

SÍNDROME DE PROTEUS: REVISÃO DA LITERATURA

PROTEUS SYNDROME: LITERATURE REVIEW

BRENO THYERRES SILVA **GONÇALVES**¹, SÁVIO RICARDO BEZERRA **SENA**¹, MARLON COSTA **FERREIRA**¹, MARIANA BRANT DOS **SANTOS**¹, ANALINA FURTADO **VALADÃO**², JAQUELINE MELO **SOARES**^{3*}

1. Acadêmico (a) do curso de graduação do curso de Medicina do IMES – UNIVAÇO, Ipatinga, MG; 2. Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto (1996), Mestrado em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (1998) e Doutorado em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (2002). Professora titular da UNIVAÇO, Ipatinga, MG; 3. Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Uberlândia (2001), Mestrado em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Uberlândia (2004) e Doutorado em Ciências pela Universidade Federal de Minas Gerais (2009). Professora titular da UNIVAÇO, Ipatinga, MG.

* Veneza I, Rua João Patrício Araújo, 179, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. jaqueline.soares@univaco.edu.br

Recebido em 15/11/2020. Aceito para publicação em 08/12/2020

RESUMO

A síndrome de Proteus (PS) é uma síndrome hamartomatosa rara, caracterizada por malformações congênitas que tendem a progredir durante toda a vida. Geralmente, apresenta manifestações clínicas variadas que se modificam com o tempo. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos gerais e específicos, sendo o teste genético uma alternativa para os casos duvidosos. O tratamento da síndrome ainda não está estabelecido, entretanto a abordagem multidisciplinar é essencial assim que se confirma o diagnóstico da doença. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a importância do diagnóstico clínico da PS. **Metodologia:** foram consultados artigos científicos selecionados com base em técnicas de pesquisa. Entre tais estratégias, encontram-se a análise crítica do periódico quanto ao seu Qualis e à cronologia. Para o levantamento bibliográfico, foram pesquisadas as bases de dados relacionadas à área da saúde: MEDLINE, SciELO, PubMed e LILACS. **Conclusão:** os critérios clínicos descritos na literatura são suficientes para o diagnóstico de PS. Confirmar a doença, seja pela abordagem clínica, seja genética, é essencial para um melhor acompanhamento dos pacientes afetados pela síndrome.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Proteus, Síndrome Hamartomatosa, malformações congênitas, diagnóstico clínico.

ABSTRACT

Proteus syndrome (PS) is a rare hamartomatous syndrome, characterized by congenital malformations that tend to progress throughout life. Usually the syndrome presents variable clinical manifestations that can change with time. The diagnosis is based on general and specific clinical criteria, the genetic testing is an alternative for doubtful cases. The treatment is not established. However, the multidisciplinary approach is essential. **Objective:** accomplish a systematic review of literature about the importance of clinical diagnosis of PS. **Methodology:** scientific articles were consulted based on research techniques, which includes periodical's critical analysis of its Qualis and chronology. For the bibliographic survey, the databases searched were MEDLINE, SciELO, PubMed and LILACS. **Conclusion:** the clinical criteria described at the literature is sufficient for the PS diagnosis. Confirmed the disease, whether by clinical or genetic approach, is essential for a better assessment to affected patients.

KEYWORDS: Proteus syndrome, hamartomatose syndrome, congenital malformations; clinical diagnostic.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Proteus (PS) é uma doença congênita caracterizada por supercrescimento irregular e hiperplasia de múltiplos tecidos e órgãos, juntamente com a susceptibilidade para o desenvolvimento de tumores¹.

Apesar de a etiologia não estar completamente elucidada, Biesecker publicou, em 1999, critérios clínicos gerais e específicos para auxiliar no diagnóstico, os quais foram complementados, em 2004, por Turner². Atualmente, há estudos moleculares que possibilitam o diagnóstico mais apurado da doença quando os critérios clínicos não podem ser estabelecidos³.

A raridade dessa síndrome dificulta o estabelecimento de condutas clínico-cirúrgicas bem fundamentadas, porém há consenso de que a abordagem deve ser multidisciplinar⁴. Conforme a gravidade da apresentação clínica do portador e a abordagem multidisciplinar disponibilizada, observa-se que a expectativa de vida varia de 9 meses a 29 anos de idade⁵.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa, que teve como fonte de pesquisa bases de dados relacionadas à área da saúde: MEDLINE, SciELO, PubMed e LILACS. As palavras-chave utilizadas foram: síndrome de Proteus, síndrome hamartomatosa, malformações e diagnóstico. Para a coleta de dados literários, foram consultados artigos científicos selecionados com base em técnicas de pesquisa. Entre tais estratégias, encontram-se a análise crítica do periódico quanto ao seu Qualis, à cronologia (publicados principalmente nos últimos oito anos) e à linguística (escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhol). Em virtude da escassez literária acerca do assunto pesquisado, publicações mais antigas foram consideradas para melhor conhecimento do tema.

3. DESENVOLVIMENTO

A síndrome de Proteus (PS) é uma doença congênita

que possui apresentação fenotípica polimórfica e manifestações clínicas que se modificam com o tempo, dificultando o diagnóstico e atrasando o manejo terapêutico adequado⁶. A incidência é da ordem de 1/10.000.000 nascimentos, sendo considerada uma das doenças mais raras do mundo⁷. Acredita-se que menos de 100 casos foram descritos na literatura até o momento⁸.

Em 1884, o cirurgião britânico Sir Frederick Treves apresentou o caso de um paciente chamado Joseph Merrick, conhecido como “Elephant Man”, para a Sociedade Patológica de Londres. Na época, o diagnóstico de neurofibromatose foi sugerido e amplamente aceito para o caso. Entretanto revisões posteriores apontaram que Joseph Merrick preenchia claramente muitas características da PS, a saber, macrocefalia; espessamento dos tecidos, particularmente das mãos e dos pés; hiperplasia plantar; lipomas; hipertrofia de ossos longos - sendo, portanto, um dos primeiros casos relatados dessa síndrome⁹.

Em 1979, Cohen e Hydenk descreveram-na pela primeira vez como uma síndrome hamartomatoso, isto é, uma malformação congênita de aspecto tumoral, caracterizada por misturas anormais de tecidos próprios do órgão em que se apresenta¹⁰. Posteriormente, em 1983, a doença foi nomeada definitivamente como síndrome de Proteus por Wiedeman⁵. O nome se refere ao deus grego Proteus, cuja capacidade de mudar sua forma reflete uma das principais características da síndrome: alterações corporais altamente variáveis¹¹.

A primeira conferência sobre a síndrome foi realizada entre os dias 18 e 20 de março de 1998, na cidade de Bethesda, localizada no estado americano de Maryland. Nela foram determinados os critérios clínicos diagnósticos para PS, os quais foram publicados no ano seguinte. Posteriormente, os critérios clínicos diagnósticos foram revisados por Turner, em 2004, e por Biesecker e Sapp, em 2019^{12,13}. Os critérios clínicos diagnósticos para PS estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios clínicos para o diagnóstico de PS.

| Critérios Gerais | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Distribuição em mosaico das lesões Ocorrência esporádica Curso progressivo | |
| Critério Específicos | |
| Categoria A | |
| <ul style="list-style-type: none"> Nevo cerebriforme do tecido conjuntivo | |
| Categoria B | |
| <ul style="list-style-type: none"> Nevo epidérmico linear Supercrescimento assimétrico e desproporcional (≥ 1): <ul style="list-style-type: none"> Membros; Hiperostose de crânio Hiperostose de conduto auditivo externo Espôndilo displasia; Vísceras Tumores específicos antes da 2ª década de vida (≥ 1): <ul style="list-style-type: none"> Cistoadenoma bilateral de ovário; Adenoma monomórfico parotídeo; | |
| Categoria C | |
| <ul style="list-style-type: none"> Desregulação do tecido adiposo (≥ 1): <ul style="list-style-type: none"> Supercrescimento lipomatoso | |

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> -Lipatrofia regional • Malformações vasculares (≥ 1) <ul style="list-style-type: none"> -Venosa -Capilar -Linfática • Doença pulmonar bolhosa • Fenótipo facial (todos): <ul style="list-style-type: none"> -Dolicocefalia -Face alongada -Fissuras palpebrais descendentes -Ponte nasal deprimida -Narinhas largas ou antevertidas -Boca aberta em repouso |
|--|

Fonte: Biesecker e Sapp, 2019 (adaptado)¹³.

A síndrome possui como característica primordial as malformações causadas por crescimento excessivo e multifocal de tecidos derivados de qualquer um dos três folhetos germinativos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma), podendo determinar gigantismo parcial dos membros, nevos pigmentados, tumores subcutâneos, macrocefalia e visceromegalias⁵. Em pessoas com PS, o padrão de supercrescimento varia muito, podendo afetar qualquer parte do corpo, com destaque para os ossos dos membros superiores e inferiores, do crânio e da coluna⁴.

Suspeitou-se, desde o princípio, do componente genético na etiologia da PS, todavia a mutação somática responsável pela síndrome foi detectada apenas em 2011 durante um estudo de sequenciamento genético com 29 pacientes realizado por Lindhurst *et al.* (2011)¹. Nesse estudo, descobriu-se que uma mutação somática em mosaicismos no oncogene AKT1 é a causa do crescimento excessivo de segmentos corporais demonstrado nos pacientes com PS².

Entre os achados mais comuns da PS, estão hemi-hipertrofia, hiperostose do crânio, nevo cerebriforme do tecido conjuntivo (CCTN), nevo epidérmico verrucoso linear, tumores do tecido subcutâneo, malformações vasculares e manifestações oftalmológicas e do sistema nervoso central. Anormalidades craniofaciais, fenótipo facial, esplenomegalia, hipertrofia do timo, escoliose, cardiopatias, fibrose cística, retardo no desenvolvimento neurológico e hipertrofia dos lábios e dos dedos estão entre as manifestações menos comuns¹⁴.

O CCTN é composto por tecido conjuntivo rico em colágeno e ocorre principalmente nas palmas das mãos, plantas dos pés, orelhas e glândulas lacrimais. É firme e tem um padrão distinto que se assemelha aos sulcos e giros do cérebro. Raramente está presente na infância, desenvolvendo-se tipicamente na adolescência. Embora não seja critério obrigatório para se instituir o diagnóstico, é praticamente patognômico da síndrome quando presente. Já o nevo epidérmico verrucoso linear é um nevo entremeado, pigmentado e áspero que frequentemente segue as linhas de Blaschko, podendo estar presente em qualquer parte do corpo. É mais comumente reconhecido nos primeiros meses de vida e estável ao longo do tempo^{15,16}.

Jamies-Dow *et al.* (2004)¹⁴, estudando 21 pacientes com suspeição diagnóstica da PS submetidos a exames radiológicos, observaram macrodactilia em 76% deles,

assimetria de membros em 62%, distribuição assimétrica do tecido adiposo em 62%, nevos cerebriformes em 43%, desenvolvimento assimétrico do tecido muscular em 43% e malformações vasculares em 33%¹⁴.

A tríade clínica – a saber, supercrescimento assimétrico, anomalias vasculares e manifestações cutâneas – não é exclusiva da PS, podendo estar presente em outros distúrbios como a neurofibromatose, hemi-hiperplasia, síndrome de Klippel-Trenaunay e síndrome da lipomatose múltipla (HHML). Dessa forma, para melhor correlacionar os achados à afecção, fez-se necessário delinear os critérios diagnósticos para PS¹⁷. Importante salientar que a etiologia da PS não está completamente elucidada, tornando-se desafiador estabelecer seu diagnóstico pelos profissionais da saúde².

Além dos sintomas/sinais clínicos, existem estudos moleculares que podem ser realizados para confirmar a ocorrência da doença. Recorre-se a tais estudos quando não há possibilidade diagnóstica pelos parâmetros clínicos¹⁸. Os estudos moleculares podem incluir análise direcionada, uso de um painel multigênico e testes genômicos mais abrangentes. A análise direcionada para a variante patogênica c.49G>A (p.Glu17Lys) no tecido afetado, se possível, é realizada primeiro¹⁹. Segundo Lindhurst *et al.*, (2011), uma minoria de indivíduos afetados com a variante patogênica AKT1 c.49G>A (2 dos 29 estudados), identificada em um ou mais tecidos, possuía a variante patogênica identificada em uma amostra de sangue periférico¹.

As síndromes tumorais hamartomatosas associadas ao gene PTEN (PTHS) são caracterizadas por tumores hamartomatosos e, clinicamente, incluem a síndrome de Cowden (CS), síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), síndrome de Proteus (PS) e síndrome Proteus-like²⁰. O termo “Proteus-like” é usado para denotar casos susceptíveis de PS que não preenchem os critérios diagnósticos; além disso, esses indivíduos também não devem cumprir os critérios para as síndromes de Cowden e Bannayan-Riley-Ruvalcaba¹⁸.

A CS é uma doença autossômica dominante caracterizada como uma genodermatose que pode afetar múltiplos órgãos, possuindo classicamente a tríade dermatológica que se compõe de tricoleiomas faciais múltiplos, fibromas orais e queratoses sacrais benignas²¹.

A BRRS também é uma doença autossômica dominante, porém o paciente apresenta múltiplos lipomas, macrocefalia, hemangiomas, polipose hamartomatosas intestinal, atraso do desenvolvimento e máculas salpicadas na genitália masculino²². O achado mais característico da BRRS a ser levado em consideração para suspeita diagnóstica é a morfologia anormal do intestino grosso, podendo, inclusive, estar associado à intussuscepção²⁰. Conforme relata Lougaris *et al.* (2016)²³, os dados sobre os aspectos imunológicos dessa síndrome são escassos e, até o vigente estudo, sugere haver hipogamaglobulinemia e linfopenia decorrente da redução de linfócitos T e B²³.

Os portadores de PS beneficiam-se de uma abordagem clínica coordenada e multidisciplinar, adaptada às necessidades e manifestações específicas do indivíduo. O acompanhamento por profissionais médicos como pediatra, neurologista, pneumologista, dermatologista, cardiologista e geneticista, além de psicólogo e fisioterapeuta, é importante para conduzir o paciente e as manifestações clínicas da PS, evitando possíveis complicações que possam surgir e possibilitando inclusão social adequada do indivíduo na sociedade²³.

O crescimento excessivo é um problema constante e seu gerenciamento é complexo. O supercrescimento esquelético pode resultar em comprometimento biomecânico e funcional significativo, por isso o cuidado contínuo e abrangente da medicina de reabilitação, incluindo a terapia física e ocupacional, é importante. Muitos indivíduos necessitam de calçados personalizados ou órteses devido à diferença entre o comprimento das pernas ou à presença de CCTN plantar. Quanto à escoliose, a cirurgia corretiva é indicada porque sua progressão pode levar a doença pulmonar restritiva fatal, mesmo em se tratando de uma cirurgia com risco potencial de morte por trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). O manejo do supercrescimento do tecido adiposo também é desafiador porque as áreas de gordura não são encapsuladas, o que dificulta a ressecção e favorece o retorno do crescimento excessivo mesmo após a cirurgia¹⁴.

A avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor para consideração de intervenção ou educação especial para aqueles indivíduos com atraso é indicada. O aconselhamento psicossocial deve ser garantido em todos os casos, uma vez que há maior risco de apresentarem dificuldades psicossociais²⁴. Embora a PS seja extremamente rara, existe uma robusta infraestrutura de grupo de suporte a muitas famílias²⁵.

Recomenda-se a avaliação de indivíduos que desenvolvem sintomas ou sinais de TVP (massa semelhante à corda subcutânea palpável, edema, eritema, dor e congestão venosa distal) ou TEP (dispneia, dor torácica e tosse com ou sem hemoptise). Na ausência de comprometimento cardiopulmonar, a avaliação para TVP pode ser realizada com dímero-D ou ultrassonografia. A avaliação para TEP com tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com contraste é recomendada. O tratamento da TVP e da TEP deve seguir as diretrizes recomendadas de anticoagulação para esses transtornos. Avaliação hematológica e consulta para a consideração de profilaxia anticoagulante são necessárias para indivíduos submetidos à cirurgia ou outros procedimentos que possam predispor à TVP/TEP¹³.

Indivíduos que desenvolvem CCTN grande plantar devem receber cuidados dermatológicos regulares e atenção no manejo do mau odor (uma possível complicação da dificuldade de limpeza do aprofundamento dos sulcos no final da adolescência) e na prevenção de úlceras por pressão. A remoção

cirúrgica do CCTN foi realizada com sucesso em pelo menos dois pacientes. Em relação aos tumores, um clínico geral deve avaliar os indivíduos a cada 6-12 meses e investigar sinais e sintomas de malignidade (dor, crescimentos inesperados, sinais de obstrução ou compressão). Se estes forem encontrados, uma avaliação por imagem do órgão ou sistema acometido deve ser realizada. A avaliação pulmonar é recomendada para indivíduos com doença pulmonar bolhosa e a ressecção de grandes lesões pode ser indicada¹¹.

Um estudo piloto não randomizado (fase 0/1), feito por Keppler-Noreuil *et al.* (2019)²⁶, evidenciou no desfecho primário que o agente Miransertib (inibidor pan-AKT), na dose de 5 mg/m²/dia em adultos e crianças com PS, reduz cerca de 50% dos níveis teciduais da fosforilação do gene AKT1, diminuição dos nevos cerebriformes do tecido conjuntivo e redução da dor em crianças. Concluiu-se que tal dose de Miransertib é um ponto de partida adequado para futuros ensaios e que este agente demonstra boa eficácia terapêutica, principalmente, na faixa etária pediátrica²⁶.

A expectativa de vida varia entre 9 meses de vida e 29 anos de idade, de acordo com a gravidade do quadro; as complicações mais urgentes são a TVP e o TEP, predispostos pelas malformações vasculares, convallescência cirúrgica e deformidades que reduzem a mobilidade do indivíduo⁵. Os lipomas também devem ser lembrados, porque, embora sejam tumores histologicamente benignos, possuem comportamento invasivo quando localizados dentro do tórax e abdome⁸.

4. DISCUSSÃO

A síndrome de Proteus (PS) é uma doença congênita de curso progressivo, apresentação fenotípica polimórfica e incidência rara, caracterizada por supercrescimento irregular e hiperplasia de múltiplos tecidos e órgãos, juntamente com a susceptibilidade para o desenvolvimento de tumores^{4,6}.

A sua etiologia não está completamente elucidada, todavia sabe-se que uma mutação no oncogene AKT1 é a responsável pelo crescimento excessivo de quaisquer tecidos derivados de um dos folhetos germinativos embrionários².

A raridade da doença associada à apresentação fenotípica polimórfica dificulta o diagnóstico precoce e atrasa a terapêutica adequada. Entre as manifestações clínicas mais comuns encontram-se: hemi-hipertrofia, hiperostose do crânio, nevo cerebriforme do tecido conjuntivo (CCTN), nevo epidérmico verrucoso linear, tumores do tecido subcutâneo e malformações vasculares¹⁴.

O diagnóstico da PS é baseado em um conjunto de critérios clínicos gerais e específicos, reservando os testes genéticos apenas para os casos duvidosos. Todos os critérios gerais devem estar presentes para o diagnóstico clínico da síndrome, juntamente com o critério específico da categoria A ou 2 critérios específicos da categoria B ou 3 critérios específicos da categoria C^{12,17,18}.

O paciente cujo diagnóstico da PS é confirmado necessita de acompanhamento longitudinal e multidisciplinar. Profissionais como médicos especialistas – pediatra, dermatologista, cirurgião e hematologista, entre outros – psicólogos e fisioterapeutas são fundamentais para o manejo adequado das manifestações clínicas e prevenção das possíveis complicações^{11,13,14,25}.

A PS deve ser diferenciada de outras doenças que rotineiramente são causas de confusão diagnóstica, a saber: neurofibromatose, hemi-hiperplasia, síndrome de Klippel-Trenaunay, HHML e PTHS^{2,18}.

5. CONCLUSÃO

O diagnóstico da síndrome de Proteus é baseado nos critérios clínicos delineados por Turner, não havendo necessidade de testes genéticos para a confirmação diagnóstica. A mutação somática em mosaicismo da síndrome reflete a sua clínica variável e ocorrência esporádica.

A abordagem terapêutica deve ser feita de forma multidisciplinar. Além disso, o acompanhamento do paciente de forma longitudinal e integrado é indispensável para evitar possíveis complicações.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EN, Peters K *et al.* Mosaic Activating Mutation in *AKT1* Associated with the Proteus Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365(7):611-19.
- [2] Popescu MD, Burnei G, Draghici L, Draghici I, Davila C. Proteus Syndrome: a difficult diagnosis and management plan. *Journal of Medicine and Life*. 2014; 7 (4):563-66.
- [3] Ou M, Sun Z, Zhu P, Sun G, Dai Y. Proteus syndrome: A case report and review of the literature. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017; 6:381-83.
- [4] Jelsing AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP, Ousager LB. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9(101):1-10.
- [5] Sene SL, Sales PO, Chojniak R. Síndrome de Proteus: relato de caso. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013; 59(4):318-20.
- [6] Lindhurst MJ, Brinster LE, Kondolf HC, Shwetar JJ, Yourick MR, Shiferaw H *et al.* A mouse model of Proteus syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2019; 00 (00):1-17.
- [7] Sapp JC, Hu L, Zhao J, Gruber A, Schwartz B, Ferrari D, *et al.* Quantifying survival in patients with proteus syndrome. *American college of medical genetics and genomics*. 2017; 19(12):1376-1379.
- [8] Rocha RCC, Estrella MPS, Amaral DM, Barbosa AM, Abreu MMM. Proteus Syndrome – Case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017; 92(5):717-720.
- [9] Satter E. Proteus Syndrome: 2 Case Reports and a Review of the Literature. *CUTIS*. 2007; 80(0):297-302.
- [10] Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clinical Genetics*. 2014; 85(0):111-119.
- [11] Twede JV, Turner JT, Biesecker LG, Darling TN. Evolution of skin lesions in Proteus syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 52(0):834-838.
- [12] Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM, Viljoen DL Jr, *et al.* Proteus Syndrome: Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, and Patient Evaluation. *American Journal of Medical Genetics*. 1999 84(0):389-395.

- [13] Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. National Library of Medicine - Gene Reviews. 2019: 1-15.
- [14] Jamis-Dow CA, Turner J, Biesecker LG, Choyke PL. Radiologic Manifestations of Proteus Syndrome. *RadioGraphics*. 2004; 24 (4):1051-68.11.
- [15] Jamuar SS, Lam AN, Kircher M, D'gama AM, Wang J, Barry BJ, *et al.* Somatic Mutations in Cerebral Cortical Malformations. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 371 (8):733-743.
- [16] Angurana K, Angurana RS, Panigrahi I, Marwaha RK. Proteus syndrome: Clinical profile of six patients and review of literature. *Indian Journal of Human Genetics*. 2013; 19(2):202-206.
- [17] Biesecker LG. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*. 2006; 14(0):1151-1157.
- [18] Biesecker LG, Rosenberg MJ, Vacha S, Turner JT, Cohen, MM. PTEN mutations and Proteus syndrome. *The Lancet*. 2001; 358(0):2079.
- [19] Keppler-Noreuil MK, Burton-Akright J, Lindhurst MJ, Shwetar J, Sapp JC, Darling T, *et al.* Molecular heterogeneity of the cerebriiform connective tissue nevus in mosaic overgrowth syndromes. *Cold Spring Harbor Molecular - Case Studies*. 2019; 5 (0):1-12.
- [20] Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. National Library of Medicine - Gene Reviews. 2016; 1-25.
- [21] Vettorato G, Souza PRM, Bozko MP, Lamb FM. Doença de Cowden ou Síndrome dos Hamartomas Múltiplos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2003; 78 (2): 209-213.
- [22] Gontijo GMA, Pinto CAL, Rogatto SR, Cunha IW, Aguiar S Jr, Xavier CA. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba com hamartomas lipomatosos deformantes em lactente - Relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013; 88 (6): 982-985.
- [23] Lougaris V, Salpietro V, Cutrupi M, Baronio M, Moratto D, Pizzino MR, *et al.* Proteus syndrome: evaluation of the immunological profile. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11 (3): 1-5.
- [24] Bertanha M, Moura R, Sobreira ML, Pereira LMS, Jaldin RG, Segredo MPF, *et al.* Desafios clínicos e psicossociais no tratamento de um paciente com síndrome de Proteus. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2015; 14 (4):346-350.
- [25] Turner J, Biesecker B, Leib J, Biesecker LG, Peters KF. Parenting Children With Proteus Syndrome: experiences with, and adaptation to, Courtesy Stigma. *American Journal of Medical Genetics*. 2007; (143):2089-2097.
- [26] Keppler-Noreuil MK, Sapp JC, Lindhurst MJ, Darling TN, Burton-Akright J, Bagheri M. *et al.* Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2019; 104:1-8.