

Desafios clínicos e psicossociais no tratamento de um paciente com síndrome de Proteus

Clinical and psychosocial challenges in the treatment of a patient with Proteus syndrome

Matheus Bertanha¹, Regina Moura¹, Marcone Lima Sobreira¹, Lied Martins Santiago Pereira², Rodrigo Gibin Jaldin¹, Manuella Pacífico de Freitas Segredo², Hamilton Almeida Rollo¹, Winston Bonetti Yoshida¹

Resumo

A Síndrome de Proteus é uma rara associação de malformações que podem afetar vários tecidos e órgãos. É caracterizada por macrodactilia bilateral, hipertrofia craniana, anomalias ósseas, escoliose, hamartomas de tecidos moles, nevo verrucoso pigmentar, anormalidades viscerais e outras hipertrofias. Há pouco mais de 200 casos notificados em todo o mundo. O presente artigo relata a evolução clínica de um paciente pediátrico com essa síndrome. A criança apresentou desnutrição grave associada ao extremo gigantismo de membros inferiores. Além disso, apresentou repercussões psicossociais relacionadas à exclusão social. A doença tornou-se mais grave e progrediu como síndrome consumptiva. Finalmente, os pais concordaram com a amputação dos membros inferiores hipertroficados. Um ano após as amputações, a criança estava totalmente reabilitada, protetizada dos membros amputados, com melhora nutricional, além de apresentar notória recuperação psicológica e reinserção social, o que representou melhora significativa da qualidade de vida para o paciente.

Palavras-chave: amputação; anormalidades congênicas; anormalidades musculoesqueléticas.

Abstract

Proteus syndrome is a rare combination of malformations that can affect several tissues and organs. It is characterized by bilateral macrodactyly, cranial hypertrophy, bone anomalies, scoliosis, soft-tissue hamartomas, verrucous pigmented nevus, visceral abnormalities and other forms of hypertrophy. Just over 200 cases have been reported worldwide. This article reports on the clinical course of a pediatric patient with this syndrome. The child had severe malnutrition associated with extreme gigantism of the lower limbs and also psychosocial problems related to social exclusion. As the disease progressed it exacerbated and evolved into a wasting syndrome. After several years, the parents agreed to amputation of the hypertrophic lower limbs. One year after the amputations the child had been rehabilitated and had adapted to prostheses, with nutritional improvement and notable psychological recovery and social reintegration, which represented a significant improvement in his quality of life.

Keywords: amputation; congenital abnormalities; musculoskeletal abnormalities.

¹ Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Botucatu, São Paulo, Brasil.

² Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Pediatria, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Agosto 04, 2015. Aceito em: Setembro 14, 2015.

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Proteus foi originalmente descrita por Cohen e Hayden em 1979¹ como uma nova desordem caracterizada pelo crescimento descontrolado de tecidos e órgãos. Essa doença foi designada Síndrome de Proteus (SP) por Wiedemann et al. em 1983², como forma de descrever a grande variedade de expressões clínicas, as quais incluem a presença de gigantismo das mãos, pés ou ambas as extremidades, hipertrofia craniofacial³, anormalidades ósseas⁴, escoliose⁵, hamartomas de tecidos moles, nevo verrucoso pigmentado, anomalias viscerais e acelerado crescimento nos primeiros anos de vida do paciente⁶⁻⁸. Há apenas aproximadamente 200 casos descritos em todo o mundo⁹.

Outros quadros foram associados a esta síndrome posteriormente, 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^{7,10,11}. Parte dessas alterações são encontradas em outras síndromes, como Klippel-Trenaunay, Maffucci e neurofibromatose, entretanto, a SP se diferencia das demais por apresentar, caracteristicamente, malformações mesodérmicas e assimétricas^{9,12}.

O objetivo deste relato é demonstrar a evolução clínica de um paciente portador da SP, o qual apresentava um quadro de grave desnutrição além de problemas psicossociais, que foram revertidos após a amputação dos membros inferiores muito afetados.

PARTE I - SITUAÇÃO CLÍNICA

Uma criança de três anos de idade, do sexo masculino, acompanhado pela Equipe de Cirurgia Vascular, apresentando gigantismo de ambos os pés, gigantismo de perna e coxa esquerdas, nevo verrucoso e hiperpigmentado em coxa, varizes de membro inferior esquerdo e hemangioma plano em dimídio esquerdo, incluindo braço e perna esquerdos, remetendo inicialmente a Síndrome de Klippel-Trenaunay (Figura 1). Entretanto apresentava, ainda, escoliose de coluna cervico-torácica e hamartoma em hemitórax direito, o que pode então melhor caracterizar o caso como SP (Figura 1).

Ao longo de quatro anos foi realizado apenas o acompanhamento clínico da criança. Nenhuma intervenção foi autorizada pelos familiares nesse período. Foram realizados vários exames complementares durante todo o seguimento clínico. Entre eles, o ultrassom duplex vascular (USD) demonstrou que o sistema venoso profundo era normal nos membros



Figura 1. Hipertrofia de ambas as extremidades inferiores, pior à esquerda (A, B); Hemangioma (C).

inferiores, mas pôde-se observar a presença de uma veia ciática posterior dilatada no membro inferior esquerdo, além de malformações arteriovenosas superficiais com comunicações fistulosas nesse membro. A angiotomografia e a angiorressonância não acrescentaram nada ao obtido pelo USD. Exames de raios X, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM), eletrocardiograma (ECG), exames hematológicos e urinários não demonstraram alterações significativas, exceto pelas alterações ortopédicas já descritas.

Durante o acompanhamento, a criança apresentou piora progressiva da hipertrofia dos pés e passou a apresentar deterioração ponderal intensa. Além da desnutrição, houve piora da deambulação causada, principalmente, pela hipertrofia dos pés (Figura 2) e, devido a suas deformidades, tinha um perfil psicológico introvertido, com poucos amigos e relacionamentos sociais fracos.

Diante disso, após quatro anos, a família finalmente concordou com a proposta de amputação bilateral dos membros inferiores.

As opções de tratamento para a SP são:

- 1) Acompanhamento clínico expectante;
- 2) Embolização das malformações vasculares com microesferas;
- 3) Cirurgias plásticas reconstrutoras;
- 4) Amputações de membros.

■ PARTE II - O QUE FOI FEITO

Uma equipe multidisciplinar composta de ortopedistas, fisioterapeutas, cirurgiões vasculares, cirurgiões plásticos, pediatras e psiquiatras chegou a consenso que a melhor opção seria a realização da amputação transfemoral do membro inferior esquerdo e transtibial do membro inferior direito. Essa opção foi apresentada aos pais da criança e eles aceitaram a sugestão.

O procedimento foi realizado em um único ato operatório: amputação transfemoral à esquerda e transtibial à direita. No intraoperatório, no membro inferior direito, a pele e demais tecidos profundos eram de aspecto normal; no entanto, no membro inferior esquerdo existiam malformações vasculares, com emaranhados de vasos com fibrose e trombose, sem sangramento ativo, e fistulas arteriovenosas superficiais. Os procedimentos foram realizados sem intercorrências. No pós-operatório, a cicatrização do lado direito ocorreu de forma adequada e rápida. Porém no lado esquerdo, o mesmo lado das malformações vasculares, ocorreu deiscência e a cicatrização deu-se

de forma lenta, por segunda intenção. Infecção do sítio operatório deiscente foi tratada com antibióticos e a cicatrização completa ocorreu após dois meses.

Após um ano das amputações, a criança já estava adaptada e reabilitada com próteses em ambos os membros inferiores e estava recuperada da desnutrição (Figura 3). Também apresentou melhora psicossocial,



Figura 2. Paciente apresentando hipertrofia de ambos os membros inferiores, hamartomas, hemangiomas e desnutrição.



Figura 3. Seguimento pós-cirúrgico com reabilitação com próteses de membros inferiores e melhoria nutricional.

com recuperação da autoconfiança, ressocialização, apresentando mais disposição para participar de jogos e brincadeiras normais para a idade. Teve bom desempenho intelectual escolar, acompanhando sem dificuldade as atividades apropriadas para a idade.

■ DISCUSSÃO

O diagnóstico da SP permanece difícil nos dias atuais^{13,14} e os critérios para o diagnóstico são controversos⁸. Clinicamente, a doença envolve o aparecimento de hipertrofias de pele, tecido conectivo, cérebro, ossos e outros tecidos. O mapeamento genético da SP identifica uma mutação de ativação somática da AKT1. Essa enzima é chamada de v-aktmurinethymoma viral oncogenehomolog 1 (AKT1), orproteína-quinaseB-alfa (PKB-ALPHA), a qual pertence à superfamília das proteína-quinases. A AKT1 é um dos mais importantes mediadores de resposta à insulina, fator de crescimento similar à insulina1 (IGF1) e à glicose. A ativação somática da mutação da AKT1 promove crescimento desproporcional dos tecidos e também favorece surgimento de neoplasias¹⁵.

O tratamento da SP costuma ser complexo¹⁶. Lesões envolvendo ovários e testículos devem ser tratadas agressivamente devido ao risco de neoplasias¹⁷. Lesões gastrointestinais e renais podem ser tratadas conservadoramente, com seguimento rigoroso por exames de imagem seriados¹⁸. Nos pulmões podem ocorrer alterações enfisematosas, por vezes demandando pneumectomias¹⁹. O envolvimento da bexiga é raro²⁰. Avaliações das vias aéreas e tonsilas devem ser feitas antes das cirurgias, uma vez que são frequentes malformações²¹, o que pode dificultar a intubação orotraqueal. Os distúrbios craniofaciais ocorrem em cerca de 30% dos pacientes e o tratamento reconstrutivo deve ser feito precocemente, por se tratar de um quadro evolutivo^{3,22,23}. Como é alta a incidência de neoplasias, é fundamental a sua pesquisa sistemática²⁴.

As extremidades costumam apresentar deformidades de grandes proporções, abrangendo tecidos moles, ossos e vasos sanguíneos. O tratamento com cirurgia plástica reconstrutora é desafiador e, muitas vezes, impeditivo²⁵, devido à associação com malformações de sistemas vasculares profundos. Consequentemente, em alguns casos, a alternativa restante é a amputação do membro acometido; entretanto observa-se, frequentemente, resistência dos familiares a esse tratamento.

Neste caso, quando foi proposta a amputação dos membros inferiores, por não haver tratamento restaurador possível, houve relutância dos pais em aceitá-la, o que acabou por retardar o tratamento

definitivo, agravando o estado nutricional e psicológico do paciente. Entretanto, com a evolução do quadro, os pais aceitaram a cirurgia, que teve boa evolução, permitindo que logo se iniciasse a reabilitação com uso de próteses, às quais o paciente se adaptou com facilidade. Houve boa reintegração social, melhora do estado ponderal e, conseqüentemente, da sua qualidade de vida.

Em conclusão, as deformidades da SP têm uma grande variedade de apresentações clínicas e deformidades complexas que podem causar um forte impacto negativo na autoestima do paciente. O tratamento deve ser realizado por equipe multidisciplinar, muitas vezes tendo cunho paliativo e, algumas vezes, quando uma cirurgia reconstrutiva é impossível, acaba necessitando de amputações maiores para preservar a vida de pacientes muito afetados. Apesar de as amputações representarem uma situação extrema, elas podem trazer bons resultados por possibilitarem a reabilitação física com uso de próteses, permitindo a reintegração à sociedade, além de promoverem a recuperação nutricional. A SP é uma doença pouco compreendida e rara, contudo os portadores de SP apresentam limitações graves e, assim, a apresentação desses casos raros pode ser útil como orientação para o tratamento de situações semelhantes.

■ REFERÊNCIAS

1. Cohen MM Jr, Hayden P. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5B):291-6. PMID:118782.
2. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The proteus syndrome: partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr.* 1983;140(1):5-12. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00661895>. PMID:6873112.
3. Sakamoto Y, Nakajima H, Kishi K, Shimizu R, Nakajima T. Management of craniofacial hyperostosis in Proteus syndrome. *J Craniofac Surg.* 2010;21(2):414-8. <http://dx.doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181cfa7f0>. PMID:20216456.
4. Pazzaglia UE, Beluffi G, Bonaspetti G, Ranchetti F. Bone malformations in Proteus syndrome: an analysis of bone structural changes and their evolution during growth. *Pediatr Radiol.* 2007;37(8):829-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-007-0486-1>. PMID:17569038.
5. White NJ, Cochrane DD, Beauchamp R. Paraparesis caused by an angioliomatous hamartoma in an adolescent with Proteus syndrome and scoliosis. *J Neurosurg.* 2005;103(3, Supl):282-4. PMID:16238085.
6. Samlaska CP, Levin SW, James WD, Benson PM, Walker JC, Perlik PC. Proteus syndrome. *Arch Dermatol.* 1989;125(8):1109-14. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1989.01670200085015>. PMID:2667470.
7. Barmakian JT, Posner MA, Silver L, Lehman W, Vine DT. Proteus syndrome. *J Hand Surg Am.* 1992;17(1):32-4. [http://dx.doi.org/10.1016/0363-5023\(92\)90109-3](http://dx.doi.org/10.1016/0363-5023(92)90109-3). PMID:1538109.

8. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(11):1151-7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201638>. PMID:16883308.
9. Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet A.* 2004;130A(2):111-22. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30327>. PMID:15372514.
10. Stricker S. Musculoskeletal manifestations of Proteus syndrome: report of two cases with literature review. *J Pediatr Orthop.* 1992;12(5):667-74. PMID:1517432.
11. Thomason JL, Abramowsky CR, Ricketts RR, Culbertson JH, Clifton MS, Shehata BM. Proteus syndrome: three case reports with a review of the literature. *Fetal Pediatr Pathol.* 2012;31(3):145-53. <http://dx.doi.org/10.3109/15513815.2012.656830>. PMID:22413928.
12. Gontijo B, Pereira LB, Silva CMR. Malformações vasculares. *An Bras Dermatol.* 2004;79(1):7-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000100002>.
13. Satter E. Proteus syndrome: 2 case reports and a review of the literature. *Cutis.* 2007;80(4):297-302. PMID:18038691.
14. Cohen MM Jr. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet.* 1993;47(5):645-52. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320470514>. PMID:8266991.
15. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(7):611-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104017>. PMID:21793738.
16. Vieira NRN, Pereira LB, Silva CMR, Gontijo B. Síndrome de Proteus: relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2001;76:201-208.
17. Raju RR, Hart WR, Magnuson DK, Reid JR, Rogers DG. Genital tract tumors in Proteus syndrome: report of a case of bilateral paraovarian endometrioid cystic tumors of borderline malignancy and a review of the literature. *Mod Pathol.* 2002;15(2):172-80. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3880510>. PMID:11850547.
18. Kaduthodil MJ, Prasad DS, Lowe AS, Puneekar AS, Yeung S, Kay CL. Imaging manifestations in Proteus syndrome: an unusual multisystem developmental disorder. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):e793-9. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/92343528>. PMID:22514103.
19. Li CY, Chang YL, Chen WC, Lee YC. Pulmonary manifestations and management of proteus syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(5):397-400. [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(10\)60069-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(10)60069-1). PMID:20497874.
20. Abbo O, Bouali O, Galinier P, Moscovici J. Proteus syndrome: case report of bladder vascular malformation causing massive hematuria. *Prog Urol.* 2012;22(2):132-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2011.07.011>. PMID:22284599.
21. Lublin M, Schwartzenruber DJ, Lukish J, Chester C, Biesecker LG, Newman KD. Principles for the surgical management of patients with Proteus syndrome and patients with overgrowth not meeting Proteus criteria. *J Pediatr Surg.* 2002;37(7):1013-20. <http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2002.33832>. PMID:12077761.
22. Adolphs N, Tinschert S, Bier J, Klein M. Craniofacial hyperostoses in Proteus syndrome: a case report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004;32(6):391-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2004.06.007>. PMID:15555524.
23. Becktor KB, Becktor JP, Karnes PS, Keller EE. Craniofacial and dental manifestations of Proteus syndrome: a case report. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002;39(2):233-45. [http://dx.doi.org/10.1597/1545-1569\(2002\)039<0233:CADMOP>2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1597/1545-1569(2002)039<0233:CADMOP>2.0.CO;2). PMID:11879083.
24. Nazario APM, Alves MR, Ellis C, Morais FC, Panico MB, Vieira GM. Síndrome de Proteus: hamartose desde o nascimento. *J Vasc Bras.* 2011;10:124.
25. Havard S, Enjolras O, Lessana-Leibowitch M, Escande JP. Proteus syndrome. 8 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(4):303-8. PMID:7702248.

Correspondência

Matheus Bertanha
 Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista
 – UNESP
 Campus de Botucatu Rubião Júnior, s/n
 CEP 18618-970 - Botucatu (SP), Brasil
 Tel.: (14) 3815-7428
 E-mail: matheus.fameca@ig.com.br

Informações sobre os autores

MB - Professor Assistente, Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

RM e MLS - Professores Assistentes Doutores, Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

LMSF e MPFS - Médicas Assistentes, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

RGJ - Médico Assistente, Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

HAR - Professor Adjunto, Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

WBY - Professor Titular, Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: MB, RM
 Análise e interpretação dos dados: MB, RM, MLS, RGJ
 Coleta de dados: LMSF, MPFS
 Redação do artigo: MB, MLS, RGJ, WBY
 Revisão crítica do texto: MB, HAR, MLS
 Aprovação final do artigo*: MB, RM, MLS, LMSF, RGJ, MPFS, HAR, WBY
 Análise estatística: N/A.
 Responsabilidade geral pelo estudo: MB, WBY

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.