemihipertrofia; además tenía malformaciones angiomasas en la espalda, signo de clase C. El caso 2 presentaba también nevos epidérmicos y asimetría en el cráneo y extremidades, con alteraciones de hipercrecimiento óseo muy marcado, dos criterios tipo B.

La hiperplasia cutaneosubcutánea cerebriforme (nevos de tejido conjuntivo) en las plantas de los pies o en las palmas de las manos, se considera como un signo patognomónico del síndrome de Proteus pero no obligatorio para el diagnóstico^{3,4,15}. Histológicamente es un tejido conjuntivo muy colagenizado⁴. Los nevos epidérmicos son muy heterogéneos, pero suelen ser planos, la lesión se caracteriza por tener hiperortokeratosis, acantosis y papilomatosis⁴. Los crecimientos desproporcionados son generalmente asimétricos y pueden afectar a cualquier localización. Las extremidades, el tronco y el cráneo-cara están especialmente afectados. En el cráneo y la cara puede provocar hemihipertrofias de todas las estructuras o de algunas de ellas, con afectación de las piezas dentarias e incluso de sus nervios¹⁶. Las fracturas son muy poco frecuentes. De hecho, no se conocen casos descritos en la literatura médica. De ahí la rareza de la fractura de pubis derecho y asimetría de pelvis del caso 2, que puede haber sido provocada por la enorme asimetría de crecimiento de los miembros inferiores que hacía cargar un sobrepeso exagerado sobre el pubis derecho durante la marcha. La asociación del síndrome de Proteus con tumores es poco frecuente y relacionada casi siempre con procesos benignos cuya aparición suele acontecer en las dos primeras décadas de la vida³. Las malformaciones vasculares siguen un crecimiento paralelo al del paciente, raramente regresan y pueden expandirse⁴, pudiendo ser de tipo capilar, venoso linfático, o mezcla de ellos. Aunque con poca frecuencia, también pueden encontrarse otras malformaciones del sistema nervioso central (SNC) asociadas al síndrome de Proteus. Entre ellas están la hemimegalencefalia y síndrome de Dandy-Walker¹⁴, hipoplasia del cuerpo calloso, alteraciones de la densidad en la sustancia blanca, calificaciones periventriculares y atrofia cerebral¹⁷, heterotopias corticales y polimicrogiria⁵. Se han descrito convulsiones en el 13% y algún grado de deficiencia mental en el 20%³, que en nuestros 2 casos era grave. La presencia de quistes en el *septum pellucidum* parece ser bastante habitual, ya que fue descrita en un caso en el que iba referido como cavidad de Verga⁸ y también en nuestro primer paciente. En cualquier caso, hay que consignar que, en general, los estudios de imagen cerebrales a lo largo de la literatura médica no son ni abundantes ni de gran calidad.

También se han descrito anomalías pulmonares, como lesiones quísticas y obstrucción de la vía aérea^{3,5} y anomalías renales como quistes, malformaciones vasculares, diabetes insípida nefrogénica, asimetría en tamaño renal, duplicación del sistema colector e hidronefrosis³. El desarrollo genital de los pacientes con síndrome de Proteus apenas es comentado en la literatura, siendo muy discordante en nuestros 2 pacientes, ya que mientras en uno es escaso, en el otro está en los límites altos de la normalidad. No se conoce la causa del retraso mental y todo lo que puede hablarse de ella puede pertenecer todavía a la mera especulación como ocurre con otros trastornos de origen ectodérmico y/o mesodérmico.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con varios síndromes, como el de Klippel-Trénaunay, Parkes-Weber, Maffucci, neurofibromatosis tipo 1, síndrome del nevo epidérmico, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, lipomatosis simétrica y lipomatosis encefalocraneocutánea^{4,8,18}. La mayoría de los casos de síndrome de Proteus, incluidos los nuestros, se clasificaron como neurofibromatosis de Von Recklinghausen hasta que se establecieron los criterios diagnósticos de los dos tipos de neurofibromatosis en 1988¹⁹. Sólo 2 años antes, los antropólogos Tibbles y Cohen²⁰ habían identificado el síndrome de Proteus como el trastorno que había padecido el "hombre elefante", considerado hasta entonces como un caso de neurofibromatosis.

Las normas de seguimiento de los pacientes, fueron descritas por Biesecker et al⁴ e incluyen un seguimiento fotográfico de la evolución, radiografías dirigidas, resonancia magnética de las áreas afectadas y obligada de tórax y abdomen por la posibilidad de malformaciones diversas.

La evolución y el pronóstico dependen del grado de afectación de cada paciente. En general, los pacientes con convulsiones y deficiencia mental grave suelen tener un pronóstico pobre³, cosa que también sucede cuando aparecen procesos neoplásicos. Un estudio de Cohen en 2000²¹ valoró las causas de muerte prematura de estos pacientes, siendo las predominantes los embolismos pulmonares (más frecuentes por las malformaciones vasculares) y la inmovilidad en los postoperatorios, enfermedades enfisematosas pulmonares, asociadas a la enfermedad quística pulmonar e insuficiencia ventilatoria por hipercrecimiento de las costillas o crecimiento de masas que pueden comprometer la vía aérea⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouzas EA, Krasnewich D, Kotroumanidis M, Papadimitrou A, Marini JC, Kaiser-Kupfer MI. Ophthalmologic examination in the diagnosis of Proteus syndrome. *Ophthalmology* 1993;100:334-8.
2. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The Proteus syndrome. *Eur J Pediatr* 1983;140:5-12.

3. Cohen MM Jr. Proteus Syndrome: Clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet* 1993;47:645-52.
4. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM Jr, Viljoen DL, et al. Proteus syndrome: Diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet* 1999;84:389-95.
5. De Lone DR, Brown WD, Gentry LR. Proteus syndrome: Craniofacial and cerebral MRI. *Neuroradiology* 1994;41:840-3.
6. Zhou X-P, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RCM, Parisi M, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus like syndromes. *Lancet* 2001;358:210-1.
7. Biesecker LG, Rosenberg MJ, Vacha S, Turner JT, Cohen MM. PTEN mutations and Proteus syndrome. *Lancet* 2001;358:2079.
8. Martínez Granero MA, Roche Herrero MC, De Ceano-Vivas de la Calle M, Martínez-Bermejo A, Pascual-Castroviejo I, Contreras Rubio F. Síndrome de Proteus y lipomatosis encefalocraneocutánea, ¿una misma hamartomatosis? A propósito de un caso severo. *An Esp Pediatr* 1998;49:503-6.
9. Say B, Carpenter NJ. Report of a case resembling the Proteus syndrome with a chromosomal abnormality. *Am J Med Genet* 1988;987-9.
10. Barker K, Martínez A, Wang R, Bevan S, Murday V, Shipley J, et al. PTEN mutations are uncommon in Proteus syndrome. *J Med Genet* 2001;38:480-1.
11. Goodship J, Redfearn A, Milligan D, Gardner-Medwin D, Burn J. Transmission of Proteus syndrome from father to son? *J Med Genet* 1991;28:781-5.
12. Kruger G, Pelz L, Wiedemann HR. Transmission of Proteus syndrome from mother to son? *Am J Med Genet* 1993;45:117-8.
13. Sigaudy S, Fredouille C, Gambarelli D, Portier A, Cassin D, Piquet C, et al. Prenatal ultrasonographic findings in Proteus syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18:1091-4.
14. Griffiths PD, Welch RJ, Gardner-Medwin D, Gholkar A, McAllister V. The radiological features of hemimegalencephaly including three cases associated with Proteus syndrome. *Neuropediatrics* 1994;25:140-4.
15. Meadows KP, Egan CA, Vanderhooft SL. Pathological case of the month. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:527-8.
16. Becktor KB, Becktor JP, Karnes PS, Keller EE. Craniofacial and dental manifestations of Proteus syndrome: A case report. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39:233-45.
17. Dietrich RB, Glidden DE, Roth GM, Martin RA, Demo DS. The Proteus syndrome: CNS manifestations. *Am J Neuroradiol* 1998;19:987-90.
18. Rizzo R, Pavone L, Micali G, Nigro F, Cohen MM Jr. Encephalocraniocutaneous lipomatosis, Proteus syndrome, and somatic mosaicism. *Am J Med Genet* 1993;47:653-5.
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988. Neurofibromatosis: Conference statement. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
20. Tibbles JAR, Cohen MM. The Proteus syndrome: The elephant man diagnosed. *BMJ* 1986;293:683-5.
21. Cohen MM Jr. Causes of premature death in Proteus syndrome. *Am J Med Genet* 2001;101:1-3.