

ODONT-02. HALLAZGOS DURANTE MASTOIDECTOMÍA Y CANALOPLASTÍA EN ADOLESCENTE CON HISTORIA DE SÍNDROME DE PROTEUS ASOCIADO CON SÍNDROME DE KLIPPEL-TRÉNAUNAY-WEBER.

(Findings during mastoidectomy and canaloplasty in an adolescent girl with a history of Proteus syndrome associated with Klippel-Trénaunay-Weber syndrome).

Raúl D, Vera-Pulla¹

Verónica S, Tapia-Mora¹

Diego X, Maldonado-Vega²

Zoila K, Salazar-Torres¹

Octavio Salgado-Ordoñez¹

¹ Universidad Católica de Cuenca.

² Hospital José Carrasco Arteaga.

veronica.tapia@est.ucacue.edu.ec

Resumen

El Síndrome de Proteus se origina de una mutación del gen AKT1 y se manifiesta por un desarrollo irregular y excesivo de la piel, tejido adiposo, sistema nervioso central, vasos sanguíneos y linfáticos. A nivel ótico se ha reportado la producción de colesteatomas en pacientes con este síndrome. El Síndrome de Klippel Trenaunay Weber son malformaciones capilares, venosas y presencia de crecimiento anormal en las extremidades y malformaciones linfáticas originado por mutaciones en el gen PIK3CA. El objetivo del presente trabajo es describir Síndromes Proteus y Klippel Trenaunay – Weber, canaloplastia y mastoidectomía: Reporte de caso clínico. Se presenta un paciente de sexo femenino de 14 años con antecedentes de Síndrome de Proteus más Klippel Trenaunay – Weber. Hace un año presentó quistes en oído izquierdo, causando otalgia y supuración ótica; fue valorada por el servicio de otorrinolaringología y diagnosticada de Colesteatoma del conducto auditivo externo, conducto auditivo medio y celdillas mastoideas del lado izquierdo. Se

realizó una mastoidectomía más canaloplastia de oído izquierdo. Durante su estancia hospitalaria, permaneció hemodinamicamente estable, afebril, sin necesidad de oxígeno complementario, cumplió antibiotico-terapia a base de cefazolina. Tras valoración se decide alta médica al tercer día y se envía con turno para control. Finalmente, el Síndrome de Proteus y Klippel Trenaunay son trastornos congénitos de extrema rareza, causados por mutaciones genómicas, que se manifiestan como el crecimiento anormal del tejido, provocando malformaciones. Su tratamiento es quirúrgico y depende de la zona afectada.

Palabras clave: enfermedad genética, signos y síntomas, procedimientos quirúrgicos operativos, complicaciones.

Abstract

Proteus syndrome is a rare, rapidly progressive condition that occurs in infancy, related to mutation in the AKT1 gene causing irregular and excessive development of the skin, adipose tissue, central nervous system, blood vessels and lymphatics. Klippel Trenaunay Weber Syndrome are capillary and venous malformations and presence of abnormal growth in the extremities, affecting or not lymphatic malformations, is caused by mutations in the PIK3CA gene. The aim of the present work is to Proteus and Klippel Trenaunay- Weber syndromes, canaloplasty and mastoidectomy: Clinical case report. We present a 14-year-old female patient with a history of Proteus plus Klippel Trenaunay-Weber Syndrome. One year ago she presented cysts in the left ear, causing otalgia and otic suppuration; she was evaluated by the otorhinolaryngology service and diagnosed with cholesteatoma of the external auditory canal, middle auditory canal and mastoid cells on the left side. A mastoidectomy plus canaloplasty of the left ear was performed. During his hospital stay, he remained hemodynamically stable, afebrile, without the need for supplemental oxygen,

and underwent antibiotic therapy based on cefazolin. After evaluation, medical discharge was decided on the third day and she was sent for follow-up. Finally, Proteus and Klippel Trenaunay Syndrome are extremely rare congenital disorders, caused by genomic mutations, which manifest themselves as abnormal tissue growth, causing malformations. Their treatment is surgical and depends on the affected area.

Keywords: genetic disease, signs and symptoms, operative surgical procedures, complications.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Proteus (SP) fue descrito en 1979 por primera vez (1), es una de las afecciones poco frecuentes que se presentan en la infancia con una evolución rápida, esta patología se la relaciona con la mutación en el gen AKT1 causando el desarrollo irregular y excesivo de la piel, tejido adiposo, sistema nervioso central, vasos sanguíneos y linfáticos (1,2), dando como resultado malformaciones a nivel de todo el cuerpo, además se ve asociada a múltiples complicaciones como el desarrollo de una gran variedad de tumores, afecciones pulmonares y a una alta probabilidad de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (3). Actualmente se ha establecido que esta patología presenta una incidencia menor a 1 de cada 1'000.000 de recién nacidos vivos.

En cuanto al diagnóstico del SP existen tres criterios clínicos generales que contienen categorías de tipo A, B y C, de los cuales debe cumplir por lo menos con un criterio de la primera categoría como es el caso del Nevus Cerebriforme de tejido conectivo, que es el signo cutáneo más específico de esta enfermedad, o cumplir dos criterios de la segunda categoría como nevus epidérmico lineal, sobrecrecimiento desproporcionado asimétrico, tumores específicos o a su vez se puede cumplir con tres criterios de la última

categoría como malformaciones vasculares, tejido adiposo irregular, fenotipo facial peculiar (1,4). Por tal razón, el tratamiento intenta retrasar o interrumpir el crecimiento excesivo de tejido y se utiliza también para extirpar tumores cuya gravedad dependerá de la zona afectada (2), es por eso que, debe desarrollarse de forma multidisciplinaria, es decir, debe incluir dermatólogo, genetista, traumatólogo, oftalmólogo, cirujano y neurólogo (5).

Por otro lado, el Síndrome de Klippel Trenaunay (SKT) fue descrito en 1900 por Maurice Klippel y Paul Trénaunay, esta patología es una enfermedad congénita y esporádica con una tríada de hemangiomas cutáneos (6). La Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) la define como malformaciones capilares, venosas y por la presencia de crecimiento anormal en las extremidades, que puede afectar o no a malformaciones linfáticas (7). En algunos casos esta enfermedad se la conoce también como Klippel Trenaunay Weber (SKTW) ya que, SKT es una afección vascular pura de flujo bajo, mientras que Weber se caracteriza por fístulas arteriovenosas significativas, además, se ha establecido que existe una estrecha relación con el síndrome de Struge Weber ya que, en ambos casos las manifestaciones clínicas que se desarrollan se da principalmente en la parte facial (8).

En cuanto a la incidencia del SKTW se presenta en 1 cada 30 000 nacidos vivos y actualmente su etiología es incierta, pero teorías recientes sugieren que es causado por mutaciones somáticas en el gen PIK3CA que conducen a un aumento de la proliferación celular, desarrollando sobrecrecimiento de los huesos, vasos sanguíneos y tejidos blandos; dentro del tratamiento es necesario un equipo multidisciplinario y es fundamental conocer que se debe administrar anticoagulantes de por vida cuando se presenta trombos por primera vez. Sin embargo, existen diferentes terapias que pueden mejorar la

calidad de vida del paciente; además dentro de las complicaciones frecuentes se encuentra la infección que puede presentarse como celulitis, absceso o bacteriemia.

Finalmente, el objetivo de esta revisión sistemática y reporte de caso es describir el abordaje quirúrgico de los síndromes de Proteus y Klippel Trenaunay y reportar un caso del mismo (9).

Reporte de caso clínico

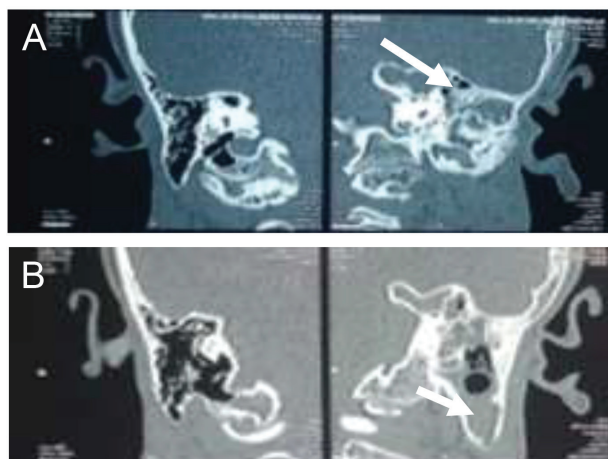
Se presentó el caso de una paciente de sexo femenino de 14 años con antecedentes de Síndrome de Proteus más Klippel Trenaunay – Weber. La madre de la paciente refirió que desde hace un año aproximadamente presentó quistes en oído izquierdo, causando otalgia y supuración ótica; por lo que acude para ser valorada por el servicio de otorrinolaringología, en donde fue diagnosticada de Colesteatoma del conducto auditivo externo, conducto auditivo medio y células mastoideas del lado izquierdo. Motivo por el cual fue intervenida quirúrgicamente, realizando una mastoidectomía más canaloplastia de oído izquierdo, procedimiento sin complicaciones donde se evidenció oído mal formado, cavidad timpánica única y múltiples masas duras de consistencia condral a nivel de conducto auditivo externo izquierdo que lo ocluye completamente.

En cuanto a los antecedentes personales clínicos se establece Síndrome de Proteus, Síndrome de Klippel Trenaunay – Weber, Glaucoma, Epilepsia y Escoliosis.

Mientras que, dentro de los antecedentes quirúrgicos se evidenció extirpación de quiste en senos paranasales y hemisección de amígdala hace diez años, evisceración ocular izquierda hace dos años.

Al momento de la atención médica, la paciente presentaba otalgia y supuración ótica. En la revisión presentó apariencia general buena y al examen físico de cabeza se encontró asimetría facial a nivel de hemicara izquierda con prominencia a nivel de región fronto orbitario y nasal izquierda. Los ojos se encontraron pupilas isocóricas, normoreactivas, con disminución de visión del lado derecho, exanteración del ojo izquierdo y prominencia en región fronto-orbitaria derecha que se extiende hacia región parietal. Las fosas nasales y oídos se encuentran permeables con disminución de audición del lado derecho. Al examen de tórax, se evidenció escoliosis, corazón con ruidos cardiacos rítmicos, no soplos, frecuencia cardiaca 80 por minuto, pulmones ventilados, abdomen blando, desprendible y no doloroso a la palpación superficial y profunda, ruidos hidroaéreos presentes. Se realizó exámenes complementarios, Tac simple de senos paranasales, en los mismos que se reportó malformación facial de lado izquierdo, deformación de la cavidad orbitaria con Titis Bulbi izquierda severa desviación septal con espolón óseo (Fig. 1).

Fig. 1A. Tomografía computarizada. Flechas blancas señalan colesteatoma del conducto auditivo medio, desviación septal con espolón óseo B. Niveles hidroaéreos causados por la mastoiditis y localizado en el canal auditivo.



Para el tratamiento quirúrgico, se planificó la exéresis del Colesteatoma mediante mastoidectomía más canaloplastia de oído izquierdo, para ello se administró anestesia general (venosa e inhalatoria), se realizó intubación orotraqueal, se realizó la asepsia y antisepsia con alcohol y se procedió a colocar los campos operativos. Para luego infiltrar con Zxilocaina, Epinefrina en pared posterior, superior e inferior de CAE izquierdo y retroauricular. Como primer paso se procedió a la disección a través de la incisión para la exéresis de múltiples masas duras condrales, procedentes del Colesteatoma, de color pardo, que variaban de tamaño entre 1 y 6 mm, de forma redondeada, muestra constituida por revestimiento epitelial escamoso y abundante, además se realizó la exéresis de 6 segmentos de masa del conducto auditivo externo, que variaban de tamaño entre 4 y 12 mm al corte consistencia dura (Figs. 2 y 3).

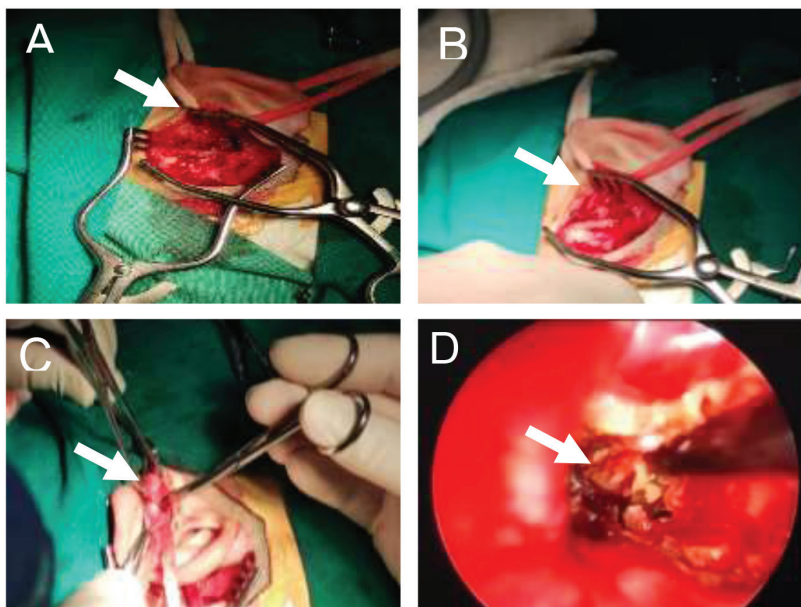
Evolución

El paciente presentó constipación desde hace 96 horas, además de malestar e hiporexia. Durante su estancia hospitalaria, permaneció hemodinamicamente estable, afebril, sin necesidad de oxígeno complementario,

con adecuado manejo del dolor, en lo infeccioso, cumple antibioticoterapia a base de cefazolina, por lo que tras valoración se decide alta médica al tercer día y se envía con turno para control por consulta externa de pediatría y por otorrinolaringología.

DISCUSIÓN

Se describe al Síndrome de Proteus (PS) como un trastorno congénito de extrema rareza respecto al crecimiento celular que afecta a los tejidos mesodérmico y ectodérmico, con una incidencia de aproximadamente 1 en 1000000 de personas (10). De este modo, se manifiesta como el crecimiento anormal y desproporcionado de los tejidos que se derivan de alguna capa de la línea germinal no determinada, afectando al esqueleto, la piel, el sistema nervioso central y el tejido adiposo, teniendo como características principales la macrodactilia, anomalías vertebrales, hiperostosis y desarrollo asimétrico de vasculatura. La rareza de esta enfermedad precisa a que su diagnóstico se base en criterios clínicos, así como en la distribución segmentaria de las lesiones, progresión, aparición esporádica y características especiales del paciente (4,10).



Figs. 2 A y B. Mastoidectomía de oído izquierdo, útil para eliminar las celdillas en los espacios huecos y llenos de aire, tratamiento adecuado para la otitis. **C.** Exéresis de colesteatoma en oído medio (flecha blanca), estructura quística delimitada por epitelio estratificado queratinizado. **D.** Canaloplastia, procedimiento encargado para ensanchar el conducto auditivo.

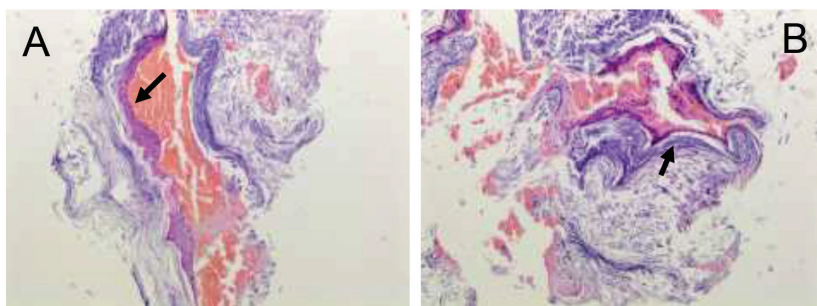


Fig. 3. Muestra histopatológica de oído izquierdo, A. constituida por revestimiento epitelial escamoso B. Abundantes láminas de queratina consistentes con colesteatoma.

El estudio del SP fue descrito por primera vez en 1979 por Cohen y Hayden, quienes le dieron el nombre Proteus haciendo referencia al Dios Griego Proteo, ya que, puede tomar una gran variedad de formas, posteriormente en 2011, se estableció que, para desarrollar este síndrome, se debe dar una mutación de la proteína de serina y treonina conocida como AKT1 (11).

En cuanto a los signos y síntomas, muestra malformaciones vasculares, crecimiento anormal de células con defectos esqueléticos, tejido adiposo desregulado, nevos del tejido conjuntivo cerebriforme, nevos epidérmicos, quistes pulmonares, generación de neoplasias, trombosis venosa profunda y un fenotipo facial asociado a una discapacidad intelectual que puede presentar folicocefalia, además malformaciones desproporcionadas en determinadas zonas corporales, que surgen apenas unos meses después del nacimiento del niño (12,13). Por otro lado, en la década de 1980, Cohen consideró que el SP no mostraba manchas de café con leche. Sin embargo, en 2003, Dragieva informó de un caso de pacientes con este síndrome que presentaban manchas de café con leche. Mientras que, en 2013, El-Hassani informó de un caso en el que un niño de 10 años con SP desarrolló manchas de café con leche en la piel. Sin embargo, en la actualidad no hay casos reportados de síndrome de Proteus con manchas de café con leche (13).

Una herramienta diagnóstica dada por Biesecker y Turner, compuesta de tres cri-

terios generales y tres específicos, dichos criterios generales se basan de acuerdo a la distribución en mosaico de las lesiones, aparición esporádica de la enfermedad y el estudio progresivo de los diversos hallazgos encontrados, por otro lado, los criterios específicos se describen como: A (nevo de tejido conectivo cerebriforme), B (nevo epidérmico lineal) y C (tejido adiposo desregulado) (13).

De acuerdo con ello, el cuidado de un paciente con Síndrome de Proteus tiende a ser complejo por las diversas consecuencias médicas y psicosociales que conlleva dicha enfermedad, por lo cual es fundamental incluir en el equipo que trate al paciente, las especialidades de neuropediatría, genetista, hematología, dermatología, radiología y cirujanos ortopedistas. Además, es obligatorio monitorear y tratar la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la anticoagulación perioperatoria. Por otro lado, se justifican las reconstrucciones quirúrgicas de anomalías de crecimiento anormal, para reducir el riesgo de complicaciones de mayor gravedad y mejorar la calidad de vida del paciente. Por lo que, la rehabilitación incluye la terapia física y ocupacional, corrección de las deformidades esqueléticas como la escoliosis y manejo dermatológico de las manifestaciones de la piel (12).

Se describe el Síndrome de Klippel Treunay (SKT) a los pacientes que presentan hipertrofia de las extremidades, malformaciones capilares, cutáneas, venosas y arteriales, al ser un síndrome vascular complejo,

este resulta de mutaciones somáticas en el gen PIK3CA, el cual se ve involucrado en el crecimiento y la diferenciación celular. Por lo general, este síndrome afecta a una zona localizada del cuerpo, causando asimetría y malformaciones en el sistema venoso profundo. Las afecciones rara vez afectan a la parte superior del cuerpo, como por ejemplo las extremidades superiores, la cabeza, el cuello o el tronco (14).

El SKT se remonta a un grupo de niños en 1970, en donde Samuel y Spitz revisaron las características clínicas y trataron a 47 niños con este síndrome, 25 años después con los resultados encontraron hemangiomas e hipertrofia de tejidos esqueléticos en los 47 pacientes, además identificaron varicosidades venosas, tromboflebitis, hematurias, hemorragias rectales, vaginales, viscerales y pélvicos (15). Por lo que, dentro de los signos y síntomas recopilados a través de los años se han descrito principalmente en los nevos epidérmicos y displasias venosas, otras características que se pueden encontrar son malformaciones capilares, manchas, hipertrofia de extremidades, linfedema y disminución del número de ganglios linfáticos (15,16).

Un estudio menciona que, dentro de esta patología es frecuente presentar infecciones, además de ser propensos a sufrir hemorragias en los quistes linfáticos, lo que da como resultado eritema, hinchazón y dolor crónico, síntomas que presentó la paciente en el estudio del presente caso clínico, ya que hace un año comenzó con hemorragias del oído izquierdo lo que evoluciona a un colesteatoma y a su vez a una otitis del mismo lado (17).

El diagnóstico del Síndrome de Klippel Trenaunay, tiene diferentes procesos, uno de ellos considera la presencia de dos características principales que pueden manifestarse en el paciente como: (A) malformaciones vasculares congénitas, malformaciones capilares, venosas, arteriovenosas y linfáticas;

(B) crecimiento alterado de los huesos tanto en longitud como circunferencia. Estos procesos se basan en los aspectos físicos que se pueden hallar en el paciente, se utilizan exámenes de imagen que faciliten encontrar dichos signos como las resonancias magnéticas y angiografías, que son útiles tanto para un tratamiento adecuado como para el diagnóstico diferencial (8,18). Además, se puede utilizar el diagnóstico intrauterino al final del primer trimestre, el cual ayuda a confirmar en una paciente embarazada si su hijo pueda llegar a tener el SKT, por otro lado, una investigación ecográfica puede excluir alteraciones angiodisplásicas del feto, es importante ya que si el feto muestra cambios compatibles con SKT el riesgo de complicaciones fatales después del parto es alto, pero de haber realizado un diagnóstico efectivo y a tiempo con un manejo cuidadoso, se puede lograr un embarazo exitoso (18).

Dentro del manejo de este síndrome se deben ver involucradas varias disciplinas de la medicina, juntamente con el control venoso, manejo de problemas ortopédicos, urológicos, exámenes físicos, psicológicos, sociales y clínicos, además, al existir un primer caso de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar se debe considerar una terapia de anticoagulación de por vida. El tratamiento quirúrgico de tipo cosmético o por lesiones sintomáticas no es recomendable, por otro lado, la embolización reductora específica o la esclerización de varices extensas genera una mejora en el cuadro clínico de los pacientes, del mismo modo otro tratamiento de mínima invasión es la cirugía láser intercutánea ya sea por electrocoagulación, dióxido de carbono, crioterapia o la escisión por angioqueratoma (16,17).

Como resultado del Síndrome de Proteus, el paciente desarrolló un Colesteatoma, el cual es un crecimiento parecido a un quiste que se forma en el epitelio escamoso queratinizante. Aunque histológicamente puede ser benigno, en gran medida asume

un comportamiento agresivo, expandiéndose y destruyendo los huesos circundantes (17). El Colesteatoma se clasifica principalmente en dos tipos, de acuerdo con su causa ya sea adquirida o congénita, el Colesteatoma de tipo adquirido se define como una masa desarrollada a partir de las llamadas bolsas de retracción de la membrana timpánica, la cual causa el paso de células basales a la cavidad del oído medio a través de una perforación de la membrana timpánica como resultado de una otitis previa o traumatismo (19,20). Se tiene, además, el Colesteatoma de tipo congénito que al igual que el anterior es una masa quística con epitelio escamoso queratinizante ubicada en la cavidad del oído medio, pero a diferencia del adquirido, en este se observa la membrana timpánica intacta sin antecedentes de una cirugía u presencia de otitis en la zona afectada (21,22).

El tratamiento adecuado para el Colesteatoma es someter al paciente a una cirugía esta se puede clasificar en dos procedimientos cerrados o abierto (21). En el presente caso de estudio al diagnosticar a la paciente un Colesteatoma de tipo adquirido al presentar otitis conocida por ser cualquier cambio estructural en el sistema del oído asociado con un defecto en la membrana timpánica (21,23), fue sometida a dos cirugías. En primer lugar, fue aplicada una cirugía de procedimiento abierto conocido también como Mastoidectomía, ya que esta es asociada como tratamiento de otitis media crónica, con el fin de eliminar el epitelio escamoso del oído medio, y con ello preservar o recuperar la capacidad auditiva, utilizada además para lograr un revestimiento epitelial estable sin acumulación de remanentes, este procedimiento se debe realizar con extremo cuidado, ya que, de realizar una Mastoidectomía incompleta como resultado células periféricas revestidas de epitelio que luego se pueden convertir en quistes que descargan y mantienen la cavidad húmeda (23). En segundo lugar,

conjunto con la mastoidectomía, se le realizó a la paciente una canaloplastia, procedimiento que se lo asocia a la timpanoplastia, utilizada para minimizar la presión intraocular, utilizando microcatéteres con punta de baliza (22), está diseñada como un proceso mínimamente invasivo sin sangrado, no requiere antifibróticos y reduce la presión intraocular de manera segura (24), es decir, la Canaloplastia aísla el canal de Schlemm, caterizando un microcatéter e cuál debe ir equipado con una baliza de iluminación óptica, este microcatéter permite introducir una sutura, la cual tensiona para distender el canal con el fin de aumentar el flujo de salida y disminuir la presión intraocular (25), es escogida esta cirugía sobre otras, con el objetivo de aumentar el perfil de seguridad y éxito, con el fin de buscar una mejoría en la exposición de la perforación (26), la cual ha sido realizada en el proceso de exéresis del Colesteatoma, para el éxito de este procedimiento es necesario la preservación de la piel del canal, ensanchando el canal por partes (27).

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Proteus es un trastorno congénito de extrema rareza respecto al crecimiento celular, se manifiesta como el crecimiento anormal de los tejidos que se derivan de alguna capa de la línea germinal no determinada, afectando al esqueleto, la piel, el sistema nervioso central y el tejido adiposo. Así mismo, el Síndrome de Klippel Trenaunay en los pacientes se presenta como la hipertrofia de las extremidades, malformaciones capilares y cutáneas, y en gran medida malformaciones venosas y arteriales, resultando en mutaciones somáticas de ganancia de función en el gen PIK3CA. Estas patologías desarrollaron un Colesteatoma en la paciente, razón por la cual se la trató con dos procedimientos quirúrgicos, que son la Mastoidectomía y la Canaloplastia el primer procedimiento se realizó por

una otitis, con el fin de eliminar el epitelio escamoso y lograr un revestimiento epitelial estable, mientras que, el segundo procedimiento se aplicó con el fin de mejorar la exposición de la perforación realizada en el proceso de exéresis de masa dura condral.

Consideraciones éticas

El siguiente reporte de caso cuenta con el permiso a la dirección del Hospital Jos´r Carrasco Arteaga y de Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad Católica de Cuenca, quienes aprobaron la realización de este estudio que contó, además, con la firma de un consentimiento informado.

Financiamiento

Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiamiento.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron con aportaciones importantes a la idea, diseño del estudio, recogida de datos, al análisis e interpretación de datos; la redacción del borrador del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual sustancial, y a la aprobación final del artículo; esto, según los criterios recomendados por International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) para la autoría.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecemos al Hospital José Carrasco Arteaga por brindarnos todas las herramientas necesarias para el desarrollo exitoso del presente artículo científico. Además, a la familia de la paciente por apoyarnos incondicionalmente en todo momento.

Número ORCID de autores

- Raúl D, Vera-Pulla
0000-0001-7020-1316.
- Verónica S, Tapia-Mora
0000-0003-0639-2212
- Diego X, Maldonado-Vega
0000-0001-9665-9616
- Zoila K, Salazar-Torres
0000-0002-7663-8049
- Octavio Salgado- Ordoñez
0000-0003-2784-5268

REFERENCIAS

1. **Morales M, Reyes A, González-Flores E.** Síndrome de Proteus. Reporte de caso. *Rev médica (Colegio Médicos y Cir Guatemala)*. 2018;157(1):34–35. <https://doi.org/10.36109/rmg.v157i1.89>.
2. **Carvajal-Aguilera DS, Muñoz P, Krämer D.** Síndrome de Proteus: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Dermatología*. 2018;34(1):24–28. <http://dx.doi.org/10.31879/rederm.v34i1.169>
3. **Biesecker LG, Sapp JC.** Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
4. **Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S.** Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):747-753. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.00000000000000812>.
5. **Godinho Carino da SilvaL, Aparecida Teixeira VianaV, Arêas de MacedoB, Souza de AlmeidaE, Rangel ResgalaL.** SÍNDROME DE PROTEUS: UM PANORAMA GERAL. *Revista Interdisciplinar Pensamento Científico* [Internet]. 2020;5(4):1769-1777. <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v5n5a142>.

6. **John PR.** Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vase Interv Radiol.* 2019;22(4):100634. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvir.2019.10.0634>.
7. **Asghar F, Aqeel R, Farooque U, Haq A, Taimur M.** Presentation and Management of Klippel-Trenaunay Syndrome: A Review of Available Data. *Cureus.* 2020;12(5): e8023. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8023>.
8. **Abdel Razek AAK.** Imaging Findings of Klippel-Trenaunay Syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 2019 Sep/Oct;43(5):786-792. <https://doi.org/10.1097/RCT.00000000000000895>.
9. **Zhai J, Zhong ME, Shen J, Tan H, Li Z.** Kyphoscoliosis with Klippel-Trenaunay syndrome: a case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2393-z>.
10. **Munhoz L, Arita ES, Nishimura DA, Watanabe PCA.** Maxillofacial manifestations of Proteus syndrome: a systematic review with a case report. *Oral Radiol.* 2021;37(1):2-12. <https://doi.org/10.1007/s11282-019-00416-y>.
11. **Riccardi F, Catapano S, Cottone G, Zilio D, Vaienti L.** Esthetic and Functional Improvement of Asymmetric Lower Limb Overgrowth in a Proteus Syndrome Patient: a Combined Surgical Technique. *Indian J Surg.* 2021;83(6):1557-1563.
12. **Ours CA, Hodges MB, Oden N, Sapp JC, Biesecker LG.** Development of the Clinical Gestalt Assessment: a visual clinical global impression scale for Proteus syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):173. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02325-6>.
13. **Zeng X, Wen X, Liang X, Wang L, Xu L.** A case report of Proteus syndrome (PS). *BMC Med Genet.* 2020;21(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-0949-x>.
14. **Rosser T.** Neurocutaneous Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018 Feb;24(1, Child Neurology):96-129. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000562>.
15. **Zhu W, Xie K, Yang J, Li L, Wang X, Xu L, Fang S.** Diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome and extensive heterotopic ossification in a patient with a femoral fracture: a case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):223. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03224-2>.
16. **Deka JB, Deka NK, Shah MV, Bhatnagar N, Nanni AL, Jimenez F.** Intraneural hemangioma in Klippel-Trenaunay syndrome: role of musculo-skeletal ultrasound in diagnosis-case report and review of the literature. *J Ultrasound.* 2020;23(3):435-442. <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00434-1>.
17. **Hughes M, Hao M, Luu M.** PIK3CA vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):539-546. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000923>.
18. **Harnarayan P, Harnanan D.** The Klippel-Trenaunay Syndrome in 2022: Unravelling Its Genetic and Molecular Profile and Its Link to the Limb Overgrowth Syndromes. *Vase Health Risk Manag.* 2022; 18:201-209. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S358849>.
19. **Wang X, Guo J, Liu W, Chen M, Shao J, Zhang X, Ma N, Li Y, Peng Y, Zhang J.** Comparison of the EAONO/JOS, STAMCO and ChOLE cholesteatoma staging systems in the prognostic evaluation of acquired middle ear cholesteatoma in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(12):5583-5590. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07400-z>.
20. **Kaya İ, Avcı ÇB, Şahin FF, Özateş NP, Sezgin B, Kurt CÇ, Bilgen C, Kirazlı T.** Evaluation of significant gene expression changes in congenital and acquired cholesteatoma. *Mol Biol Rep.* 2020;47(8):6127-6133. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05689-9>.
21. **Misale P, Lepcha A.** Congenital Cholesteatoma in Adults-Interesting Presentations and Management. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;70(4):578-582. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1362-z>.
22. **Lasminingrum L, Mahdiani S, Makerto RD.** Surgical treatment of external auditory canal cholesteatoma in congenital malformation of the ear: A case series. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;70:102880. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102880>.
23. **Dorney I, Otteson T, Kaelber DC.** Middle ear cholesteatoma prevalence in over 3,600 children with Turner Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022; 161:111289. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111289>.