

Alteraciones Vasculares en el Síndrome de Proteus a Propósito de un Caso Clínico en el Noroccidente Colombiano

María Paula Meléndez Pedraza¹

mmelendez189@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0008-2824-8303>

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Laritz Johana Perez Ardila

Laritzap22@gmail.Com

<https://orcid.org/0009-0008-5908-8947>

Universidad de Santander

Jhon Anderson Zapata Vargas

jhonz-28@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-6727-4641>

Universidad de Pamplona

Neider Juliano Medina Medina

nanomedinamedina@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-5319-9810>

Universidad de Pamplona

Isi Karolina Romero Bulla

isiskarolinaromerobulla@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-3276-5651>

Universidad de Santander

Andrea Leonor Wadnipar Gutierrez

drandreawad@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9179-5045>

Universidad Cooperativa
Colombia Sede Santa Marta

Omar Arely Torres Chaparro

omartorresdc@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-4640-5992>

Universidad de Santander

Juan Carlos Gutiérrez Gutiérrez

juancgutig1307@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-6483-4083>

Universidad libre seccional Barranquilla

Luis Ernesto Acuña Mendez

drmendezluis@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-2685-2588>

Universidad Cooperativa de Colombia

Elizabeth Carolina David González

elicarodago1105@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-9044-4413>

Universidad de Santander

RESUMEN

Los pacientes con síndromes de malformación vascular complejos y sobrecrecimiento, como en el síndrome de Proteus, tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. El síndrome de Proteus es un trastorno de crecimiento excesivo progresivo en mosaico que afecta la vasculatura, la piel y el esqueleto y es causado por una mutación activadora somática en AKT1. La prevalencia se estima en 1/1.000.000 personas año. Presentamos el caso de un masculino de la quinta década de la vida con 2 episodios de trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo, se encuentra en manejo con Rivaroxaban 20 mg vo día. Presenta intenso dolor a nivel de las extremidades sobre todo a predominio de los miembros inferiores. Igualmente tiene propuesta de manejo quirúrgico por cirugía vascular ante grave insuficiencia de las safenas internas de ambos miembros inferiores. Proponemos desarrollar un registro para recopilar datos del dímero D y de los resultados para facilitar el ajuste del umbral del dímero D para el síndrome de Proteus y trastornos relacionados, incluido el espectro de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA a raíz del presente caso de forma multicéntrica dado que es una enfermedad huérfana por lo que se requiere la participación de múltiples latitudes para así poder obtener datos concluyentes al respecto. Consideramos pertinente la caracterización adecuada de estos pacientes con un diagnóstico temprano lo cual lograría evitar las complicaciones a largo plazo así como el asesoramiento genético.

Palabras clave: angiología; genética; epidemiología

¹ Autor principal

Correspondencia: mmelendez189@unab.edu.co

Vascular Alterations in Proteus Syndrome Regarding a Clinical Case in the Colombian Northwest

ABSTRACT

Patients with complex vascular malformation syndromes and overgrowth, such as in Proteus syndrome, are at increased risk of thromboembolic events. Proteus syndrome is a mosaic progressive overgrowth disorder affecting the vasculature, skin, and skeleton and is caused by a somatic activating mutation in AKT1. The prevalence is estimated at 1/1,000,000 person-years. We present the case of a male in his fifth decade of life with 2 episodes of deep vein thrombosis in the left lower limb, who is being managed with Rivaroxaban 20 mg vo day. He presents intense pain at the level of the extremities, especially with a predominance of the lower limbs. He also has a proposal for surgical management for vascular surgery in the face of severe insufficiency of the internal saphenous veins of both lower limbs. We propose to develop a registry to collect D-dimer data and outcomes to facilitate D-dimer threshold adjustment for Proteus syndrome and related disorders, including PIK3CA-related overgrowth spectrum following the present case in a multicentric manner given that It is an orphan disease, so the participation of multiple latitudes is required in order to obtain conclusive data in this regard. We consider pertinent the adequate characterization of these patients with an early diagnosis, which would avoid long-term complications, as well as genetic counseling.

Keywords: angiology; genetics; epidemiology

Artículo recibido 18 noviembre 2023

Aceptado para publicación: 30 diciembre 2023

INTRODUCCION

El síndrome de Proteus es un trastorno muy variable con crecimiento excesivo asimétrico y desproporcionado, nevos del tejido conectivo, nevos epidérmicos, tejido adiposo desregulado y malformaciones vasculares (1), causada por una mutación activadora somática en AKT1 (2). Los pacientes con síndrome de Proteus tienen un mayor riesgo de sufrir trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (3-6). Otros trastornos con malformaciones vasculares, incluido el síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS) y el síndrome CLOVES, ambos en el espectro de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS), también tienen un mayor riesgo de TVP y EP (7-11), aunque la magnitud del riesgo de TVP/EP puede no ser la misma en el síndrome de Proteus y en el PROS. El espectro de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA tiene superposición fenotípica con el síndrome de Proteus, pero es causado por mutaciones somáticas en PIK3CA, que se encuentran en la misma vía de señalización que AKT1 (12-13). Además, existen múltiples informes de pacientes con malformaciones vasculares congénitas aisladas no asociadas con un síndrome subyacente que tienen un mayor riesgo de TVP y EP (14-15). Sin embargo, en todas estas condiciones, el mecanismo subyacente del mayor riesgo de tromboembolismo sigue siendo desconocido. Presentamos a continuación el caso de un paciente masculino del Noroccidente de Colombia con dicho diagnóstico siendo el primero descrito en nuestra institución y uno de los pocos reportes existentes en Latinoamérica.

Presentacion del caso Clinico

Presentamos el caso de un masculino de la quinta década de la vida con 2 episodios de trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo. Dentro del resto de antecedentes niega consumo de alcohol, niega diabetes, niega cardiometabólicas, niega quirúrgicos, 2 hospitalizaciones por trombosis venosa profunda de las gemelares del lado izquierdo.

Al examen físico destaca la presencia de importante edema de miembros inferiores con lesión ulcerada para un CEAP 6 del miembro inferior izquierdo. Presenta retardo mental moderado. Se evidencian niveles de dímero D más de 6 veces en el límite superior tras el alta que supera las 8 semanas del último evento lo que llama la atención puesto que no existen eventos tromboticos en el momento. Se encuentra en manejo con Rivaroxaban 20 mg vo día.

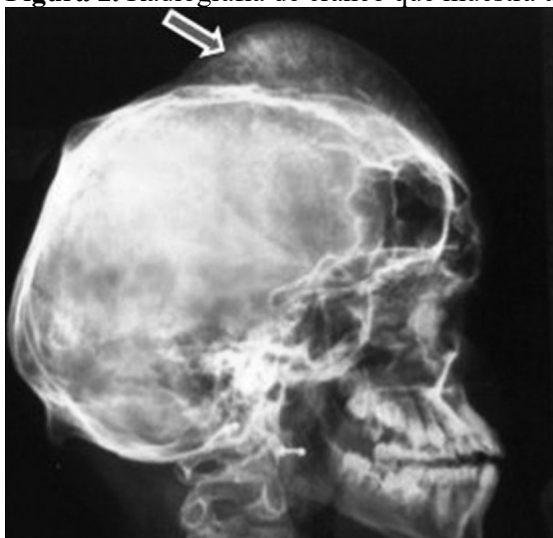
Presenta intenso dolor a nivel de las extremidades sobre todo a predominio de los miembros inferiores. Igualmente tiene propuesta de manejo quirúrgico por cirugía vascular ante grave insuficiencia de las safenas internas de ambos miembros inferiores. Se reportan 2 imágenes acompañando el caso, la primera sobre los cambios vasculares en miembros inferiores y la segunda muestra una lesión hiperostótica del cráneo.

Figura 1.

Lesiones a nivel de miembros inferiores y evidencia de Ulcera cubierta en el miembro inferior izquierdo



Figura 2. Radiografía de cráneo que muestra una lesión hiperostótica sobre el vértice (flecha).



Discusion del caso clínico

El síndrome de Proteus es un trastorno congénito poco común que produce un crecimiento excesivo de tejido multifocal. Puede afectar tejidos derivados de cualquiera de las tres capas germinales (16 -17). El sello distintivo de este trastorno es la distribución aleatoria o en mosaico de sus manifestaciones por todo el cuerpo. El síndrome de Klippel-Trénaunay y los síndromes de hemi-hiperplasia-lipomatosis múltiple son las entidades que se confunden más comúnmente con el síndrome de Proteus (18). Otros trastornos como BWS, Banayan-Zonana, neurofibromatosis tipo 1, lipomatosis encefalocraneocutánea y síndrome M-CM también tienen similitudes con el síndrome de proteus (19).

El diagnostico de síndrome de Proteus establecido por Turner se basa en la presencia de 3 de criterios principales, a saber, distribución en mosaico de las lesiones, aparición esporádica y curso progresivo; y 5 de los criterios específicos, a saber; crecimiento excesivo desproporcionado de los miembros inferiores, nevos epidérmicos en algunas zonas del cuello, abdomen y espalda (categoría B), lipomas, malformaciones venosas y fenotipo facial (categoría C) (19). El presente paciente cuenta con crecimiento excesivo del miembro inferior izquierdo principalmente, nevos y fenotipo facial característico. Concluimos que los pacientes con síndrome de Proteus tienen una sorprendente predisposición a la TVP y la EP y que el uso liberal de la prueba del dímero D como detección de estas complicaciones es útil, ya que puede identificar a los pacientes, incluidos los niños pequeños, que pueden beneficiarse de la anticoagulación como se ha visto en ciertos estudios. Si bien la mayoría de la TVP y la EP en pacientes con síndrome de Proteus se desarrollaron perioperatoriamente, otros no, y los médicos deben mantener un alto índice de sospecha, especialmente porque la TVP y la EP son raras en pacientes jóvenes y del género masculino que no tienen el síndrome de Proteus.

Sugerimos que el dímero D es una prueba útil para detectar la presencia de TVP en pacientes con síndrome de Proteus cuando esta muy por encima de su rango de referencia. Para comprender mejor el diagnóstico, el tratamiento, la etiología, los mecanismos genéticos y la historia natural del tromboembolismo en el síndrome de Proteus y trastornos relacionados, incluyendo PROS, planeamos emprender varios esfuerzos. Primero, estableceremos un registro para recopilar datos sobre la detección del dímero D y evaluaciones posteriores para todos los pacientes con síndrome de Proteus. También planteamos realizar una evaluación prospectiva de estudios clínicos, radiológicos y de laboratorio, y

contribuir al desarrollo de enfoques terapéuticos para estos trastornos. Con estos enfoques, somos optimistas de que podemos reducir la morbilidad y la mortalidad del síndrome de Proteus.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Friedrich R. E. (2021). Phenotype and Surgical Treatment in a Case of Proteus Syndrome With Craniofacial and Oral Findings. *In vivo* (Athens, Greece), 35(3), 1583–1594. <https://doi.org/10.21873/invivo.12415>
- Mirmomen, S. M., Arai, A. E., Turkbey, E. B., Bradley, A. J., Sapp, J. C., Biesecker, L. G., & Sirajuddin, A. (2021). Cardiothoracic imaging findings of Proteus syndrome. *Scientific reports*, 11(1), 6577. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86029-0>
- Ours, C. A., Hodges, M. B., Oden, N., Sapp, J. C., & Biesecker, L. G. (2022). Development of the Clinical Gestalt Assessment: a visual clinical global impression scale for Proteus syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 17(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02325-6>
- Pithadia, D. J., Roman, J. W., Sapp, J. C., Biesecker, L. G., & Darling, T. N. (2021). Hypertrichotic patches as a mosaic manifestation of Proteus syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(2), 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.078>
- Lindhurst, M. J., Sapp, J. C., Teer, J. K., Johnston, J. J., Finn, E. M., Peters, K., Turner, J., Cannons, J. L., Bick, D., Blakemore, L., Blumhorst, C., Brockmann, K., Calder, P., Cherman, N., Deardorff, M. A., Everman, D. B., Golas, G., Greenstein, R. M., Kato, B. M., Keppler-Noreuil, K. M., ... 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104017>
- Ibrahim D. (2021). Proteus syndrome with sciatic nerve fibrolipomatous hamartoma: an uncommon finding in a rare disease: report of two cases with literature review. *BJR case reports*, 8(2), 20210153. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20210153>
- AlAnzi, T., Al-Mashharawi, E., & Alhashem, A. (2021). Proteus syndrome caused by novel somatic AKT1 duplication. *Saudi medical journal*, 42(1), 95–99. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.1.25618>

- Ou, M., Sun, Z., Zhu, P., Sun, G., & Dai, Y. (2017). Proteus syndrome: A case report and review of the literature. *Molecular and clinical oncology*, 6(3), 381–383.
<https://doi.org/10.3892/mco.2017.1140>
- Ranaei-Zamani, N., Kaler, M. K., & Khan, R. (2021). Proteus syndrome in pregnancy: A case report. *Obstetric medicine*, 14(4), 253–256. <https://doi.org/10.1177/1753495X20970791>
- Zeng, X., Wen, X., Liang, X., Wang, L., & Xu, L. (2020). A case report of Proteus syndrome (PS). *BMC medical genetics*, 21(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-0949-x>
- Hashemieh, M., Mansoori, B., Tavakoli, R., & Sheibani, K. (2012). A case of concurrent proteus syndrome and hemophilia a. *Iranian journal of pediatrics*, 22(2), 255–259.
- Lougaris, V., Salpietro, V., Cutrupi, M., Baronio, M., Moratto, D., Pizzino, M. R., Mankad, K., Briuglia, S., Salpietro, C., & Plebani, A. (2016). Proteus syndrome: evaluation of the immunological profile. *Orphanet journal of rare diseases*, 11, 3. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0381-z>
- Gandhi, N. M., Davalos, E. A., & Varma, R. K. (2015). Radiographic findings of Proteus Syndrome. *Radiology case reports*, 9(2), 911. <https://doi.org/10.2484/rcr.v9i2.911>
- Nathan, N., Keppler-Noreuil, K. M., Biesecker, L. G., Moss, J., & Darling, T. N. (2017). Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. *Dermatologic clinics*, 35(1), 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.07.001>
- Alves, C., Acosta, A. X., & Toralles, M. B. (2013). Proteus syndrome: Clinical diagnosis of a series of cases. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(6), 1053–1056.
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.122621>
- Goodship, J., Redfearn, A., Milligan, D., Gardner-Medwin, D., & Burn, J. (1991). Transmission of Proteus syndrome from father to son?. *Journal of medical genetics*, 28(11), 781–785.
<https://doi.org/10.1136/jmg.28.11.781>
- Talari, K., Subbanna, P. K., Amalnath, D., & Suri, S. D. (2012). Proteus syndrome: A rare case report. *Indian journal of human genetics*, 18(3), 356–358. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.108036>
- Mathavan, A., Mathavan, A., Vahdatpour, C., Eagan, C., Kalra, S. S., & Ataya, A. (2022). Precapillary pulmonary arterial hypertension in a patient with Proteus syndrome. *Pulmonary circulation*, 12(2), e12098. <https://doi.org/10.1002/pul2.12098>

- Duarte Santos, C., Lizardo Grácio, R., Costa Pires, T., Gonzalez Santos, M., Rodrigues, R. J., Magalhães, M., & Mota Ponte, A. (2021). Proteus Syndrome: A Rare Case in An Adult Ward. *European journal of case reports in internal medicine*, 8(4), 002554. https://doi.org/10.12890/2021_002554
- Keppler-Noreuil, K. M., Lozier, J. N., Sapp, J. C., & Biesecker, L. G. (2017). Characterization of thrombosis in patients with Proteus syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 173(9), 2359–2365. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38311>