Síndrome Proteus: Contribución a su delineación clínica

Dr. Christian Schnake S.¹, Dr. Leonardo Véjar M.², Dra. Margarita Solar B.³,
Dr. Roberto Ibáñez C.³ Dr. Yves Lacassie S.⁴.

Proteus syndrome: Contribution to its clinical delineation

Proteus syndrome is an apparently rare congenital hamartomatous disorder recently delineated. We report two new cases, one with typical severe phenotype and mental retardation, and the other with moderate asymmetry, macrodactyly and severe cyst like pulmonary abnormalities. These cases corroborate the "polymorphous" characteristics of this syndrome. The current phenotype, based on these two patients and the thirteen cases previously reported in the world, is presented.

(Key words: Proteus syndrome, hamartomatous disorders, macrodactyly, hemihypertrophy, skull anomalies, cystiform pulmonary anomalies, mental retardation.)

Wiedemann et al¹, en 1983, delinearon, en base a cuatro pacientes, un nuevo síndrome de gigantismo parcial de manos, pies o ambos; nevus; hemihipertrofia; tumores subcutáneos; macrocefalia u otras anomalías del cráneo; posible compromiso visceral y crecimiento exagerado. En revisiones efectuadas por Gorlin², y por Lezama y Buyse³, identifican siete casos aislados descritos previamente. La reciente publicación de dos nuevos casos⁴, hace llegar a trece los ya descritos. El objetivo de este trabajo es dar a conocer los dos primeros casos diagnosticados en nuestro medio, —uno con alteraciones muy características, y otro con manifestaciones externas discretas, pero con gran compromiso pulmonar— y contribuir a la delineación de este interesante síndrome.

Casos Clínicos

1. Paciente de 5 años (F.N. Abril 1981), de sexo masculino, producto de un primer embarazo, hijo de padres sanos, no consanguíneos. Después del probando nació un hermano normal. Se desconocen mayores antecedentes familiares. El embarazo cursó con síntomas de aborto durante el primer trimestre; el parto fue por

cesárea, debido a colestasia intrahepática. En el período neonatal se detectaron múltiples malformaciones congénitas, planteándose los diagnósticos de: hidrocefalia, neurofibromatosis y Klippel-Trenaunay-Weber (Fig. 1A y B). El menor fue abandonado por sus padres y entregado a la custodia de la abuela materna. En varias oportunidades fue hospitalizado por episodios; bronquiales obstructivos, siendo aún más evidentes sus alteraciones (Fig. 1C). Alrededor de los 2 años se operó de glaucoma del ojo izquierdo y, en 1985, se efectuó enucleación, por luxación del globo ocular izquierdo. En noviembre de 1985 consulta en el I.R.I.V. A la edad de 5 años (Fig. 2): pesaba 18 kg (25 a 50% NCHS); talla 118 cm (< 95% NCHS); P/T < 5% NCHS; aspecto muy enflaquecido, longilíneo, evidente retraso del desarrollo sicomotor (retardo mental severo). Crecimiento global asimétrico con hipertrofia de algunos segmentos localizados, que presentan tumores de tejidos blandos, acuminados; cráneo asimétrico, con protuberancias y depresiones, exoftalmo ojo derecho, ojo izquierdo enucleado. Prognatismo, mentón aguzado, alteraciones del esmalte dentario con múltiples caries y úvula ensanchada con tendencia al bífido. Cuello corto, limitación de su movilidad y extensa mancha "café con leche" ligeramente sollevantada. Asimetría torácica con deformaciones severas, mancha rojo vinosa en axila derecha, gran mancha hiperpigmentada de superficie rugosa en cara anterior de hemitórax y hemiabdomen derecho. Abdomen asimétrico por adiposidades de la pared. Se palpaba tumoraciones blandas intraabdominales. Dorso: mancha rojo

1. Becado de Pediatría, Universidad Católica de Chile.
2. Unidad de Broncopulmonar Infantil, Hospital Sótero del Río.
3. Fisiatras, Instituto de Rehabilitación Infantil de Valparaíso (I.R.I.V.).
4. Unidad de Genética, INTA, Universidad de Chile.

Fig. 1. Caso 1. A y B: en período de recién nacido, apreciándose ya macrodactilia del dedo medio derecho y alteraciones cutáneas. C: durante una de sus hospitalizaciones en período de lactante, siendo evidente además la alteración ocular a izquierda.

vinosa lumbar acompañada de verrucosidades pigmentadas que se encontraban también en la zona sacrocóxigea, donde había un pequeño tumor blando pediculado. Genitales: pene con mancha "café con leche" que comprometía su mitad derecha, vello pubiano incipiente. Pies grandes: el derecho medía 20 cm (<97% Feingold y Bossert), el izquierdo 18 cm (75–97%), asimétricos, con múltiples tumoracio-

nes de consistencia variable, que recordaban, en las plantas, a circunvoluciones cerebrales. Emaciación generalizada de masas musculares en extremidades superiores, asimetría de ambas manos. Mano derecha: palma 9 cm (<97%), dedo medio 8 cm (<97%); pulgar normal, campto y clinodactilia del índice, macrodactilia marcada del dedo medio y moderada del anular; el meñique y el lado cubital de la palma tenían

Fig. 2. Caso 1 a los 5 años (ver texto).

Fig. 3. Estudio radiológico del caso 1 (ver texto).

tejidos redundantes con aspecto de circunvoluciones que también se veía en la palma, la que presentaba surcos palmares y digitales de flexión marcados. Mano izquierda: palma 6,3 cm (3%), dedo medio 4,2 cm (<3%); clinodactilia del dedo índice, camptodactilia del dedo medio y discreto aumento de partes blandas en la palma, especialmente en la zona tenar, margen cubital de la zona hipotenar y en la zona de los trírradios basales.

El estudio radiológico (Fig. 3) mostró dismor-

fia cráneo-facial, macrocráneo, aumento de densidad en la base, verticalización del piso anterior, exostosis e hiperostosis en el hueso frontal con evidente asimetría; malformación congénita de vértebras cervicales con tendencia formar bloques; rotoescoliosis de doble seno con deformación y asimetría de los cuerpos vertebrales los que presentaban aumento de la densidad ósea. Pelvis estrecha, tórax asimétrico, calcificación marcada del esternón, imágenes lineales densas del parénquima pulmonar, sin imágenes quísticas.

Deslizamiento de la cabeza humeral derecha; hipoplasia de tibias y radios; mayor desarrollo de radios del pie derecho; pie valgo derecho; macrodactilia de dedos medio y anular derecho, con displasia epifisiaria de segmentos de falanges con formaciones pseudoquisticas y aumento notable de partes blandas de aspecto arrosariado.

2. Paciente de 14 años, producto de un cuarto embarazo, de padres sanos, jóvenes (padre 26, madre 28 años), no consanguíneos, sin antecedentes familiares relevantes. Hermano mayor sano. El segundo hermano falleció a los 5 meses por bronconeumonía. Antes del nacimiento del probando, y en dos oportunidades después de él, la madre presentó abortos espontáneos de causa no precisada. El embarazo del propósito cursó sin enfermedad; el parto y el período de recién nacido fueron normales, sólo llamó la atención el peso de nacimiento (5750 g). A los 7 años consultó por crecimiento desmedido e irregular del orjejo mayor izquierdo, que fue corregido mediante exéresis parcial. El estudio anatomopatológico mostró "proliferación de tejido conjuntivo mesenquimático fibroso laxo que en áreas sufre una transformación hacia cartilago bastante mal formado. Dilataciones sanguíneas, capilares endotelizados. Diagnóstico: mesenquimoma, fibrocondroma". En esa oportunidad se constató escoliosis cóncavo-dorsal de concavidad derecha, asimetría torácica, pequeña mancha con aspecto de hemangioma en índice y pulgar derechos, e imágenes aisladas de tipo quístico en la base pulmonar derecha, sin alteraciones aparentes de la función respiratoria, siendo catalogado como un síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. No se controló hasta Noviembre de 1985, en que consultó por disnea progresiva en los últimos cuatro años, que lo obligó a abandonar sus estudios, a pesar de tener buen rendimiento, y lo limitaba a una mínima actividad física. En el examen de ingreso tenía cianosis, disnea ante esfuerzos mínimos, taquicardia, enflaquecimiento, (talla 160 cm (50% NCHS), peso 39 kg (5 a 10% NCHS), circunferencia craneana 55 cm (50% Nellhaus), y disfonía. En el examen segmentario (Fig. 4) había asimetría de cráneo y cara, con mayor prominencia del lado derecho; paladar alto; una mancha café con leche en mejilla derecha; cuello corto con marcada limitación para la rotación y extensión; tórax hiperexpandido, asimétrico, prominencia del hemi-tórax derecho, marcada xifo-escoliosis dorsal dextro-cóncava, disminución acentuada del murmullo vesicular, que estaba prácticamente abolido en el pulmón derecho, latido de ventrículo derecho palpable; genitales pequeños; asimetría de extremidades inferiores; la pierna izquierda era 2 cm más larga que la derecha; pies asimétricos, el

derecho medía 24,8 cm (25 a 50%), el izquierdo 26,9 cm (75 a 90%), orjejo mayor izquierdo con crecimiento exagerado, superficie irregular con aspecto de circunvoluciones, lo que era menos notorio en el segundo y tercer orjejos; manos con muy discreta asimetría: palma derecha 9,9 cm (25 a 50%), dedo medio 6,9 cm (3 a 25%), palma izquierda 9,5 cm (3 a 25%), dedo medio 6,9 cm (3 a 25%); dos manchas rojo vinoso en dorso de mano derecha sobre el primer y segundo metacarpiano; acortamiento de cuartos metacarpianos; asa con bolsa radial en el anular derecho. Examen neurológico e intelectual normales. El estudio radiológico pulmonar incluyó radiografía simple de tórax, planigrafía de ventilación y perfusión y tomografía axial computarizada. (Fig. 5). Estos exámenes revelaron gran destrucción del parénquima pulmonar, marcado atrapamiento de aire, múltiples bulas de gran tamaño, hiperinsufladas, fenómeno más acentuado en el pulmón derecho; perfusión de radiofármaco muy irregular, especialmente disminuida en esa misma zona, ventilación prácticamente inexistente en ella, compatible con una alteración mixta de perfusión e inhalación en ambos campos pulmonares, con mayor compromiso del pulmón derecho. Pielografía de eliminación, ultrasonografía hepática y renal y estudio con doppler de cabeza y extremidades fueron normales. El estudio radiológico de esqueleto demostró asimetría craneofacial, alteración morfológica de todas las vértebras cervicales, con asimetría, tendencia a bloque y rotación, hipoplasia de C4 y C5 y deformación de C6 y C7, xifoescoliosis dextro-cóncava, por hemivértebra y fusión vertebral, angulación anormal de los radios, acortamiento de los cuartos metacarpianos, discreto acortamiento de la tibia derecha, crecimiento exagerado de los falanges, especialmente distales, del primer, segundo y tercer orjejo izquierdos. Los exámenes de función respiratoria demostraron limitación ventilatoria de predominio obstructivo, extrema, no modificable; marcado aumento de la gradiente alvéolo-arterial que no aumentaba en ejercicio, con hipoxemia severa; hipoventilación alveolar crónica que aumentaba en ejercicio y limitación marcada de la fuerza muscular inspiratoria. El tratamiento esteroideal de prueba, con 1 mg x kg al día de Prednisona durante 10 días, no modificó las pruebas funcionales. Otros exámenes de laboratorio como: prueba del sudor, baciloscopías, cultivos de bacilo de Koch, factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, complemento C3 e Inmunoglobulinas plasmáticas fueron normales. Los hemogramas demostraron poliglobulia y trombocitopenia leve; el electrocardiograma sobrecarga de cavidades derechas; el estudio de expectoración

Fig. 4. Caso 2 a los 14 años (ver texto).

hemosiderófagos abundantes, con evidencias de eritro y leucofagia en varias muestras.

DISCUSION

Con los dos pacientes descritos, el número de casos, con aparente síndrome Proteus, publicados hasta la fecha, alcanza a quince¹⁻⁵. Recientemente un nuevo caso ha sido diagnosticado⁶. Un resumen de las características fenotípicas de

nuestros dos casos y de los trece previos, se presenta en la Tabla 1. Aunque los porcentajes con que se presentan las diferentes características fenotípicas varían a medida que se describen nuevos casos, por el momento, las únicas características constantes (100%), serían el crecimiento asimétrico con hipertrofia del esqueleto y el engrosamiento de la piel y tejido subcutáneo que dan el aspecto característico, giriforme, observado en estos pacientes.

Fig. 5. Estudio radiológico del caso 2 (ver texto).

Con frecuencia el crecimiento exagerado produce localmente macrodactilia (93%) y acentuaría el déficit ponderal (80%) magnificado por la atrofia muscular (78%). La presencia de nevos epidérmicos (86%) y masas subcutáneas inespecíficas (73%) son también frecuentes. Es posible que la lipomatosis pélvica presente en los dos casos de Costa⁴, y evidente en el caso 1, esté subestimada porque hasta el momento no ha sido investigada en forma sistemática.

Desgraciadamente, como en muchos otros síndromes genéticos, no hay marcadores independientes del fenotipo que permitan establecer el diagnóstico. Nuestros dos casos ilustran la gran variabilidad fenotípica del síndrome, que es lo que motivó a Wiedemann y cols.¹, a proponer el término Proteus (el "polimorfo" dios griego) para esta condición.

El defecto básico pareciera ser un crecimiento exagerado, localizado, de elementos celulares en piel, hueso y otros tejidos conectivos. Las características clínicas en cada paciente dependen del sitio afectado. Todas las manifestaciones presentes en el 100% de los casos, contribuyen al crecimiento notablemente asimétrico en este

síndrome. Aunque el crecimiento aberrante puede afectar cualquier estructura, pudiendo producir desde una asimetría facial moderada¹, presente en el caso 2, hasta agrandamiento masivo de una extremidad^{3,4}, esta afección tiene una predilección por manos y pies, con macrodactilia evidente en el 93%. Invariablemente está asociado con hipertrofia esquelética y con frecuencia a crecimiento exagerado de tejidos blandos. En aquellos casos en que se ha hecho biopsia se ha encontrado tejido normal, fibromas, neurofibromas, hamartomas y con mayor frecuencia tejido adiposo³⁻⁴. En el caso 2 la biopsia del orfeto mayor sugirió un mesenquimoma y fibrocondroma. Ninguno de los casos de Costa⁴ o revisados por ella tenían alteraciones histológicas en el hueso hipertrofiado. Es de interés el alto peso de nacimiento del caso 2, descrito también en uno de los casos originales de Wiedemann¹ y en otros dos casos³ sin una explicación patogénica. Las prominencias óseas del cráneo han sido descritas como hiperostosis o exostosis, aunque pudieran representar osteomas⁴. En nuestros dos pacientes estaban presentes, siendo evidente la mayor densidad ósea observada tam-

Tabla I.
Características fenotípicas del Síndrome Proteus
(adaptado de Costa et al.⁴)

Manifestaciones	Literatura (N)	Caso 1	Caso 2	Total(%)
CRECIMIENTO				
- Asimetría	13/13	+	+	100
- Macroductilia	12/13	+	+	93
- Estatura aumentada	7/11	+	+	62
- Peso disminuido	6/8	+	+	80
- Macrocefalia	4/7	+	-	56
PIEL				
- Nevus epidérmico	10/12	+	+	86
- Engrosamiento de la piel y tejido subcutáneo	12/12	+	+	100
- Despigmntación	3/13	-	-	20
- Manchas café con leche	1/12	+	+	21
- Lesiones pigmentadas inespecíf.	1/13	+	-	13
- Lipomatosis	5/11	+	-	46
- Anomalías vasculares	8/13	+	+	67
- Masas subcutáneas inespecíficas	10/13	+	-	73
ESQUELETO				
- Prominencias óseas del cráneo	9/13	+	+	73
- Anomalías vertebrales	-	+	+	2/2
- Hipertrofia	13/13	+	+	100
- Escoliosis, xifosis	4/13	+	+	40
- Pectum excavatum	2/13	-	-	13
- Anquilosis de los codos	3/13	-	-	20
- Angulación defectuosa de las rodillas	6/7	-	-	67
OJOS				
- Estrabismo	5/13	+	-	40
- Tumor epibulbar	3/13	-	-	20
- Agrandamiento ocular	2/13	+	-	20
- Miopía avanzada	2/13	-	-	13
- Catarata	1/13	-	-	7
- Nistagmus	1/13	-	-	7
- Ptosis	1/13	-	-	7
- Glaucoma	-	+	-	1/2
- Luxación ocular	-	+	-	1/2
OTROS				
- Retardo mental	6/13	+	-	46
- Convulsiones	2/13	-	-	13
- Anomalías pulmonares	4/11	-	+	38
- Atrofia muscular	5/7	+	+	78
- Lipomatosis pélvica	2/2	+	-	75

bién en otros huesos. La presencia de otros hamartomas, especialmente vasculares, también ha sido descrita. En cuatro de once pacientes publicados se han descrito anomalías pulmonares. Uno tenía neumonitis aspirativas crónicas desarrollando una enfermedad pulmonar restrictiva. En la autopsia se encontró que tenía un hamartoma mixto mesénquimo-bronquial en el lóbulo superior derecho. Otro tenía evidencias de obstrucción mecánica al flujo aéreo, con radio-

grafía de tórax anormal, y dos, correspondientes a los casos originales de Wiedemann, tenían anomalías quísticas de los pulmones, que llevaron a uno de ellos a una disnea progresiva de reposo y sobreinfecciones frecuentes. Esto es similar a lo observado en nuestro caso 2, en el cual ya a los siete años se observaban anomalías quísticas, aún sin alteración funcional respiratoria. Es posible que al buscar en forma dirigida el compromiso pulmonar, éste sea más frecuente de

lo que actualmente se piensa.

Entre los diagnósticos diferenciales hay que considerar las hamartosis y otras afecciones que pueden producir macrodactilia^{7,8}, o alguno de los otros signos destacados. Las hamartosis que presentarían mayor similitud y que han sido consideradas en los diagnósticos diferenciales son los síndromes de Bannayan, de Klippel—Trenaunay—Weber, de Maffucci, de Ollier y de Riley—Smith, la neurofibromatosis, los nevus epidérmicos y los nevus sebáceos lineales. Aunque la diferenciación entre algunos de ellos, como neurofibromatosis y síndromes de Bannayan, a veces pueden ser difícil⁹, las manifestaciones clínicas del síndrome Proteus aparecen como tan distintas de las otras hamartosis que no debiera haber confusión. Sin embargo, cabe la posibilidad de que algunos ejemplos de hamartosis pobremente delineadas, como el Klippel—Trenaunay—Weber y otras, pudieran en realidad representar formas incompletas de este síndrome. De hecho, algunos casos publicados con ese diagnóstico han sido retrospectivamente diagnosticados como Proteus⁴. En ambos casos, en algún momento, se planteó dicho diagnóstico.

La historia natural del síndrome Proteus aún no se conoce debido al reducido número de casos descritos y a que el mayor de los pacientes sólo tenía 24 años. No cabe dudas del curso progresivo pero variable de esta afección. Algunos pacientes presentan manifestaciones ya al nacer, pero en la mayoría de los casos el comienzo ha sido en el primer año de vida. El caso 1 (Fig. 1 y 2) ilustra la evolución desde recién nacido hasta los 5 años de sus diferentes alteraciones; algunas, como la macrodactilia y defectos de pigmentación estaban presentes ya al nacer. En el caso 2 fue imposible precisar el momento en que comenzó el crecimiento exagerado del orjejo mayor izquierdo, siendo aparentemente normal al nacer. El pronóstico a largo plazo tampoco se conoce por las razones mencionadas. Hay un caso que falleció a los 11 años en el post-operatorio de una fusión vertebral. Esto nos hace pensar que las malformaciones vertebrales, presentes en nuestros dos casos y no destacadas hasta el momento¹⁻⁵, pudieran constituir una manifestación relevante. Si bien la principal preocupación pronóstica la constituye el riesgo de desarrollar neoplasias como en otras hamartosis, creemos que los problemas respiratorios, como lo observado en el caso 2, pueden constituirse en un factor invalidante y limitante de sus expectativas de vida. El retraso mental descrito en casi la mitad de los casos, evidente, aunque no objetivado en el paciente 1, junto a la luxación ocular que obligó a su enucleación, serían otras manifestaciones limitantes.

La causa del síndrome Proteus es desconocida. Su naturaleza progresiva y el compromiso multisistémico permiten plantear una etiología genética¹⁻⁴. Todos los casos descritos han sido aislados, con historias familiares negativas, como sucede en nuestros casos. Los padres, hermanos y un hijo de los pacientes descritos han sido normales. Aunque la relación de sexos ha sido descrita como no significativamente diferente, la mayoría de los pacientes descritos han sido hombres⁴. Como sucede con la mayoría de las hamartosis, es posible una herencia autosómica dominante en que los pacientes presentarían una nueva mutación. La edad paterna avanzada descrita en alguno de los casos sugiere esta posibilidad^{1,3-5}. Los estudios cromosómicos realizados en sangre y fibroblastos han sido normales¹. El determinar exactamente el tipo de herencia es de importancia fundamental para el consejo genético.

RESUMEN

El síndrome Proteus es una hamartosis congénita, aparentemente poco frecuente, delineada recientemente. Se describen dos casos, uno con un fenotipo grave y característico, incluyendo retardo mental, y otro con asimetría moderada, macrodactilia y anomalías pulmonares quísticas graves. Estos casos corroboran la característica "polimórfica" de este síndrome. Basado en estos dos pacientes y en los trece publicados en el mundo, se analiza su fenotipo y aspectos más relevantes.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Departamento de Respiratorio del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile la colaboración prestada para el estudio del Caso 2. Al Dr. Carlos Vildósola la evaluación radiológica de ambos pacientes. A la Dra. Rosa Corvo por haber facilitado las fotografías de recién nacido y lactante del Caso 1. Al Dr. Roberto Gorlin por habernos enviado dos artículos no obtenibles en Chile.

REFERENCIAS

1. Wiedemann, H.R., Burgio, G.R., Aldenhoff, P., Kunze, J., Kaufmann, H.J., Schirg, E.: The Proteus Syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 140: 5, 1983.
2. Gorlin, R.J.: Proteus Syndrome. *J. Clin. Dysmorph.* 2: 8, 1984.
3. Lezama, D.B., Buyse, M.L.: The Proteus Syndrome: The emergency of an entity. *J. Clin. Dysmorph.* 2: 10, 1984.

4. *Costa, T., Fitch, N., Azouz, E.M.*: Proteus syndrome: Report of two cases with pelvic lipomatosis. *Pediatrics* 76: 984, 1985.
5. *Temtamy, S.A., Rogers, J.G.*: Macrodactyly, hemihypertrophy, and connective tissue nevi: Report of a new syndrome and review of the literature. *J. Pediatr.* 89: 924, 1976.
6. *Gorlin, R.J.*: Comunicación personal. Abril, 1986.
7. *Smith, D.W.*: Recognizable patterns of human malformation. Third Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1982.
8. *Temtamy, S.A., McKusick, V.*: The genetics of hand malformations. *Birth Defects Original Article Series*, Vol. XIV, Nº 3, A.R. Liss Inc., New York, 1978.
9. *Lacassie, Y.*: Síndrome de múltiples lipomas, hemangiomas y macrocefalia: una expresión de neurofibromatosis. *Arch. Biol. Med. Exp.* 15: 65(A), 1981.