

PROTEUS SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU

Proteus Syndrome: A Case Report

Adnan Görgülü¹, Yıldız Gürsel¹, Menekşe Yeşiltepe¹, Süleyman Pişkin¹

ÖZET

Proteus sendromu, nadir görülen, sporadik, hamartomatöz, iskelet sistemi, deri ve iç organları etkileyen asimetrik ve orantsız doku büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. Bu makale ile Proteus sendromu tanısıyla takip ettiğimiz 24 yaşında bir kadın hastayı sunmaktayız. Yapılan dermatolojik muayenesinde sağ el ve kolda hemihipertrofi, subkutan dokuda ödemle birlikte polidaktili ve yine sağ kol ve lomber bölgede geniş bir portoşarabı lekesinin üzerinde lenfanjioma sirkumskriptum tespit edilmiştir. Proteus sendromunun tedavisi zordur ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hastalar genç yaşta radikal cerrahi girişimler ve psikolojik desteğe ihtiyaç duymaktadır. Bu sebeple hastalığın farklı klinik tablolarını bilmek önem taşır. Bu makale ile hastalığın kliniği, patogenezi, ayırıcı tanısı ve tedavisi güncel bilgiler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Proteus Sendromu, Hemanjiom, Polidaktili*

ABSTRACT

Proteus syndrome is a rare, sporadic disease characterized with asymmetrical and disproportional hamartomatous overgrowth of tissues which effects the skeleton, skin and visceral organs. We herein present a 24-year-woman with the diagnosis of proteus syndrome. Dermatological examination revealed hemihypertrophy, edema of the subcutaneous tissue and polydactyly in right arm and hand, and lymphangioma circumscriptum located on a wide Port-wine-stain on right limb and lumbar region. Treatment of Proteus syndrome is difficult, and a multidisciplinary approach is mandated. Radical surgical interventions are required for the patients at younger ages, and psychological support is needed. Therefore, it is important to recognize the different clinical presentations of the disease. In the light of current literature data, the clinical features, pathogenesis, differential diagnosis and the treatment of the disease are discussed.

Key words: *Proteus Syndrome, Hemangioma, Polydactyly*

¹Trakya Üniversitesi Tıp
Fakültesi Dermatoloji Ana
Bilim Dalı

Adnan Görgülü, Prof. Dr.
Yıldız Gürsel, Uzm. Dr.
Menekşe Yeşiltepe, Uzm. Dr.
Süleyman Pişkin, Prof. Dr.

İletişim:
Prof. Dr. Adnan Görgülü
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Ana Bilim Dalı.
22030 EDİRNE

Tel: 05425623126

e-mail:
adnangorgulu@trakya.edu.tr

GİRİŞ

Proteus sendromu, progressif seyirli, nadir görülen hamartomatöz bir sendromdur. İskelet sistemi, deri, vasküler yapıları ve bazen iç organları etkileyen, vücutta asimetrik ve orantsız büyüme ile karakterize olan bir hastalık bütünüdür (1).

Bu sendrom ilk olarak 1979 yılında Cohen ve Hayden tarafından tanımlanmıştır. 1983 yılında Wiedemann ve ark. tarafından da Proteus sendromu olarak adlandırılmıştır. Bu sendrom adını Yunan mitolojinde düşmanlarından kaçmak için şekil değiştiren deniz tanrısı Proteus'tan alır (2). Adından da anlaşılacağı üzere klinik spektrum oldukça geniş olup, her hastada tüm belirtiler bir arada bulunmayabilir.

Bu makale ile nadir görülen bir sendrom olan Proteus sendromu ve ilgili literatür kısaca gözden geçirilmiştir. Ayrıca hastamızda literatürde rastlanmadığımız polidaktili saptanmıştır.

OLGU SUNUMU

24 yaşındaki evli ve bir çocuklu kadın hasta sağ kol ve el bölgesinin oldukça ödemli ve hipertrofik olması yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Çocukluğundan beri var olan bu şikayeti son senelerde giderek artmış ve hasta elini kullanamaz hale gelmişti. Hastanın öyküsünde, birçok kez doktora başvurduğu ancak kesin tanı ve tedavi almadığı; ailede benzer hastalık öyküsü bulunmadığı öğrenildi. 5 yaşındaki kız çocuğu normal yapı ve gelişim içindeydi.

Yapılan dermatolojik muayenesinde sağ inf-raskapular bölgeden göğüs ön yüzüne ve meme altına doğru uzanan, ayrıca sağ omuz bölgesinden kol ekstansör yüze uzanan, kırmızımsak-mor renkli geniş bir hemangiom görüldü (Resim 1).



Resim 1: Sağ kolda ve gövde sağ yarısında hipertrofi ve hemanjiomlar.



Resim 2: Sağ memede hipotrofi, meme altında lenfanjiomlar, memenin dışında hemanjiom, sol meme hipertrofik.

Bu lezyonların çevresinde ve sağ taraf göğüs ve karın bölgesinde, çok sayıda, kümeleşme eğilimi olan, yer yer deri renginde yer yer sarımsak lenfanjiyoma sirkumskriptum mevcuttu (Resim 2).

Yine sağ ön kol ekstansör yüzünde, sağ el parmaklarına doğru uzanan ve tüm bölgeyi kaplayan, morumsak renkli lenfödem ve üzerinde yer yer hemorajik kurutlu veziküller hemanjiom-lenfanjiyoma lezyonları mevcuttu (Resim 3).

Hastanın yapılan ekstremiteler muayenesinde sağ kol, dirsek-bilek ortasından yapılan ölçümde sol kola göre 8 cm daha geniş olduğu bulundu (Resim 4). Ayrıca sağ el 5. parmak dış kenarında aksesuar rudimenter bir parmak daha saptandı. Bu görünüm polidaktili olarak değerlendirildi (Resim 5).

Vücudun sol yarısı sağa oranla asimetrik olarak daha hipertrofikti. Yüzde fasiyal asimetri mevcuttu. Sağ memenin, sola oranla oldukça hipotrofik olduğu görüldü (Resim 2). Herhangi bir iç organa ait şikayeti yoktu. Yapılan rutin muayenede ve ultrason incelemede iç organlarda herhangi bir patoloji saptanmadı. Diğer sistem muayenelerinde de patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar incelemelerinde; hemogram, periferik yayma, rutin idrar incelemesi, açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal bulundu.

Çekilen EKG ve akciğer grafisi normal olarak yorumlandı. Çekilen yine sağ kol ve sağ el bileği radyografisinde radius başında hipoplazi ve humeroulnar atrofi saptandı. Ayrıca yumuşak doku şişliğine bağlı opasite artışı vardı (Resim 6).

Diğer organ tutulumlarını araştırmak amacıyla çekilen tüm abdomen ultrasonografi (USG), kranial bilgisayarlı tomografi (BT), elektroensefalografi (EEG) normaldi. Üst ekstremitelerde damarsal patolojileri görüntüleyebilmek için yapılan venöz doppler USG ile brakial bölge başta olmak üzere geniş yüzeysel venöz yapılar saptandı ve trombus bulunmadı.



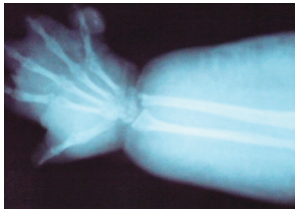
Resim 3: Hipertrofik olan sağ kol ve el, gövdenin sağ yarısındaki hemanjiom ve lenfanjiomlar.



Resim 4: Her iki el yan yana



Resim 5: Sağ elin içten görünüşü, 5. parmak dış kenarında aksesuar rudimenter bir parmak



Resim 6: Sağ el grafisi, 6. Rudimenter parmak izleniyor.

TARTIŞMA

Proteus sendromu ektodermal ve mezodermal dokuların asimetric, multifokal ve anormal gelişimi ile ortaya çıkan, polimorfik klinik görünümle karakterize dismorfik bir sendromdur (2). Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (3). Prevalansı 1\1.000.000 canlı doğumdan daha düşüktür (3). Başlangıç yaşı değişken olabilmektedir. Bazı hastalarda doğumdan itibaren anomaliler ortaya çıkarken, bir kısmında ise klinik bulgular ilk bir yıl içerisinde görülür (2).

Proteus sendromunun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, ilk kez 1987 yılında Happle tarafından non-mozaik paternde ölümcül somatik bir gen mutasyonunun hastalıktan sorumlu olabileceği

fikri ortaya atılmıştır. Lezyonların mozaik dağılımı, sporadik görülmesi, hasta bireylerden doğan çocukların sağlıklı olması hastalığın postzigotik bir mutasyon sonucu oluştuğunu düşündürmektedir (3). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada Proteus sendromlu hastaların % 20' sinde tümör supresör bir gen olan PTEN geninde mutasyon saptanmıştır (3). Yine yapılan diğer bir çalışmada etkilenen hipertrofik dokunun fibroblast analizinde, bu hücrelerde insülin benzeri büyüme faktör-II (IGF-II) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyinin azaldığı saptanmıştır (4).

Proteus sendromunun başlıca deri bulguları üç ana başlık altında incelenebilir: 1). Lineer veya verrüköz şekilde olabilen epidermal nevüs, 2). Anjiom ve lenfanjiomları içeren vasküler nevüsler, 3). Subkutan yumuşak dokuda ödem ile birlikte kompleks hamartomatöz malformasyonlar, lipomlar, hipohiperpigmente maküler lezyonlar (2,4,5). Olgumuzun yapılan dermatolojik muayenesinde sağ koldan başlayıp ön kola ve ele doğru uzanan ve yine sağ infraskapular bölgeden başlayıp göğüs ön yüz ve memeye doğru uzanan, üzerinde ve çevresinde lenfanjiyoma sirkumskriptum içeren vasküler bir nevüs mevcuttu. Yine sağ ön kol ve elde subkutan dokuda şişlik ve buna bağlı lenfödem görünümü izlendi.

Deri dışı bulgular arasında ise, iskelet anomalileri (kafatası kemiklerinde ekzositoz, kifoz, skolyoz, spinal kord stenozu), göz bulguları (nistagmus, retina dekolmanı, katarakt, bulbar tümörler), mental retardasyon ve kranial anomaliler yer alır (4). Olgumuzun ekstremitte muayenesinde ve çekilen X-Ray grafisinde bir iskelet anomalisi olan rudimenter parmak yapısı saptanmıştır. Yine çekilen Kranial BT ve EEG'sinde anormal bir bulguya rastlanmamıştır.

Proteus sendromunda tanı koymak amacıyla 1999'da Biesecker ve ark. ve 2004'de Turner ve ark. tarafından geniş ve ayrıntılı tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo-1) (6). Tanı için lezyonların mozaik patern göstermesi, sporadik olması ve ilerleyici seyir göstermesi gerekir.

Bunlara ek olarak özgül kriterlerden de, kategori A veya kategori B'den en az 2 veya kategori C'den en az 3 kriterin bulunması gerekmektedir (5,6). Hastamızdan alınan öyküde ailede benzer hastalık bulunmaktaydı ve doğuştan beri varolan şikayetleri giderek artış göstermekteydi. Yine hastamız 5 yaşında sağlıklı bir kız çocuğuna sahipti.

Tablo 1. Proteus sendromu tanı kriterleri.

Genel kriterler: Lezyonların mozaik dağılımı, Sporadik görülmesi, İlerleyici seyir

Kategori A

1) Serebriform bağ dokusu nevüsü

Kategori B

- 1) Lineer epidermal nevüs
- 2) Asimetrik ve orantısız aşırı büyüme:
 - a) Uzunlar (kol, bacak, el, ayak, parmak)
 - b) Kafa kemiklerinde hiperostozis
 - c) Dış kulak yolu hiperostozis
 - d) Megaspondilodisplazi
 - e) İç organ anomalisi (dalak, timus)
- 3) İkinci dekattan önce özgül tümörler:
 - a) Over kistadenomu
 - b) Monomorfik parotis adenomu

Kategori C

- 1) Düzensiz yağ dokusu dağılımı
 - a) Lipomlar veya
 - b) Bölgesel yağ dokusu yokluğu
- 2) Vasküler malformasyonlar:
 - a) Kapiller,
 - b) Venöz,
 - c) Lenfatik
- 3) Akciğer kistleri
- 4) Tipik yüz görünümü:
 - a) Dolikosefali
 - b) Uzun yüz
 - c) Basık burun kökü
 - d) Geniş veya antevort burun delikleri
 - e) İstirahat halinde açık duran ağız
 - f) Aşağı eğimli palpebral aralık ve/veya ptosis

Proteus sendromu iç organ tutulumuyla da karşımıza çıkabilir (7,8). 131 Proteus sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 81 hastanın 28'inde iç organ tutulumu saptanmış ve yine Proteus sendromu kriterlerini tam karşılamayan ama hemihipertrofi grubunda yer alan 53 hastanın 17'sinde iç organ tutulumlarına rastlanmıştır (9). Hastalar sıklıkla genitoüriner sistemde kist oluşumu veya malignitelerle, gastrointestinal sistemde lipom veya vasküler malformasyonlara bağlı komplikasyonlarla karşımıza gelebilmektedir.

Over ve testis tutulumlarında gelişebilecek malignitelere karşı daha agresif davranılmalıdır. Gastrointestinal sistem ve renal tutulumlarda ise belirli periyodlarla hastalar takip edilmelidir. Preoperatif dönemde solunum yollarında gelişebilecek komplikasyonlar açısından da hasta ayrıntılı tetkik edilmelidir (9). Olgumuzun yapılan fizik muayenesi ve çekilen batin ultrasonografisi ve akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Olgumuz gelişebilecek komplikasyonlar açısından da bilgilendirildi.

Fakomatöz olmamasına rağmen, Proteus sendromu diğer nörofibromatözler ile karışabilmektedir (3). Ayrıca tanıda Klippel-Trenaunay sendromu(KTS), Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu, Mafucci sendromu, Nörofibromatozis Tip-I gibi hastalıklar düşünülmelidir (3). KTS sendromu vücudun bir bölümünü tutan hemihipertrofi, kutanöz hemanjiomlar ve variköz venler ile karakterizedir. Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromunda ise makrodaktili, subkutan tümörler ve megalensefali yer alırken, asimetrik gelişim, kraniyal kemiklerde ekzositoz ve epidermal nevüs bulunmaz. Mafucci sendromu ise encondromların varlığı ile ayrılır (2,4,7). Hemihipertrofiyle başvuran hastalarda asimetrik dağılım, ilerleyici seyir ve ailede benzer hastalık hikâyesinin olmaması öncelikle Proteus sendromunu düşündürmelidir. Hastamızın yukarıda anlattığımız klinik bulguları doğrultusunda adı geçen hastalıklarla ayrıca tanısı yapılmış, bu hastalıklardan farklı olduğu anlaşılmıştır.

Proteus sendromlu hastalarda ilerleyen dönemlerde çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. En önemli ölüm nedeni derin ven trombozuna bağlı gelişen pulmoner tromboembolidir(3). Bunun dışında çeşitli maligniteler de (menangiom, optik sinir tümörü, over kist ve kistadenomu, leiomyoma, yolk sack tümörü vs.) gelişebilir (6).

Proteus sendromunun tedavisi multidisipliner olmalıdır. Orantısız büyüme, şekil bozukluklarına ve iskelet deformitelerine yol açmaktadır.

Bu nedenle hastalar büyüme çağları boyunca yakından izlenmeli, gerektiğinde psikososyal destek sağlanmalıdır. Hastalar iskelet deformiteleri nedeniyle erken dönemde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar. Eğer hipervaskülarizasyon söz konusu ise arteryel embolizasyon, lazer ile fotokoagülasyon denenen yöntemler arasındadır(2,4). Olgumuz ortopedi ve plastik cerrahi ile konsülte edilmiş ve cerrahi müdahaleye gerek duyulmamıştır.

Proteus sendromundaki genetik mekanizmalar tam aydınlatılmamış olmakta birlikte; literatürde aile hikâyesi pozitif olan iki olgu bildirilmiştir. Hastamızın ailesinde benzer şikayet ve bulguları olan kimse yoktu. Ayrıca 5 yaşındaki kızı sağlıklı idi. Proteus sendromu tanısı konan hastalara genetik danışmanlık verilmesi bu yönden önem kazanmaktadır(2).

Günümüze kadar literatürde 100' den fazla Proteus sendromu olgusu bildirilmiştir(1). Klinik bulguları çeşitlilik göstermekle beraber olgumuzda olduğu gibi vasküler malformasyonlara, asimetric hemihipertrofiye sık rastlanırken, olgumuzda sağ el 5. parmakta yer alan rudimenter parmak yapısına ve sağ memede atrofi bulgularına daha az rastlanmaktadır.

Erken dönemde tanı konulması ve hastaların sıkı takip edilmesi gelişebilecek fonksiyonel kayıpları ve komplikasyonları da azaltmaktadır. Bu sendromla ilgili yayınlar artıkça, mortalitenin ve morbiditenin azalacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, Biesecker LG, Darling TN: Cutaneous manifestations of proteus syndrome; correlations with general clinical severity. Arch Dermatol 2004;140(8):947-953.
2. Plötz SG, Abeck D, Plötz W and Ring J: Proteus syndrome with widespread portwine stain naevus. Br J Dermatol 1998;139(6):1060-63.
3. Cohen MM Jr: Proteus syndrome: an update. Am J Med Genet 2005;137(1):38-52.
4. Child FJ, Werring DJ, Vivier AW: Proteus syndrome: diagnosis in adulthood. Br J Dermatol 1998;139(1):132-36.
5. Biesecker L: The challenges of Proteus syndrome:Diagnosis and management. Eur J Hum Genet 2006;14(11):1151-1157.
6. Hoey SE, Eastwood D, Monsell F, Kangesu L, Harper JI, Sebire NJ: Histopathological features of Proteus syndrome. Clin Exp Dermatol 2008;33(3):234-38.
7. Ng SC, Khoo BS, Ho NK: Proteus syndrome. J Paediatr Child Health 1997;33(3):264-266.
8. Jamis-Dow CA, Turner J, Biesecker LG, Choyke PL: Radiologic manifestations of Proteus syndrome. Radiographics 2004;24(4):1051-1068.
9. 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):1013-1020.