



Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778  
Nº 5, volume 5, artigo nº 142, Julho/Dezembro 2019  
D.O.I: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v5n5a142>  
Edição Especial

## **SÍNDROME DE PROTEUS: UM PANORAMA GERAL**

**Luane Godinho Carino da Silva<sup>1</sup>**

Graduanda em medicina

**Vanusa Aparecida Teixeira Viana<sup>2</sup>**

Graduanda em medicina

**Brunella Arêas de Macedo<sup>3</sup>**

Graduanda em medicina

**Ericson Souza de Almeida<sup>4</sup>**

Graduando em medicina

**Ludmilla Rangel Resgala<sup>5</sup>**

Doutoranda em neurociências

### **Resumo**

A Síndrome de Proteus é uma doença genética que causa deformações e crescimento desordenado de partes do corpo. Essa desordem está diretamente ligada à causa genética, apesar de não ser herdada geneticamente; é diagnosticada de forma clínica e não tem um tratamento definitivo, mas podem ser feitas cirurgias com objetivo de remover tumores,

<sup>1</sup> Centro Universitário Redentor, Departamento, Itaperuna-RJ, lugodinho07@gmail.com

<sup>2</sup> Centro Universitário Redentor, Departamento, Itaperuna-RJ, vanusaviana15@outlook.com

<sup>3</sup> Centro Universitário Redentor, Departamento, Itaperuna-RJ, brunella\_macedo@hotmail.com

<sup>4</sup> Centro Universitário Redentor, Departamento, Itaperuna-RJ, ericondealmeida@gmail.com

<sup>5</sup> Centro Universitário Redentor, Departamento, Itaperuna-RJ, ludmillacrangel@gmail.com

excesso de pele e algumas outras áreas afetadas. O presente artigo visa esclarecer e orientar temas relacionados à síndrome; como causas, características, consequências, tratamentos e informações adicionais. As análises foram baseadas em dados e informações reunidas de publicações online e artigos científicos. Pretende-se, dessa forma, propagar conhecimento a respeito desta síndrome rara. Concluiu-se que a Síndrome de Proteus é extremamente deletéria, podendo implicar em tumores ou variações fenotípicas fatais, sendo o mosaicismismo o principal fator de redução da letalidade da doença.

**Palavras-chave:** hemi-hipertrofia, gigantismo, mosaicismismo.

### **Abstract**

Proteus syndrome is a genetic disease that cause deformations and irregular growth in parts of the body. This disorder is directly associated to genetic causes, although it is not genetically inherited. It is diagnosed in a clinic way and there is not a definitive treatment, but surgeries can be performed with the aim to remove tumors, excess skin and other affected areas. This article aims to clarify and guide issues related to this syndrome, likely causes, characteristics, consequences, treatments and additional information. The analysis was based in gathered data and information from online publications and scientific articles. It intends, to spread knowledge about this rare syndrome. It was concluded that the Proteus Syndrome is extremely deleterious, it can implicate in tumors or fatal phenotypic variations, mosaicism is the main factor reducing the lethality of the disease.

**Keywords:** hemihypertrophy, gigantism, mosaicism.

## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Proteus é classificada como uma má formação similar a um tumor, mas que não é uma neoplasia, responsável por afetar os três folhetos embrionários, acarretando o crescimento excessivo dos tecidos que determinam o gigantismo em alguns membros, nervos pigmentados, tumores subcutâneos, macrocefalia, visceromegalias, no entanto o desenvolvimento mental não é afetado. (KHANGEMBAM, 2013)

Seus primeiros sinais já aparecem na infância, com um crescimento desproporcional dos membros, devido a isso na fase adulta ocorre a hemi-hipertrofia, que é o crescimento acentuado de um dos membros. Ainda, essa síndrome pode acarretar uma série de outras complicações como malformação vascular, escoliose, dor nas costas, dor aguda na lombar, trombose e esplenomegalia.

Sua herança genética foi comprovada por Lindhurst que liderando um grupo de pesquisa, no ano de 2011, analisou o sequenciamento genético de pacientes com a síndrome, encontrando uma mutação somática no oncogene AKT1 e o mosaicismismo para

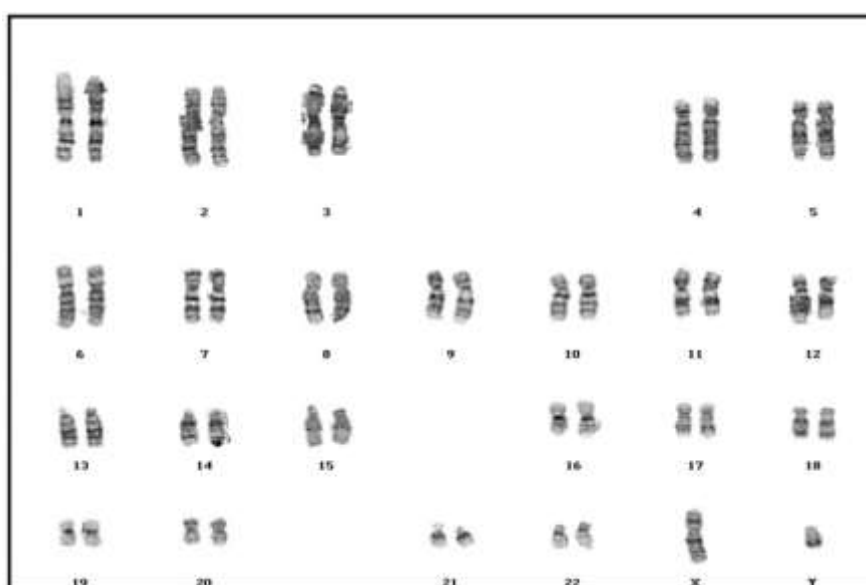
uma mutação, que é letal no estado não mosaico, foi comprovado. Ainda, nesse estudo a relação da disfunção da via PI3K-AKT com o crescimento excessivo, foi comprovado. (SENE, 2013)

O tratamento para essa síndrome inclui ortopedia, cirurgia plástica e vascular, serviços de genética e diagnóstico por imagem, ainda, as cirurgias propostas incluem correção de deformidades e até amputação do membro comprometido. Por ser uma doença rara e causadora de deformidades severas há um grande preconceito por parte da sociedade, de forma que esta anomalia também atue como um facilitador no desenvolvimento de baixa autoestima, isolamento social e tristeza, que muitas vezes culminam em um quadro de depressão, sendo necessário acompanhamento psicológico. O tratamento feito é multidisciplinar já que inclui o tratamento clínico e psicológico. (ROCHA *et. al*, 2017)

A expectativa de vida para pessoas com síndrome de Proteus é pouco estimada devido à raridade da síndrome, variando de acordo com a gravidade das anomalias. O tromboembolismo pulmonar e a falência respiratória, predispostos pelas más formações vasculares, convalescência cirúrgica e a deformidade a mobilidade restrita, são as principais causas para a morte prematura. (JAMIS-DOW CA *et. al*, 2004).

Portanto, o objetivo do presente estudo é destinado à pontuação de causas, consequências, incidência e prevalência da síndrome de Proteus, relacionando-as a fatores genéticos.

## CARIÓTIPO



**Figura 01: Cariótipo normal (46, XY)**

Fonte: Serehi (2005)

Os indivíduos acometidos pela Síndrome de Proteus apresentam cariotipagem relativamente normal, sem alterações estruturais ou numéricas, a mutação está relacionada a uma alteração na enzima AKT1, conhecida cientificamente como v-aktmurinethymoma viral oncogenehomolog 1 (AKT1), sendo comprovado o moisaicismo somático, visto que no estado não mosaico, é letal. Essa enzima é fundamental na mediação de resposta à insulina, condição de crescimento semelhante à insulina e à glicose. Neste sentido, a ativação somática da enzima AKT1 é capaz de promover, de acordo com a proporção de sua mutação, crescimento desproporcional de tecidos somados ao surgimento de diversos tumores pelo corpo. (SENE *et al.*, 2013)

## FENÓTIPO

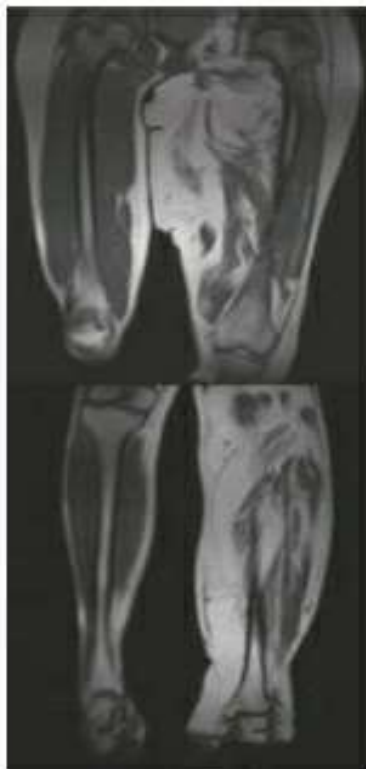
O fenótipo dessa síndrome apresenta malformações causadas por um crescimento excessivo e multifocal dos tecidos, derivados dos três folhetos germinativos, que determinam gigantismo parcial dos membros, nervos pigmentados, tumores subcutâneos, macrocefalia e visceromegalias, porém com desenvolvimento mental normal. (SENE *et al.*, 2013)

Ademais, existem alguns quadros associados a síndrome de proteus, como: hemi-hipertrofia parcial ou completa, macrodactilia, exocitose, massa giriforme palmar ou plantar, nevo epidérmico linear e tumores de subcutâneo com componente vascular sanguíneo e linfático. (BERTANHA *et al.*,2015)



**Figura** 02 - Hipertrofia das extremidades inferiores (A e B) e presença de emangiomas (C)

Fonte: BERTANHA *et. al* (2015)



**Figura 03: Ressonância magnética dos membros inferiores com sequências coronais ponderadas em T1 evidenciando aumento difuso do membro inferior esquerdo devido à extensa proliferação do tecido adiposo associado à atrofia dos grupamentos musculares adjacentes.**

Fonte: KHANGEMBAM et. al (2013)

## **CAUSAS**

A Síndrome de Proteus é uma manifestação não hereditária que ocorre nos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário. Os achados clínicos modificam-se no decorrer do tempo, visto que é uma síndrome de rara incidência, e conseqüentemente de difícil identificação. (JUNIOR, *et. al*)

Entretanto, de acordo com os relatos obtidos, sua causa está relacionada a uma mutação no gene AKT1, o qual é responsável pela regulação do crescimento, proliferação e morte celular. Sendo assim, as células de um indivíduo portador desta síndrome crescem e se reproduzem deliberadamente, não havendo o controle celular necessário. Dessa forma, ocasionando deformações nos tecidos devido ao gigantismo parcial dos membros. (GHR, *online*)

O gene AKT1 quando exerce suas atividades normais proporciona o controle do crescimento celular, ou seja, quando a célula cresce demasiadamente ou se divide excessivamente, este gene induz a sua apoptose, evitando possíveis transtornos. Em contrapartida, no caso da Síndrome de Proteus, este gene sofre uma mutação que inibe sua atuação da forma correta, acarretando os sintomas já citados. A medida que as células

continuam a crescer e se dividir, algumas terão a mutação e outras não, fato que caracteriza a síndrome em decorrência de um mosaicismo somático. (GHR, *online*)

Quando não se relata o mosaicismo somático, ou seja, quando todas as células do indivíduo portam a mutação gênica no AKT1, a síndrome torna-se letal, visto que não existem casos relatados sem a ocorrência do mosaicismo. (JUNIOR, *et. al*)

## **INCIDÊNCIA – PREVALÊNCIA**

A síndrome de Proteus atinge menos de 1 em 1 milhão de pessoas no mundo, ratificando sua condição rara (GHR, *online*). Dados afirmam que cerca de 67 casos foram relatados na literatura inglesa até 1997 (VIEIRA *et. al*, 2001), e a partir de 1999 até os dias de hoje, menos de 200 casos (JAMIS-DOW CA *et. al*, 2004). Alguns pesquisadores acreditam que o número de casos da Síndrome de Proteus é ainda menor, uma vez que existe a ocorrência de erros diagnósticos, os quais são confundidos com outras condições em que os pacientes possuem alto índice de proliferação celular, o que provoca o crescimento anormal de uma determinada região do corpo, devido à ausência de regulação das células acometidas por esse problema (GHR, *online*).

As causas mais comuns de morte prematura nos indivíduos nascidos com a Síndrome se deve a embolia pulmonar e insuficiência respiratória. A má formação vascular, convalescença cirúrgica e em casos mais graves, a mobilidade muito restrita, são fatores que influenciam diretamente a ocorrência de embolia pulmonar (JAMIS-DOW CA *et. al*, 2004).

Com relação a prevalência dessa síndrome na sociedade, não há riscos conhecidos para a descendência da pessoa afetada. Entretanto, o número de indivíduos portadores da síndrome que conseguem se reproduzir é restrito. Logo, os riscos em uma nova gestação em que os pais já possuem em filho afetado e para as pessoas portadoras da síndrome que se reproduzem, não aumentam em comparação com a população geral. (BIESECKER LG & SAPP JC, 2012)

Devido à ocorrência de erros diagnósticos na Síndrome de Proteus, deve existir um diagnóstico diferencial comparando tal síndrome com outros distúrbios congênitos, como, neurofibromatose, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome de Bannayan, síndrome de Maffucci e síndrome de hemi-hiperplasia/lipomatose. Além disso, existem alguns critérios pré-determinados para realização de um diagnóstico correto e preciso para um paciente portador dessa síndrome (ROCHA *et. al*, 2017). Alguns destes critérios seguem no quadro abaixo:

### Quadro 01: Critérios diagnóstico da Síndrome de Proteus

➤ Critérios gerais:
Distribuição em mosaico das lesões
Ocorrência esporádica
Curso progressivo
➤ Critérios específicos
• Categoria A:
○ Nevo do tecido conjuntivo cerebriforme (lesões da pele caracterizadas por lesões profundas) sulcos e espirais, semelhantes à superfície do cérebro.
• Categoria B:
○ Nevo epidérmico linear
○ Assimetria, crescimento desproporcional de um ou mais membros
Membros: braços, pernas, mãos, pés, dedos
Crânio (hiperostose)
Meato auditivo externo (hiperostose)
Vértebras ( megaespondilodisplasia)
Vísceras: baço ou timo
○ Tumores específicos antes dos 20 anos:
Cistadenoma ovariano
Adenoma monomórfico das glândulas parótidas
• Categoria C:
○ Desregulação do tecido adiposo:
Lipomas
Ausência de tecido adiposo na área
○ Malformações vasculares:
Malformação capilar
Malformação venosa
Malformação linfática
○ Cistos pulmonares
○ Fenótipo facial (mostrado em pacientes com Síndrome de Proteus que têm deficiência intelectual e, em alguns casos, convulsões e/ou malformações cerebrais):
Dolicocefalia
Face alongada
Fissuras palpebrais oblíquas e / ou ptose
Ponte nasal deprimida
Nonas estreitas ou largas
Boca aberta em repouso

Fonte: Adaptado de Rocha *et. al* (2017)

## **TRATAMENTO**

O tratamento da Síndrome de Proteus deve estar submetido a suportes clínicos e psicológicos, pois as deformidades apresentam grande estigma social. Além disso, o supercrescimento multifocal dos tecidos pode resultar em uma disfunção biomecânica e limitação funcional, exigindo correções ortopédicas, podendo em devidos casos, mais graves, haver a amputação do membro. Concomitantemente, o paciente deve ser encaminhado para uma equipe de cirurgia vascular e plástica. (ROCHA *et. al*, 2017)

Portando, infere-se que tais medidas devem ser tomadas a fim de amenizar o quadro crítico do paciente, permitindo que o mesmo possua uma melhor qualidade de vida. Assim, paulatinamente, ele desfrutará de novas interações sociais capazes de estabilizar o seu psicológico.

## **EXPECTATIVA DE VIDA**

Os dados sobre a mortalidade de síndromes raras como a de Proteus são pouco estimáveis. Em vista disso, Sapp JC *et. al* (2017) baseou-se em registros de uma pesquisa clínica para desenvolver alguma estimativa sobre a expectativa de vida dos portadores desta síndrome.

Nesse registro, foram analisados 64 pacientes. A mediana das idades dos diagnósticos foi de 19 meses. Baseado nisso, houve 25% de probabilidade de morte aos 22 anos. Dentre os 11 pacientes que morreram, 10 foram antes dos 22 anos e um único após essa idade. Tais dados quantificam a elevada incidência de morte prematura. Além disso, é possível notar que o processo da síndrome se modera após o final da adolescência. Diante do exposto, vê-se a necessidade de haver uma intervenção maior direcionada para a faixa etária pediátrica visando diminuir o índice de mortalidade dos portadores da Síndrome de Proteus. (SAPP JC *et. al*, 2017)

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Infere-se, portanto, que a Síndrome de Proteus é de fato rara e ainda de difícil identificação, sendo necessária pesquisas e análises mais profundas acerca das características que a determinam. Os pacientes que sobrevivem com essa síndrome possuem o mosaicismismo somático, posto que quando há a sua ocorrência com a ausência do mosaicismismo, torna-se letal, não possibilitando a chance de viver. Além disso, o seu tratamento é feito com o intuito de gerar mais conforto para o paciente, amenizando seus efeitos, visto que não existe uma cura. Como relatado, o alto índice de mortalidade precoce,



corroborando a elevada importância que se deve dar ao tratamento dos pacientes da faixa etária pediátrica, a fim de prosperar sua longevidade. Por meio dessa breve revisão da literatura, enfatizamos a importância do diagnóstico precoce da síndrome de Proteus e a necessidade de acompanhamento multidisciplinar, tendo em vista suas complicações.

## REFERÊNCIAS

BERTANHA, Matheus et al. Desafios clínicos e psicossociais no tratamento de um paciente com síndrome de Proteus. *J. vasc. bras*, v. 14, n. 4, p. 346-350, 2015.

JAMIS-DOW CA, Turner J, Biesecker LG, Choyke PL. Radiologic manifestations of Proteus Syndrome. *RadioGraphics*. 2004;24:1051-68

JUNIOR, Ivan et al. Proteus Syndrome. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 30, n. 2, p. 303-310, 2001.

JUNIOR, IVAN MALUF et al. Síndrome de Proteus: relato de casos.

KHANGEMBAM, Bangkim Chandra et al. Proteus syndrome: a case report with bone scintigraphy findings. **Diagn Interv Radiol**, v. 19, p. 240-3, 2013.

ROCHA, Ritha de Cássia Capelato et al. Proteus syndrome. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 717-720, 2017.

SAPP, Julie C. et al. Quantifying survival in patients with Proteus syndrome. *Genetics in medicine*, 2017.

SENE, Letícia Silva; SALES, Polyane de Oliveira; CHOJNIK, Rubens. Proteus syndrome: case report. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 4, p. 318-320, 2013.

SEREHI, Daniele Canavezi. **Avaliação dos Polimorfismos Cromossômicos das Regiões de Heterocromatina Constitutiva em Pacientes com Suspeita de Infertilidade e Aborto Habitual**. 2005. Tese de Doutorado. Universidade Metodista de São Paulo.

U.S National Library of Medicine. Proteus Syndrome. Genetics Home Reference. Disponível em <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/proteus-syndrome#statistics>>. Acesso em 12 jun. 2019

VIEIRA, Nara Regina Nunes et al. Síndrome de Proteus: Relato de caso. **Anais brasileiros de dermatologia**, 2001.