



Síndrome de Proteus y embarazo. Reporte de un caso

Proteus syndrome and pregnancy. A case report.

Cynthia Jazmín Peña-Vega,¹ Jenny Ortiz-Jarillo,¹ Berenice Zavala-Barrios²

Resumen

ANTECEDENTE: El síndrome de Proteus es una rara enfermedad congénita, de carácter hamartomatoso, que puede afectar todas las estructuras del organismo. Hasta la fecha no existen reportes que evidencien sus implicaciones sexuales y reproductivas.

CASO CLÍNICO: Paciente de 21 años, primigesta, con diagnóstico de síndrome de Proteus a los 6 años, por menarquia temprana. Recibió tratamiento con inhibidores de la hormona de crecimiento, en seguimiento con un equipo multidisciplinario. En la adolescencia se estableció el diagnóstico de miopía e insuficiencia venosa periférica. En consenso se sugirió la interrupción del embarazo por vía abdominal, uso de medias de mediana compresión y ácido acetilsalicílico. En la semana 35 del embarazo tuvo preeclampsia, con criterios de severidad (175-123 mmHg), por lo que se inició tratamiento con soluciones cristaloides, antihipertensivos y esquema Zuspan, con adecuada reacción y estabilización hemodinámica. El feto tuvo anhidramnios y redistribución de flujos hemodinámicos. Siete días después del evento obstétrico se retiraron los antihipertensivos y continuó en vigilancia con el equipo multidisciplinario. La madre y su hija fueron dadas de alta del hospital, sin complicaciones aparentes.

CONCLUSIONES: Las malformaciones vasculares y las alteraciones del tejido adiposo sugieren un factor de riesgo que altera la regulación en la angiogénesis y la insuficiencia venosa supone un promotor de trombosis; a su vez, esto puede considerarse riesgo de preeclampsia, por lo que se sugiere el tratamiento multidisciplinario temprano para evitar complicaciones. *Per se*, deben informarse y recopilarse más casos para aceptar esta hipótesis.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Proteus; reproductivo; hormona del crecimiento; equipo multidisciplinario; miopía; insuficiencia venosa periférica; consenso; embarazo; ácido acetilsalicílico; preeclampsia; soluciones cristaloides; antihipertensivos; malformaciones vasculares; tejido adiposo; factores de riesgo; trombosis.

Abstract

BACKGROUND: Proteus syndrome is a rare, congenital, hamartomatous disease that can affect all the structures of the body. This disorder is not inherited. There are no case reports in the literature that show its sexual and reproductive implications.

CLINICAL CASE: 21-year-old woman, primiparous, diagnosed with Proteus syndrome at 6 years of age, due to early menarche. He received treatment with growth hormone inhibitors, followed by a multidisciplinary team. In adolescence, the diagnosis of myopia and peripheral venous insufficiency was established. In consensus, the interruption of pregnancy by abdominal route, use of medium compression media and acetylsalicylic acid was suggested. At week 35 of the pregnancy, she had preeclampsia, with severity criteria (175-123 mmHg), for which she began treatment with crystalloid solutions, antihypertensives and Zuspan, with a reaction and hemodynamic stabilization. The fetus had anhydramnios and redistribution of hemodynamic flows. Seven days after the obstetric event, the antihypertensive drugs were withdrawn and continued monitoring with the multidisciplinary team. The mother and daughter were released from the hospital without apparent complications.

¹ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

² Maestra en Ciencias de la Salud, especialista en Medicina Materno Fetal. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Cuidad de México.

Recibido: junio 2020

Aceptado: julio 2020

Correspondencia

Cynthia Peña Vega
Cjpv2508@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Peña-Vega CJ, Ortiz-Jarillo J, Zavala-Barrios B. Síndrome de Proteus y embarazo. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (2): 151-159. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i2.4307>

CONCLUSIONS: Vascular malformations and alterations of adipose tissue suggest a risk factor that alters regulation in angiogenesis and venous insufficiency is a promoter of thrombosis; in turn, this can be considered a risk of preeclampsia, so early multidisciplinary treatment is suggested to avoid complications. So, more cases must be reported and collected to accept this hypothesis.

KEYWORDS: Proteus syndrome; Reproductive; Growth hormone; Multidisciplinary team; Myopia; Peripheral venous failure; Consensus; Pregnancy; Acetylsalicylic acid; Preeclampsia; Crystalloid solutions; Antihypertensives; Vascular malformations; Adipose tissue; Risk factors; Thrombosis.

ANTECEDENTES

El síndrome de Proteus es una enfermedad congénita rara, de carácter hamartomatoso, que puede afectar todas las estructuras del organismo. Este trastorno no se hereda y no existe predilección sexual ni racial. Su nombre se origina del mítico dios griego Proteus, también llamado “el polimorfo” o “el viejo hombre del mar”, quien usaba sus cambios de forma para huir de los que le perseguían para tomar sus habilidades proféticas.¹

La referencia más temprana en la bibliografía es la de Graetz, en 1928,² a propósito de un paciente con hipertrofia corporal. El síndrome de Proteus fue descrito por primera vez en 1979 por Cohen y Hayden; sin embargo, no recibió la denominación hasta 1983 en un artículo publicado por Wiedemann y su grupo, para describir el caso de cuatro niños con malformaciones hamartomatosas congénitas.¹ La incidencia estimada es de 1 caso por cada millón de nacidos vivos.³

El síndrome de Proteus es una enfermedad rara, por lo que los pacientes deben recibir asesoría genética, si está embarazada o planea estarlo, si tiene un hijo con un trastorno o defecto congénito, tuvo dos o más pérdidas gestacionales o un

hijo que falleció, o si se realizó un ultrasonido o pruebas que sugieren la posibilidad de un problema hereditario.⁴

Este trastorno genético es esporádico, quizá originado por la función de un gen letal autosómico dominante, que sobrevive por mosaicismo somático.⁵ Es una alteración genética rara, causada por una mutación somática que activa el gen AKT1, implicado en la vía celular AKT1/ mTOR, como causa importante de la enfermedad.⁶ Se produce por mutación del gen 10q23.31, encargado de activar de forma esporádica el crecimiento de varios tejidos (epidérmico, conectivo, óseo, adiposo, endotelial) durante el desarrollo embrionario, por lo que se manifiesta al nacimiento o en los primeros años de vida, y se caracteriza por gigantismo parcial de manos y pies, nevos pigmentados, hemihipertrofia cutánea, tumores hamartomatosos subcutáneos, macrocefalia y anomalías craneales.^{7,8}

Suele manifestarse entre los 6 y 18 meses de vida, con crecimiento segmentario progresivo que, con el paso de los meses, se expresa con asimetría importante de las extremidades y el tronco, alcanzando la estabilización luego de la adolescencia.⁶



Hasta la fecha no existen reportes de madres con síndrome de Proteus y su evolución durante el embarazo, ni sus implicaciones reproductivas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años, primigesta, de 88 kg, talla de 1.58 cm, IMC: 35.4, sin antecedentes hereditarios de importancia. La paciente refirió manifestaciones de síndrome de Proteus desde el nacimiento; durante la niñez se le practicó la exéresis de un lipoma lumbar, sin complicaciones aparentes; a los 6 años se estableció el diagnóstico, por menarquia temprana, pubarquia a los 10 años. Recibió tratamiento con inhibidores de la hormona de crecimiento y permaneció en seguimiento por los especialistas del servicio de Genética pediátrica, Reumatología, Psicología, Psiquiatría, Ortopedia y Oftalmología. Antes de los 15 años se le diagnosticó asma. El oftalmólogo estableció el diagnóstico de miopía y la trató con el uso correctivo de lentes. En la adolescencia manifestó alteraciones vasculares, y el angiólogo le diagnosticó insuficiencia venosa periférica. Desde entonces permanece en tratamiento con medias de mediana compresión y ácido acetilsalicílico. Inició su vida sexual a los 18 años, y no ha tenido detecciones oportunas de cáncer cervicouterino.

Acudió a control prenatal al servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, a las 18 semanas de embarazo, sin complicaciones. Refirió consumo de fármacos hematínicos y multivitamínicos desde la confirmación del embarazo. Cursó con infección de vías urinarias en el primer trimestre, con tratamiento médico no especificado y mejoría del cuadro clínico; también se diagnosticó condilomatosis vulvar, sin tratamiento.

Se otorgó tratamiento multidisciplinario por el servicio de Genética y Dermatología. Durante todo el embarazo recibió 100 mg de ácido ace-

tilsalicílico cada 24 h, dosis profiláctica hasta su interrupción, debido al riesgo de trombosis por las alteraciones vasculares y su enfermedad de base y, *per se*, por el embarazo. Se recomendó la interrupción del embarazo por vía abdominal, con seguimiento en la consulta posterior a la finalización de la cesárea debido a várices vulvares, con uso de medias de mediana compresión y toma de ácido acetilsalicílico.

El padecimiento se inició a las 35 semanas de embarazo, por fecha de la última menstruación, después de acudir a la consulta de control prenatal, donde se le diagnosticó elevación de las cifras tensionales. A su llegada al área de *triage* de Ginecología reportó: tensión arterial de 155-101 mmHg, posteriormente corroborada de 175-123 mmHg, y cefalea. En el área de admisión se inició tratamiento activo para preeclampsia. La hemodinamia materna reportó un gasto cardíaco de 4 L/min, índice cardíaco 2 L/min, resistencias vasculares sistémicas de 2835 dynas, resistencias vasculares sistémicas indexadas 5775 dynas. Se le administró reanimación hídrica inicial con soluciones cristaloides Hartmann 300 cc en carga de dosis única; posteriormente, 1 bolo de labetalol de 5 mg y nifedipino 30 mg. Se prescribió un esquema de Zuspan de impregnación, con 4 gramos de sulfato de magnesio porque refirió cefalea; a los 10 minutos se corroboró la tensión arterial que se encontró en 155-108 mmHg, por lo que se administró la segunda dosis de 5 mg de labetalol por vía intravenosa, con adecuada reacción a los 10 minutos, con tensión arterial de 148-92 mmHg. Se le diagnosticó preeclampsia, conforme a los criterios de severidad por cifras tensionales y síntomas. Los estudios de laboratorio reportaron: leucocitos $7.30 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 11.8 g/dL, plaquetas $145 \times 10^3/\mu\text{L}$, glucosa 67 mg/dL, creatinina 0.53 mg/dL, ácido úrico 4.7 mg/dL, bilirrubina directa 0.02 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.22 mg/dL, TGP 7 U/L, TGO 12 U/L, examen general de orina con proteínas 600 mg/dL (**Cuadro 1**). A la explora-

Cuadro 1. Evolución de los estudios de laboratorio al ingreso y egreso

| Estudios de laboratorios | 31/12/2019 (al ingreso) | 02/01/2020 (al egreso) |
|--------------------------|---|--|
| Leucocitos (x10e3/uL) | 7.3 | 9.4 |
| Neutrófilos (%) | 56.1 | 90.4 |
| Hemoglobina (gr/dL) | 11.8 | 9.0 |
| Hematocrito (%) | 34.5 | 28.6 |
| Plaquetas (x10e3/uL) | 145 | 130 |
| Glucosa (mg/dL) | 67 | 142 |
| Urea (mg/dL) | 24.1 | 43.3 |
| Creatinina (mg/dL) | 0.53 | 0.84 |
| Ácido úrico (mg/dL) | 4.7 | 6.2 |
| BT (mg/dL) | 0.24 | 0.22 |
| BD (mg/dL) | 0.02 | 0.04 |
| BI (mg/dL) | 0.22 | 0.18 |
| Albúmina (g/dL) | 2.29 | 2.68 |
| Proteínas (g/dL) | 5.4 | 4.8 |
| TGO (U/L) | 12 | 15 |
| TGP (U/L) | 7 | 8 |
| DHL (U/L) | 174 | - |
| Examen general de orina | pH 6.5, leucocitos 4 x campo, eritrocitos 1 x campo, proteínas 600 mg/dL. | pH 5.5, leucocitos 1-3 x campo, eritrocitos 3-5 x campo, proteínas 70 mg/dL. |

ción física se observaron: hipertrofia bilateral de manos, de predominio izquierdo (**Figura 1**) e hipertrofia de la pierna derecha (**Figura 2**); fondo uterino de 30 cm, a expensas de útero gestante. El peso estimado del feto, por ultrasonido, fue de 2193 g, con 33.3 semanas de embarazo por fetometría, hemodinamia fetal con arteria cerebral media IP 1.18 en percentil 3 (patológico), índice cerebro-placentario IP 0.84 en percentil menor de 1 (patológico); todos los trayectos medidos con diástole anterógrada. No se observó ningún saco de líquido amniótico medible. En los genitales (labios mayores) se observaron condilomas menores de 1 cm y várices vulvares (**Figura 3**), por lo que se decidió la interrupción

**Figura 1.** Hipertrofia bilateral de manos, de predominio izquierdo.

del embarazo por vía abdominal, por diagnóstico de anhidramnios y pérdida del bienestar fetal. Nació una mujer de 2350 g (percentil 32), talla de 45 cm, Apgar 8 y 9, Capurro 35.2, Silverman 3, sangrado total estimado de 1000 cc. El nuevo estudio de hemodinamia materna reportó valores dentro de los parámetros normales. No se advirtieron complicaciones; la paciente permaneció con cifras tensionales arteriales medias menores a 106 mmHg, con 100 mg de metoprolol cada 12 h, 60 mg de nifedipino cada 12 h y 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea en dosis profilácticas. Cursó con buena evolución clínica, con estudios de laboratorio de control en parámetros normales (**Cuadro 1**). Se decidió el alta del servicio a las 48 h, por mejoría clínica. Siete días después se retiraron los puntos de sutura quirúrgica sin eventualidades y, progresivamente, se retiró el medicamento hipertensivo por hipotensión. En la actualidad, la paciente permanece en seguimiento en los servicios de Dermatología, Genética y Vascular periférico por várices. Se cambió el esquema de tratamiento, de enoxaparina a aspirina 100 mg por vía oral cada 24 h de mantenimiento, para continuar en vigilancia médica. La recién nacida permaneció en observación, en el cunero patológico durante 48 h debido a taquipnea transitoria, por lo que



Figura 2. Hipertrofia en la pierna derecha.

recibió oxígeno complementario, con reacción satisfactoria. La madre y su hija fueron dadas de alta del hospital sin complicaciones aparentes.

DISCUSIÓN

Desde la primera descripción y hasta la fecha, se han diagnosticado poco más de 500 casos de síndrome de Proteus en países industrializados. Al respecto, parece haber una tendencia



Figura 3. Várices vulvares y condilomas.

de afectación a varones. Constituye una enfermedad progresiva que implica desfiguraciones severas, limitaciones físicas y reducción de la calidad de vida.^{9,10} En la paciente del caso, la expresión en mosaico y el tratamiento multidisciplinario desde la infancia superaron la esperanza de vida.

El análisis cromosómico de estos pacientes es común. Solo en 1 caso se detectó un segmento adicional en el brazo largo del cromosoma 1, que sugiere una mutación somática.^{11,12} El gen no es transmisible porque cuando se expresa en el cigoto induce la muerte temprana del embrión.^{13,14} En pacientes con este tipo de alteraciones hereditarias se sospecha que la enfermedad puede ocasionar pérdida gestacional recurrente.

En la paciente del caso, y en la mayoría de los casos descritos, no se observó el cuadro clínico completo. El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica.⁶ Las manifestaciones son más evidentes en los primeros años de vida y alcanzan la estabilización luego de la adolescencia.

El estrabismo, las cataratas y las convulsiones suelen afectar de forma importante la calidad de vida.³ Entre las manifestaciones clínicas del síndrome de Proteus se encuentran:¹

- a. Hemihipertrofia corporal: suele ser completa, pero se han reportado algunos casos de tipo parcial. No existe predilección por el lado derecho o izquierdo.
- b. Gigantismo parcial de manos y pies: de manera bilateral, con hipertrofia de tejidos blandos. En nuestro caso, la paciente tuvo hipertrofia bilateral de manos, con predominio izquierdo (**Figura 1**), y de la pierna derecha (**Figura 2**).
- c. Tumores de partes blandas: son de rápido crecimiento y aparecen en el tronco o la parte proximal de los miembros. Los más frecuentes son: lipomas, hamartomas, hemangiomas cavernosos, linfangiohemangioma. La paciente tenía antecedente de lipoma con exéresis durante la infancia.
- d. Alteraciones óseas: casi siempre en el cráneo y se observan como protuberancias en la zona fronto-temporal.
- e. Alteraciones oculares: exostosis periorbitarias, iris heterocromático, coloboma retiniano, nistagmo, estrabismo, escleróticas azules, telecantus, epibléfaron y hemimegalia del nervio óptico.¹⁵
- f. Manifestaciones pulmonares: tromboembolismo y quistes.^{16,17}
- g. Alteraciones genitourinarias: quistes renales y epididimales.¹⁸
- h. Crecimiento acelerado asimétrico: suele expresarse en los primeros años de vida, aunque la talla adulta final suele ser normal. Los valores analíticos de hormonas tiroideas y hormona del crecimiento no se alteran.
- i. Neuropatías: desmielinización, compresión del cuerpo calloso, hemimegaloocefalia, nódulos calcificados subependimales, quistes periventriculares, craneosinostosis, epilepsia, retraso mental.^{19,20}
- j. Lesiones cutáneas: sobre todo de tipo pigmentario, pero pueden observarse:
 - Nevos epidérmicos: aparecen con patrón mixto y suelen manifestarse en la mayoría de los casos.
 - Nevos melanocíticos pigmentarios: son frecuentes y aparecen con manchas “café con leche” o acrómicas.
 - Otras lesiones cutáneas: neurofibromas, fibromas, disminución del tejido subcutáneo, etc.

Se han propuesto diversos criterios diagnósticos, los primeros fueron los de Wiedemann y su grupo.²¹ Con el paso del tiempo, diversos autores han descrito diferentes signos clínicos: los de Clark en 1987,²² Costa en 1985²³, Samlaska en 1989²⁴ y Hotamisligil en 1990²⁵ (**Cuadro 2**). En la actualidad, el diagnóstico se establece con los hallazgos clínicos, radiológicos y evolutivos. El signo más específico es la coexistencia de una superficie plantar de aspecto cerebriforme.²⁶

Para clarificar estos criterios, en marzo de 1998 se convocó la primera Conferencia Nacional del Síndrome de Proteus para Padres y Familiares (National Institutes of Health de Bethesda, Maryland, EUA),²⁷ donde se establecieron una serie de criterios diagnósticos, recomendaciones,

**Cuadro 2.** Signos clínicos del síndrome de Proteus, según los criterios de diferentes autoresw

| Clark, et al (1987) ²² y Costa, et al (1985) ²³ | Samlaska, et al (1989) ²⁴ | Hotamilligil (1990) ²⁵ | Institutos Nacionales de Salud, EUA (1998) ²⁷ |
|---|---|---|--|
| <p>Principales Hemihipertrofia corporal Megadactilia Nevos epidérmicos Tumores subcutáneos Engrosamiento de la dermis Crecimiento acelerado</p> <p>Frecuentes Macrocefalia Amiotrofia Tumores profundos Retraso psicomotor Estrabismo Malformación craneal Dilataciones venosas</p> <p>Ocasionales Máculas acrómicas Manchas café con leche Convulsiones Malformaciones cerebrales Macroftalmia Ptosis Cataratas Miopía Nistagmo</p> | <p>Criterios mayores Hemihipertrofia (parcial o completa) Macroactilia Masas subcutáneas Lipomatosis Lipomatosis pélvica Hamartomas Hemangiomas cavernosos Linfangiohemangiomas Linfohemangioma Lipohemangioma Hamartoma hemolinfoangiomatoso Masas plantares o palmares Nevos del tejido conectivo Lipomatosis Exostosis craneales o en extremidades distales Nevos epidérmicos lineales o espirales Escoliosis</p> <p>Criterios menores <i>Cutáneos:</i> varicosidades, prominencias venosas, despigmentaciones, manchas “café con leche”, angioqueratomas, nevos del tejido conectivo, ausencia de mamas, neurofibroma, fibromas, disminución del tejido subcutáneo <i>Esqueléticos:</i> macrocefalia, crecimiento aumentado, genu valgus, cuello largo, anquilosis de codo, cifosis, pectum excavatum, retardo de crecimiento óseo, pies anchos, dislocación de la cadera <i>Craneofaciales:</i> estrabismo, defectos oculares, mala oclusión dentaria, paladar arqueado, pequeña circunferencia occipitofrontal, prognatismo mandibular, puente nasal disminuido, bajo asiento de los pabellones auriculares <i>Otros:</i> retaso mental, atrofia muscular, abdomen prominente, anomalías quísticas pulmonares, crisis convulsivas, desarrollo precoz mamario, piernas musculosas, nódulos en las cuerdas vocales, hipertrofia de pene, nariz picuda</p> | <p>Macroactilia y hemihipertrofia: 5 puntos Engrosamiento palmar o plantar: 4 puntos Tumores subcutáneos y lipomas: 4 puntos Nevos epidérmicos: 3 puntos Macrocefalia o exostosis craneales: 2.5 puntos Al resto de anomalidades menores: 1 punto</p> | <p>A 1. Nevos del tejido conectivo</p> <p>B 1. Nevos epidérmicos 2. Crecimiento desproporcionado (uno o más) de los miembros: Brazos y piernas Manos, pies y dedos Cráneo Hiperostosis Conducto auditivo externo Hiperostosis Vértebras Megaespondilodisplasia Vísceas Bazo y timo 3. Tumores específicos antes de finalizar la segunda década (cualquiera de ambos) Cistadenomas bilaterales de ovario Adenoma monomorfo de parótida</p> <p>C 1. Tejido adiposo no regulado (solo uno) Lipomas Ausencia regional de grasa 2. Malformaciones vasculares (una o más) Malformaciones capilares Malformaciones venosas Malformaciones linfáticas 3. Fenotipo facial Dolicocéfalia Cara alargada Inclinación leve debajo de las comisuras palpebrales</p> |
| Si el paciente tiene cuatro de los siete criterios se establece el diagnóstico de la enfermedad. | Si el paciente cumple con cuatro de los siete criterios mayores se establece el diagnóstico de la enfermedad. | El diagnóstico se establece si el paciente suma 13 o más puntos | El único criterio específico incluido en la categoría A, ante todos los criterios obligatorios es suficiente para establecer el diagnóstico, además de dos criterios de la categoría B o tres de la C. |

guías de evaluación y diagnósticos diferenciales. Los criterios generales (obligatorios) fueron: distribución de las lesiones en mosaico, curso progresivo y aparición esporádica; por su parte, los criterios específicos se clasificaron en las categorías A, B y C. El criterio incluido en la categoría A: la coexistencia de todos los criterios obligatorios es suficiente para establecer el diagnóstico, así como dos de la categoría B o tres de la C.²⁷

Las pruebas diagnósticas deben incluir:

- Tomografía computada: útil para evaluar las malformaciones quísticas pulmonares.
- Resonancia magnética abdominal: importante para identificar lipomas ocultos, que pueden tener un comportamiento agresivo.
- Resonancia magnética del sistema nervioso central: imprescindible para descartar anomalías adicionales.²⁶
- Cariotipo: debido a la posibilidad de encontrar alguna translocación o pérdida.²⁷
- Radiografías óseas seriadas.

Entre los diagnósticos diferenciales es necesario destacar otro tipo de enfermedades hamartomatosas: neurofibromatosis, síndromes de Kippl-Trenaunay, Mafucci, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Parkes-Weber, nevo epidérmico, lipomatosis simétrica y lipomatosis encefalo-craneocutánea.^{1,28}

El pronóstico se establece según la ubicación y el grado de sobrecrecimiento de los tejidos afectados, además de otras complicaciones importantes: bulas pulmonares y anomalías del sistema nervioso central.⁶ La principal causa de muerte prematura es la tromboembolia pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda; la mortalidad estimada es de 25% antes de los 20 años.²⁹

En el caso aquí expuesto, la tromboprolifaxis mecánica y el ácido acetilsalicílico desde la adolescencia y durante el embarazo demostraron su eficacia como tratamiento.

El tratamiento del síndrome de Proteus debe ser multidisciplinario, con la intervención de un dermatólogo, genetista, traumatólogo, vascular periférico, nutricionista, oftalmólogo, cirujano, neurólogo y salud mental.³⁰

Existen nuevas terapias relacionadas con la vía PI3K/AKT/mTOR. El ARQ 092 es un fármaco que se administra por vía oral, es un inhibidor alostérico selectivo del AKT, evaluado in vitro en células de pacientes con síndrome de Proteus con mutaciones activantes del gen AKT1, que ha demostrado disminuir la fosforilación del AKT e inhibir la cascada de señalización. En la actualidad están en marcha ensayos clínicos con ARQ 092 en pacientes con síndrome de Proteus, cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida y reducir los síntomas.³¹

CONCLUSIÓN

Hasta la fecha siguen sin conocerse las implicaciones en la salud sexual y reproductiva de las mujeres con síndrome de Proteus; el informe de este caso fue exitoso. Las malformaciones vasculares y las alteraciones del tejido adiposo sugieren un factor de riesgo que altera la regulación de la angiogénesis y la insuficiencia venosa supone un promotor de trombosis; a su vez, esto puede considerarse riesgo de preeclampsia, por lo que se sugiere el tratamiento multidisciplinario temprano para evitar complicaciones. *Per se*, deben informarse y recopilarse más casos para aceptar esta hipótesis.

REFERENCIAS

1. Guerra-Tapia A, Rodríguez-Vázquez M. Síndrome Proteus. *Piel* 2001; 16: 248-52. [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(01\)72456-2](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(01)72456-2)



2. Graetz I. Über einen Fall von sogenannter "totaler halbseitiger Körperhypertrophie". *Z. Kinder-Heilk* 1928; 45: 381-403. <https://doi.org/10.1007/BF02248685>
3. Lal N, Bandyopadhyay D, Sarkar AK. Unilateral hypertrophic skin lesions, hemimegalencephaly, and meningioma: The many faces of Proteus syndrome. *Indian Dermatol Online. J* 2015;6 (5): 348-51. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.164477>.
4. Carbajal LR, Navarrete MJ. Editorial: Enfermedades raras. *Acta Pediatr Mex* 2015; 36: 369-73. <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1057>
5. Child FJ, Werring DJ, Vivier EW. Proteus syndrome: diagnosis in adulthood. *Br J Dermatol* 1998; 139: 132-136. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02330.x>
6. Rocha R, Estrella M, Amaral D, Barbosa A, et al. Proteus syndrome. *An Bras Dermatol*. 2017; 92 (5): 717-20. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174496>
7. Redondo P. Malformaciones vasculares (I). Concepto, clasificación, fisiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2007; 98 (3): 141-58. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(07\)70038-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(07)70038-8)
8. Sánchez López M, Martínez Fernández R, Santamaría Carro A. Manifestaciones oculares en el síndrome de Proteus. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007; 82 (3): 175-8. http://scielo.isciii.es/pdf/aseo/v82n3/comunicacion3.pdf?origin=publication_detail
9. Capurro NJ, Carignano AM, Ottino A. Proliferación fibrosa cerebriforme, correlación con el síndrome de Proteus. *Patología*. 2008; 46 (4): 351-4.
10. Bennàsar A, Ferrando J. Síndromes de neoplasias múltiples familiares con manifestaciones cutáneas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2009; 37 (2): 71-8. <https://es.scribd.com/document/394007641/tumores-familiares-con-manifestaciones-cutaneas-pdf>
11. Say B, Carpenter NJ. Report of a case resembling the Proteus syndrome with a chromosome abnormality. *Am J Med Genet*. 1988; 31: 987-89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320310434>
12. Vaughn RY, Selinger AD, Howell CG, Parrish RA, et al. Proteus syndrome: diagnosis and surgical management. *J Pediatr Surg*. 1993; 28: 5-10. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(05\)80344-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(05)80344-6)
13. Hamm H. Cutaneous mosaicism of lethal mutations. *Am J Med Genet*. 1999; 85: 342-345. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990806\)85:4<342::AID-AJMG6>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990806)85:4<342::AID-AJMG6>3.0.CO;2-8)
14. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16: 899- 906 [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)80249-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)80249-9)
15. Bouzas EA, Krasnewich D, Koutroumanidis M, Papadimitriou A, et al. Ophthalmologic examination in the diagnosis of Proteus syndrome. *Ophthalmol*. 1993; 100: 334-38. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31645-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31645-3)
16. Newman B, Urbach AH, Orenstein D, Dickman PS. Proteus syndrome: emphasis on the pulmonary manifestations. *Pediatr Radiol*. 1994; 24: 189-93. <https://doi.org/10.1007/BF02012188>
17. Eberhard DA. Two years old boy with Proteus syndrome and fatal pulmonary thromboembolism. *Pediatr Pathol*. 1994; 14: 771-79. <https://doi.org/10.3109/15513819409037674>
18. Bale PM, Watson G, Collins F. Pathology of osseous and genitourinary lesions of Proteus syndrome. *Pediatr Pathol*. 1993; 13: 797-809. <https://doi.org/10.3109/15513819309048266>
19. Del Rosario Barona-Mazuera M, Hidalgo-Galván LR, De la Luz Orozco-Cobarrubias M, Duran-McKinster C, et al. Proteus syndrome: mew findings in seven patients. *Pediatr Dermatol*. 1997; 14: 1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1997.tb00417.x>
20. Dietrich RB, Glidden DE, Roth GM, Martin RA, et al. The Proteus syndrome: CNS manifestations. *Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 987-90.
21. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, et al. The Proteus syndrome. *Eur J Pediatr*. 1983; 140: 5-12. <https://doi.org/10.1007/BF00661895>.
22. Clark RD, Donnai D, Rogers J, Cooper J, et al. Proteus syndrome: an expanded phenotype. *Am J Med Genet*. 1987; 27: 99-117. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320270111>
23. Costa T, Fitch N, Azouz EM. Proteus syndrome: report of two cases with pelvic lipomatosis. *Pediatrics* 1985; 76: 984-89.
24. Samlaska CP, Levin SW, James WD, Benson PM, et al. Proteus syndrome. *Arch Dermatol*. 1989; 125: 1109-1114. <https://doi.org/10.1001/archderm.1989.01670200085015>
25. Hotamisligil GS. Proteus syndrome and hamartoses with overgrowth. *Dysmorphol Clin Genet*. 1990; 4: 87-102.
26. DeLone DR, Brown WD, Gentry LR. Proteus syndrome: craniofacial and cerebral MRI. *Neuroradiol*. 1999; 41: 840-43. <https://doi.org/10.1007/s002340050853>
27. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, et al. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet*. 1999; 84 (5): 389-95. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990611\)84:5<389::aid-ajmg1>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990611)84:5<389::aid-ajmg1>3.0.co;2-o)
28. Schnake Ch, Vejar L, Solar M, Ibanez R, et al. Síndrome Proteus: Contribución a su delineación clínica. *Rev Chil Pediatr*. 1986; 57 (6): 585-94. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41061986000600026>
29. Sapp JC, Hu L, Zhao J, Gruber A, Schwartz B, et al. Quantifying survival in patients with Proteus syndrome. *Genetics in medicine*. 2017; 19 (12): 1376-79. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.65>
30. Rodenbeck D, Greyling L, Anderson J, Davis L. Early Recognition of Proteus Syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33 (5): e306-10. <https://doi.org/10.1111/pde.12900>
31. Lindhurst M, Yourick M, Yu Y, Savage R, et al. Repression of AKT signaling by ARQ 092 in cells and tissues from patients with Proteus syndrome. *Sci Rep*. 2015; 11 (5): 17162. <https://doi.org/10.1038/srep17162>