

罕见的 Proteus 综合征一例报道并文献复习

许建萍 平凡 李梅 余卫 夏维波 肖新华 邢小平

【摘要】 目的 Proteus 综合征是一种极为罕见的疾病,其以细胞的过度镶嵌式生长为特征,可导致不对称生长、良性肿瘤和色素性皮肤病。我们报道 1 例 Proteus 综合征患者的临床特征,以提高对本病的认识。**方法** 患者为 35 岁男性,明确诊断为 Proteus 综合征。通过系统分析其临床表现、实验室检查、影像学资料,同时回顾文献从而详细阐述该疾病的病因学、诊断、处理和预后。**结果** 本患者的主要临床表现是一侧肢体的进行性过度生长,导致骨骼畸形和肢体不对称,同时有脑形结缔组织皮损,睾丸显著增大。Proteus 综合征的特异性致病因素尚不清楚。目前无血液化验指标可用来诊断本病,只能靠特殊的临床表现和骨骼 X 线摄片来诊断。本病不能治愈,处理上主要是对症治疗。若正常生理功能受到影响则应行手术治疗骨骼畸形。Proteus 综合征的长期预后尚不清楚。发生肿瘤或有重要脏器功能受累的患者可能预后较差。**结论** 骨骼和皮肤的过度生长是 Proteus 综合征的显著特征,诊断主要靠患者的临床表现和骨骼的影像学检查。

【关键词】 Proteus 综合征; 镶嵌式生长; 脑形结缔组织皮损

Report of a rare case with Proteus syndrome and literature review XU Jian-ping, PING Fan, LI Mei, YU Wei, XIA Wei-bo, XIAO Xin-hua, XING Xiao-ping. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Mei, Email: limeilzh@yahoo.com

【Abstract】 Objective Proteus syndrome is an extremely rare disease characterized by excessive mosaic growth of cells, which can result in asymmetrical growth, benign tumors, and pigmented skin lesions. We describe the clinical characters of a case with Proteus syndrome, in order to improve the knowledge of this rare disease. **Methods** A 35 years old man was diagnosed as Proteus syndrome. His clinical manifestation, laboratory data, imageology characters were acquired and analyzed. Furtherly, we reviewed the literature to obtain the etiology, diagnosis, treatment and prognosis message about this rare disease in detail. **Results** The main clinical manifestations of the patient were progressive overgrowth of one side of the limbs which induced significant skeletal deformation and dissymmetry limbs. The patients also had cerebriform connective tissue nevus and enlarged testicle. The specific cause of Proteus syndrome was still unclear. There was no blood test available to diagnose Proteus syndrome. A diagnosis could be made only by special clinical manifestation and X ray evaluations of the skeletal system. There was no cure for Proteus syndrome. Treatment largely involved the management of effects of the disorder. Surgery to remove an overgrown portion of the bone should be performed if the normal function was affected. The long-term prognosis of Proteus syndrome was not known. Those with tumors and bony over-growth affecting critical organs likely had a poorer prognosis. **Conclusions** The progressive over-growth of bone, skin are the obvious manifestation of Proteus syndrome, and the diagnosis mainly depend on the specific clinical and imageological manifestations of the bone.

【Key words】 Proteus syndrome; Mosaic over-growth; Cerebriform connective tissue nevus

Proteus 综合征(Proteus syndrome, PS)是一种不明原因的后天发病的以镶嵌式过度生长为特征的罕见疾病,最早于 1979 年报道,数年后命名,过度性生长可涉

及全身多种组织。目前全世界已报道 100 余例,男性发病率高于女性。本病在我国国内尚未见报道,现针对我院诊断的一例典型病例的临床资料,进行系统文献复习,旨在对罕见疾病 Proteus 综合征的临床特点获得全面及深入的认识。

病例资料

患者男,35 岁,因“进行性骨骼、皮肤畸形 32 年”入

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.13.051

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 卫生部内分泌重点实验室(许建萍、平凡、李梅、夏维波、肖新华、邢小平),放射科(余卫)

通讯作者:李梅,Email:limeilzh@yahoo.com

院。患者为第5胎第5产,母亲孕期无患病及用药史。患者出生时左足先露,无窒息。出生时左足较右足稍长,3岁前有轻微跛行。3岁开始左侧肢体生长明显快于右侧,至今左腿较右腿长17 cm,左上肢也较右侧稍长,左手、左足较右侧明显增大,同时有手指、足趾变形,四肢变形、关节膨大,颈部畸形,脊柱后突、侧弯畸形,活动受限,否认骨痛及骨折。15岁开始阴毛、腋毛生长,外生殖器增大。18岁以后停止长高,手足未再增大,骨骼变形未再进展。5年前双侧睾丸逐渐增大,右侧明显大于左侧,无红肿疼痛。1年来患者乏力,活动后气短,有肢体麻木,抽搐。8个月前左足内踝膨大处局部皮肤红肿、破溃,2010年5月来我院查性激素黄体生成素(luteinizing hormone, LH)10.83 mIU/ml(正常值0~11.1 mIU/ml),卵泡雌激素(follicle-stimulating hormone, FSH)18.8 mIU/ml(正常值0~20.3 mIU/ml),雌二醇(estradiol, E2)57 pg/ml(正常值19.9~47.9 pg/ml),睾酮(testosterone, T)309.7 ng/dl(正常值358~1217 ng/dl)。24 h尿钙3.7 mmol/L,甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)23 pg/ml(正常值12~65 pg/ml),游离钙(iCa)1.09 mmol/L(正常值1.13~1.23 mmol/L),X线检查显示骨盆畸形(图1),不对称,双侧髋关节间隙明显狭窄,左侧髋臼外侧骨赘形成,腰骶椎结构混乱,骨盆及右侧股部多发点状致密影,左侧股骨近端变形;颈2~7椎体发育畸形。双手及腕关节组成骨形态异常,骨密度低,左手为著,双手舟状骨与月骨似融合,双手指骨、第一掌骨及双侧桡、尺骨远端骨质形态异常(图2,3)。胸廓对称,胸椎向前侧弯,成角、下段胸椎及腰椎形态欠规则。超声:双侧睾丸多发实性及囊实性占位,右侧睾丸7.4 cm × 8.4 cm × 5.3 cm,左侧睾丸6.2 cm × 3.5 cm × 4.6 cm,睾丸内见数个混合回声及低回声,回声减低区内可见数个点状强回声。体重近1年下降7 kg。为明确诊治收入院。查体:BP 110/80 mm Hg,身高约180 cm,体重70 kg,面部较长,左腋下可见皮肤色素沉着及赘生物,甲状腺无肿大,心尖搏动位于右锁骨中线第4~5肋间内侧约1 cm,心率84次/min,腹软,无压痛,肝脾肋下未及。脊柱后突、侧弯(图4),左侧肢体长于右侧,四肢长骨弯曲、变形(图5),双手指关节膨大、变形,左踝内侧膨大,表面溃疡,左足足底皮肤呈现沟回状增厚(图6),左足趾镶嵌式生长。双侧睾丸肿大(图7),质硬,无红肿,压痛。

入院后查血、尿常规正常,便潜血阳性。血气分析:pH 7.43, PO₂ 67.2 mm Hg, PCO₂ 43.5 mm Hg, HCO₃⁻ 28.2 mmol/L, SBE 4.1 mmol/L。血 ALT 25 U/L, Cr 74 μmol/L, BUN 5.66 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Na 143

mmol/L, D-dimer 995 μg/L。

内分泌相关指标:Ca 2.42 mmol/L(正常值2.13~2.70 mmol/L), P 1.31 mmol/L(正常值0.81~1.45 mmol/L), ALP 91 U/L(正常值52~171 U/L); iCa 1.09 mmol/L(正常值1.13~1.23 mmol/L), PTH 27.8 pg/ml(正常值12~65 pg/ml);生长激素(growth hormone, GH)3.0 ng/ml(正常值<2.0 ng/ml);胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)140 ng/ml(正常值115~307 ng/ml);促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)30.3 pg/ml(正常值0~46 pg/ml);血皮质醇(cortisol, F)20.7 μg/dl(正常值4~22.3 μg/dl);甲状腺功能:游离三碘甲状腺原氨酸(three free triiodothyronine, FT3)2.82 pg/ml(正常值1.8~4.1 pg/ml),四碘甲状腺原氨酸(four free triiodothyronine, FT4)1.33 ng/dl(正常值0.81~1.89 ng/dl),促甲状腺素(thyrotropin, TSH)3.33 μIU/ml(正常值0.38~4.34 μIU/ml)。甲状腺抗体:甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, A-TPO)13.54 U/ml(正常值<34 U/ml),甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, A-TG)10 U/ml(正常值<115 U/ml)。

肿瘤指标:血 Cyfra211 1.28 ng/ml(正常值<3.5 ng/ml), TPA 0.62 ng/ml(正常值<1.0 ng/ml), NSE 1.26 ng/ml(正常值<13 ng/ml);CA系列:CA242 10.7 U/ml(正常值0~20 U/ml), CEA 1.04 ng/ml(正常值0~5 ng/ml), CA199 6.9 U/ml(正常值0~37 U/ml);AFP 2.3 ng/ml(正常值0~20 ng/ml), β-HCG 0.6 mIU/ml(正常值<5.0 mIU/ml), PSA-F 0.28 ng/ml(正常值0~0.93 ng/ml), PSA-T 0.63 ng/ml(正常值0~4 ng/ml)。

免疫指标:血清蛋白电泳(-);免疫固定电泳(-);尿轻链定量(-)。血轻链定量 KAP 1370 mg/dl(正常值598~1329 mg/dl), LAM 527 mg/dl(正常值298~665 mg/dl)。

辅助检查:超声心动图:心脏位置偏右,心脏各房室内径正常,左心室松弛功能减低, LVEF 80%。胸部X线片:心脏向右移位,双下肺索条影,胸椎后凸畸形,多个椎体楔形变。甲状旁腺超声:未见异常。鞍区CT平扫未见异常。胸腹CT:胸廓畸形,双肺气肿(图8),双肺胸膜下间质改变,主动脉旁肿大淋巴结,肝脾多发囊肿,双肾结石。脊柱畸形,颈胸椎椎体多发形态异常,椎管不同程度狭窄。肺功能:混合型通气功能障碍。

诊断为 Proteus 综合征。给予奥克斯都保对症治疗。

讨 论

Proteus 综合征是一种不明原因的后天发病的以镶嵌式过度生长为特征的罕见疾病。目前全世界已报道 100 余例,男性发病率高于女性。Proteus 综合征的过度生长可累及全身任何组织,最常见的为结缔组织、骨、脂肪、皮肤、中枢神经系统、眼、胸腺、结肠和其他组织也有病变,病变的严重程度和累及范围变异很大^[1-2]。部分报道认为本病为 PTEN 肿瘤抑制基因突变导致,最早为 2001 年有学者发现 9 例 Proteus 综合征患者中有 2 例存在 PTEN 基因突变。以后还有个案报道。PTEN 基因位于 10q23.3,编码蛋白质的名称为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 3-磷酸酯酶和双重特异性蛋白磷酸酶。种系突变可见于除第 9 外显子以外的整个 PTEN 基因,包括错义突变,无义突变,接合位点突变和小的缺失、插入和几种大的缺失。已报道有 150 多种独立的突变,其中近 40% 发生于第 5 外显子^[3]。但反对者指出有大量临床诊断为本病患者无相应突变,故本病致病基因不明确,基因突变可能性大^[4-5]。2010 年最新研究表明,在癌症患者最常表现的等位基因缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 或拷贝数目的变异 (copy number variations, CNV) 在 Proteus 综合征中未发现^[6]。

临床表现方面,首先是生长方面,主要表现为出生后不规则、扭曲的过度生长,可累及许多组织。第二个特征是生长速度快,大多数患者出生时无显著的不对称,6~18 月龄开始出现不对称的过度生长,与其他不对称生长性疾病显著的区别在于是不规则的,受累身体部分及内部骨骼失去正常形态,四肢最常受累^[4,7]。非 Proteus 综合征的偏身肥大患者过度生长的软组织呈“气球样”^[8]。其次是血管方面,Proteus 综合征中皮肤毛细血管畸形常见,一些患者静脉畸形,另有 1 例患者存在颅内动静脉血管畸形,动脉血管畸形在 Proteus 综合征中不常见,Proteus 综合征的血管畸形没有 Klippel-Trenaunay syndrome (KTS) 严重。第三,脂肪组织不规则生长是 Proteus 综合征的特点,Proteus 综合征既存在脂肪过度生长,又存在脂肪萎缩,许多患者存在腹部和肢端的脂肪过度生长,脂肪萎缩最常见于胸部。第四,皮肤的特异性表现为脑形结缔组织痣 (cerebriform connective tissue nevus, CCTN),存在于 72.2% 的 Proteus 综合征患者,而非 Proteus 综合征患者中未见到该表现,CCTN 从未在新生儿见到,皮损缓慢进展,贯穿于整个青春期。开始为局部的皮下组织增厚,随时间显著进展,可达 1 cm 厚或更深,形成深沟,导致形成脑形,CCTN 最常见于足底,少数见于双手,偶尔见于鼻孔和双眼中间,一例患者 CCTN 位于胸壁。此外,常见线性

生长的疣状表皮痣,有些患者的皮损出生时可见,当时可能比较稀薄、类似污点。大部分患者出生时无表现,1 岁内开始皮肤变粗厚、颜色变暗,颜色从深棕到黑色,纹理粗糙,类似补丁^[4,7]。混合模型分析显示 CCTN 在 20 岁以下的青少年患者每年以 1.24% 的速度扩展,显著高于成年人 (0.05%)^[9]。第五,少数患者有面部表现,多数合并认知功能障碍,表现有睑裂下斜、颧骨扁平、面部变长和持续张口状^[4]。第六,肺部表现,台湾学者于 2010 年报道 1 例 25 岁的 Proteus 综合征患者因合并肺气肿行左肺切除术,术后一般状况良好,术中可见多发肺大疱并有散在钙化。9%~13% 的病例有肺大疱改变,可分布于单侧或双侧。患者可表现为肺功能下降,肺不张或肺部感染,甚至导致死亡。治疗的目标是减小肺部病变范围,预防感染。对于病变局限者可考虑手术切除,对于病变广泛者可考虑肺移植。其他的胸部病变还有肋骨过度生长,支气管错构瘤,胸壁肿块,脊柱侧弯等,均可使呼吸受阻,应手术治疗^[10]。第七,骨骼的表现,骨过度生长指单骨或部分骨生长快于身体的其他部位骨骼,也指骨性生长侵犯了关节间隙,有锯齿状的骨边缘,通常有不规则和紊乱的骨组织,包括高度骨化、类骨质过度增殖伴有不同程度的钙化,结缔组织钙化,长骨变细、变长,可有手足不对称增大,巨指(趾)畸形,头骨肥厚和异常钙化的结缔组织,通常过度生长的骨表面缺乏软组织覆盖,过度生长导致外貌变丑^[4]。第八,泌尿生殖系统的异常包括肾性尿崩症、血管瘤、肾盂积水,输尿管扩张,卵黄囊肿瘤,睾丸间皮瘤,阴茎肥大,外生殖器难于辨认,淡紫色膀胱内静脉损害^[11]。男性生殖系统肿瘤占 Proteus 综合征的 11.1%,肿瘤类型分睾丸肿瘤、睾丸白膜囊腺瘤、附睾乳头状囊腺瘤、睾丸鞘膜间皮瘤,另有一些患者表现为性质不明的阴囊肿块。1993 年澳大利亚学者报道 1 例 3 岁起病的患者,确诊为 Proteus 综合征,在 24 岁时行睾丸手术,切除 3 cm 大小的结节,考虑腺瘤可能^[12]。第九,Proteus 综合征与许多肿瘤的发生相关,但确定发生率有困难,原因之一是 Proteus 综合征十分罕见,关于肿瘤的报道少;之二,有关肿瘤的类型很广。两种最常见的肿瘤是腮腺腺瘤和双侧卵巢囊腺瘤。2002 年美国学者报道一例 Proteus 综合征合并巨大的卵巢旁囊腺瘤,病理报道为交界恶性^[13]。此外,有 2 例 Proteus 综合征患者合并膀胱血管瘤的报道^[14-15]。2008 年日本学者报道了一例 65 岁的 Proteus 综合征患者合并多发性脑脊膜瘤^[2]。一些 Proteus 综合征患者的临床表现是静止的、轻型的,无 CCTN 或面部特征。

诊断标准为必须具备三条主要标准和一项 A 类特异性标准或 2 项 B 类特异性标准或 3 项 C 类特异性标

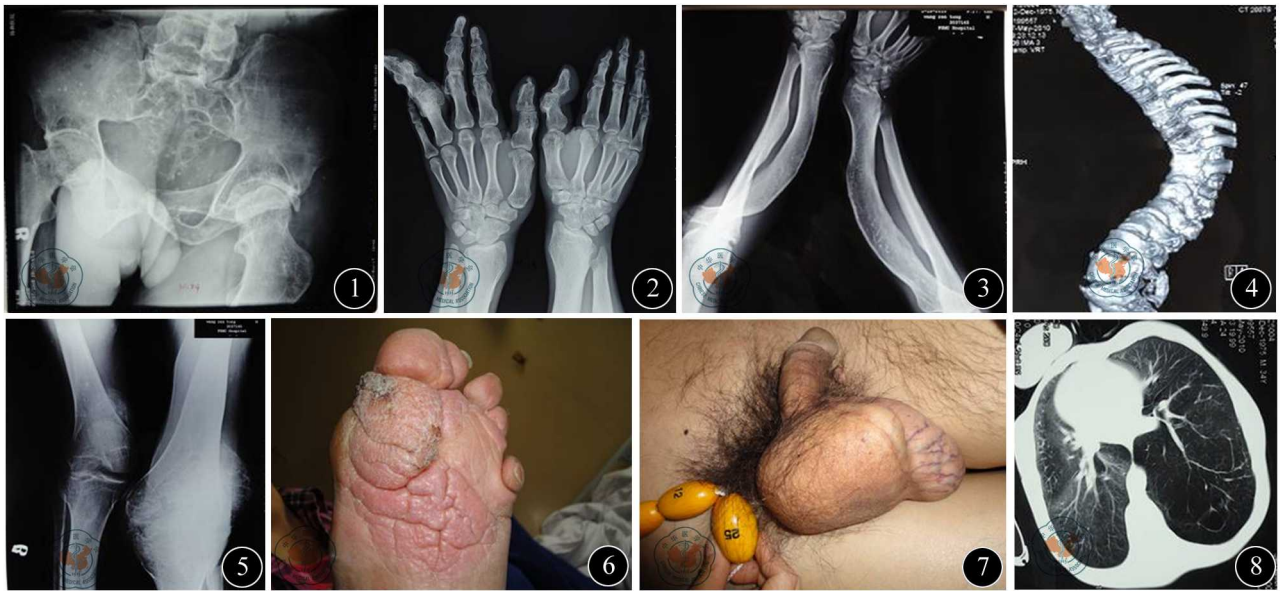


图1 骨盆X线。骨盆畸形,不对称 图2 双手X线。双手及腕关节组成骨形态异常,骨密度低,双手舟状骨与月骨似融合 图3 双上肢X线。双手指骨、第一掌骨及双侧桡、尺骨远端骨质形态异常 图4 胸椎后凸畸形,多个椎体楔形变 图5 双下肢X线。双侧膝关节、胫腓骨骨骼畸形 图6 足底脑形结缔组织痣。左足足底皮肤呈现沟回状增厚 图7 巨大的睾丸。双侧睾丸明显增大,右侧15 cm×12 cm,左侧11 cm×5 cm 图8 肺气肿

准^[1,7]。主要标准指镶嵌式分布的损害,散发和进展性的病程。特异性标准为:A:CCTN。B:(1)线性表皮痣;(2)不对称、不成比例的过度生长累及四肢或指趾末端、或颅骨肥厚、外耳道骨肥厚、巨大的脊椎、脾或胸腺;(3)特异性肿瘤发生于20岁以前如双侧卵巢囊腺瘤、腮腺腺瘤。C:(1)不规则的脂肪组织如脂肪瘤、脂肪发育不良;(2)血管畸形如毛细血管畸形、静脉畸形、淋巴管畸形;(3)肺气肿;(4)面部表型如长头、长的面部、脸裂下斜、低鼻梁、前倾的宽鼻孔、休息时张口。

本患者符合3条主要标准及CCTN、线性表皮痣、不对称、不成比例的过度生长累及四肢、颅骨、脊椎、脾等,脂肪萎缩,面部较长,休息时张口等特异性诊断标准,故诊断明确。检查发现患者存在肺气肿及混合性通气功能障碍,与文献报道相符。影像学检查发现患者心脏向右移位,心电图正常,考虑与左肺增大有关。患者的睾丸肿大病程较长,无不适感,建议行活检,但患者拒绝,故未明确性质。患者左踝部溃疡与关节膨大、变形、表面脂肪萎缩有关。本患者骨骼的病变累及范围广泛,特点是幼年逐渐起病,进行性发展,青春期结束时停止生长。四肢长骨变细、变长,关节膨大、变形。骨骼病变左右不对称,导致外貌变丑。脊椎病变明显,导致脊柱后突、侧弯畸形。但本患者智力正常,可自食其力,提示本患者病变未累及脑部。

需要与本病鉴别的疾病很多,主要有Klippel-Trenaunay综合征、Parkes Weber综合征、Maffucci综合征、神经纤维瘤病、1型表皮痣综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合征、偏侧增生/脂肪过多综合征、家族性

脂肪过多症、对称性脂肪过多症、颅脑皮肤脂肪过多症等疾病。同时存在不对称过度生长、血管异常和皮肤异常的疾病除Proteus综合征外还有NF1、偏身肥大和多发脂肪增多综合征(HHML)。

本病的处理很重要,但比较困难。我们针对本病的肺部病变给予相应的对症治疗,随访3个月患者乏力症状明显好转,可从事日常活动,生活可以自理。对进行性过度生长的处理包括了较多的整形外科程序,治疗经历数年至数十年。外科手术最好到必要时再做,但晚期时患者已经有很严重的并发症,再做手术较困难。2010年日本学者报道2例成功行整形手术的Proteus综合征患者,一例患者于7岁时行颅骨成形术,方法是削去左侧颅骨突出部分,使之与右侧对称。12岁时患者的病变进展趋于稳定,再次行颅骨成形术,同时切除了内眦处的皮下肿物,颅骨缺损部位以钛合金和人工骨覆盖,病理结果显示颅骨损害部位为成熟的薄层多孔骨组织,皮下肿物为有破骨细胞浸润的纤维组织并有骨化。另一例患者为56岁男性,肿块位于右侧上下颌骨、颊部、额部和左侧枕部。肿块被整块切除,病理结果提示非恶性,术后随访1年肿块无复发。该作者共总结6例行颅骨成形术的Proteus综合征患者,最大56岁,最小的4岁,4例患者术后无复发,2例儿童患者术后病情复发,到12岁时趋于稳定。故作者建议早期行肿块缩减术,若有复发则在病情稳定或出现严重的并发症以前再次手术^[16]。

确诊Proteus综合征的患者未成年死亡率为20%,Proteus综合征患者最常见的死因是深静脉血栓和肺栓

塞,甚至在儿童患者中亦是如此。几乎所有在 NIH 手术的患者都面临过不同程度的血栓,因此,建议所有准备手术的患者术前均应预防性抗凝治疗。因 Proteus 综合征患者存在血管畸形,外科手术可能合并术后出血,许多 Proteus 综合征患者死于血栓、栓塞性疾病^[1]。

对患者评价的指南包括系列影像学检查,尤其是骨骼 X 线片检查,随访包括所有临床受累区域及胸腹部,皮肤科会诊,必要时行皮肤活检、整形外科手术治疗及对症治疗^[17]。

参 考 文 献

[1] Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14: 1151-1157.

[2] Asahina A, Fujita H, Omori T, et al. Proteus syndrome complicated by multiple spinal meningiomas. *Clin Exp Dermatol*, 2008, 33: 729-732.

[3] Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: An overview. *Genet Med*, 2009, 11: 687-694.

[4] Karabulut A, Karabulut AA, Sunay M, et al. Proteus syndrome with multiple genitourinary abnormalities. *Urol Int*, 2006, 76: 91-93.

[5] Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet*, 2001, 358: 210-211.

[6] Yilmaz A, Hamel N, Schwartz C, et al. A genome-wide analysis of loss of heterozygosity and chromosomal copy number variation in Proteus syndrome using high-density SNP microarrays. *J Hum Genet*, 2010, 55: 627-630.

[7] Hoey SE, Eastwood D, Monsell F, et al. Histopathological features of Proteus syndrome. *Clin Exp Dermatol*, 2008, 33: 234-238.

[8] 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: 111-122.

[9] Beachkofsky TM, Sapp JC, Biesecker LG, et al. Progressive overgrowth of the cerebriform connective tissue nevus in patients with Proteus syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63: 799-804.

[10] Li CY, Chang YL, Chen WC, et al. Pulmonary Manifestations and Management of Proteus Syndrome. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109: 397-400.

[11] Karabulut A, Karabulut AA, Sunay M, et al. Proteus Syndrome with Multiple Genitourinary Abnormalities. *Urol Int*, 2006, 76: 91-93.

[12] Bale PM, Watson G, Collins F, et al. Pathology of osseous and genitourinary lesions of Proteus syndrome. *Pediatr Pathol*, 1993, 13: 797-809.

[13] Raju RR, Hart WR, Magnuson DK, et al. Genital tract tumors in Proteus syndrome: Report of a case of bilateral paraovarian endometrioid cystic tumors of borderline malignancy and review of the literature. *Mod Pathol*, 2002, 15: 172-180.

[14] Macedo A, Ottoni SL, Barroso U, et al. Bladder hemangiomas and Proteus syndrome: A rare clinical association. *J Pediatr Urol*, 2010, 6: 429-431.

[15] Franc-Guimond J, Houle A, Barrieras D. The Proteus syndrome associated with life threatening hematuria. *J Urol*, 2003, 170: 2418-2419.

[16] Sakamoto Y, Nakajima H, Kishi K, et al. Management of Craniofacial Hyperostosis in Proteus Syndrome. *J Craniofac Surg*, 2010, 21: 414-418.

[17] Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, et al. Proteus Syndrome: Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, and Patient Evaluation. *Am J Med Genet*, 1999, 84: 389-395.

(收稿日期: 2011-11-28)

(本文编辑: 戚红丹)

许建萍, 平凡, 李梅, 等. 罕见的 Proteus 综合征一例报道并文献复习[J/CD]. 中华临床医师杂志, 电子版, 2012, 6(13): 3636-3640.

