

ARTÍCULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

# SÍNDROME DE CLOVES: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.

CLOVES SYNDROME: CASE REPORT AND REVIEW OF DIFFERENTIAL DIAGNOSES



ABR - JUN 2020 | VOL. 101 N°2

Artículo Original  
 Rev. argent. dermatol. 2020; 101 (2): 57 - 64  
 Publicado en línea 2020, junio 07 / Published online 2020 Jun 07  
 Síndrome de Cloves: Reporte de un Caso y Revisión de los Diagnósticos Diferenciales.

## Autores | Contacto

Mares-Chiyón A<sup>1</sup>, Davalos-Soria D<sup>1</sup> y Alvarez-Vargas M<sup>2</sup>  
 Filiación:

1. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.
2. Médico residente del servicio de Dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – Lima, Perú. Av. Miguel Grau 800, La Victoria 15033.

E-mail contacto autor  
 responsable: [evening.davalos@gmail.com](mailto:evening.davalos@gmail.com)

- Recibido: 05/02/2019
- Recibido primer Corrector: 18/02/2019
- Recibido segundo corrector: 25/05/2020
- Aceptado para su Publicación: 26/05/2020

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

## RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente de 27 años con diagnóstico reciente de síndrome de CLOVES (Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi and Spinal/Skeletal anomalies and/or Scoliosis Syndrome), quien fue diagnosticada previamente con los síndromes Klippel-Trenaunay-Weber y de Proteus. El síndrome de CLOVES es una patología poco frecuente y muchas veces el diagnóstico basado en la clínica suele complicarse por la superposición de signos y síntomas con otras patologías que también cursan con sobrecrecimiento.

## PALABRAS CLAVE:

CLOVES, Proteus, Klippel-Trenaunay-Weber, Síndrome de sobrecrecimiento.

## ABSTRACT

We present the case of a 27-years-old patient with a newly diagnosis of CLOVES syndrome (Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi and Spinal/Skeletal anomalies and/or Scoliosis Syndrome). She has previously been diagnosed of Klippel-Trenaunay-Weber (at birth) and Proteus Syndrome (at 7 years). She presents dermatological alterations, syndactyly and overgrowth. CLOVES syndrome is a rare disease and often the clinic-based diagnostic is difficult due to overlapping signs and symptoms with other illnesses that also involve overgrowth.

## KEY WORDS:

CLOVES, Proteus, Klippel-Trenaunay-Weber, Overgrowth syndrome

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de CLOVES (Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi and Spinal/Skeletal Anomalies and/or Scoliosis Syndrome) se caracteriza por ser una enfermedad congénita producida por una mutación en el gen PIK3CA.<sup>1</sup> Las principales manifestaciones clínicas en estos pacientes son las malformaciones vasculares y de la piel, la presencia de hiperplasia lipomatosa torácica, de tumores y de anomalías viscerales, además de desórdenes neurológicos.<sup>2</sup> Este síndrome está incluido dentro de los Síndromes de Sobrecrecimiento Relacionado a PIK3CA (PROS); además de ser poco frecuente, es subdiagnosticado, debido a su complejidad diagnóstica y su similitud con otros síndromes dentro de este grupo, especialmente con el síndrome de Proteus.<sup>1,2</sup> Es por ello la importancia de la diferenciación de estas dos patologías, teniendo especialmente en consideración que el síndrome de Proteus está asociado a peor pronóstico.<sup>2,3</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 27 años de edad postrada crónica. Presenta al examen clínico los siguientes signos: nevus epidérmico lineal congénito e ipsilateral que se extiende desde el hombro hasta el pie izquierdo (Fig. 1); lipoma en zona poplítea derecha; linfangiomas en antebrazo y en la línea axilar media a la altura del reborde costal (tratados con escleroterapia debido a múltiples sobreinfecciones); hemangiomas en muslo derecho y pie derecho (Figs. 2 y 3); hipertrofia y macrodactilia en ambos pies; y sindactilia en pie izquierdo (Fig. 3). Por lo que, arribamos al diagnóstico de síndrome CLOVES.



**Figura 1:** Nevus epidérmico lineal en extensión desde el hombro izquierdo hasta el pie izquierdo



**Figura 2:** Hemangioma en miembro inferior izquierdo



**Figura 3:** hipertrofia de pies y macrodactilia, pie izquierdo (sindactilia) y pie derecho (hemangioma)

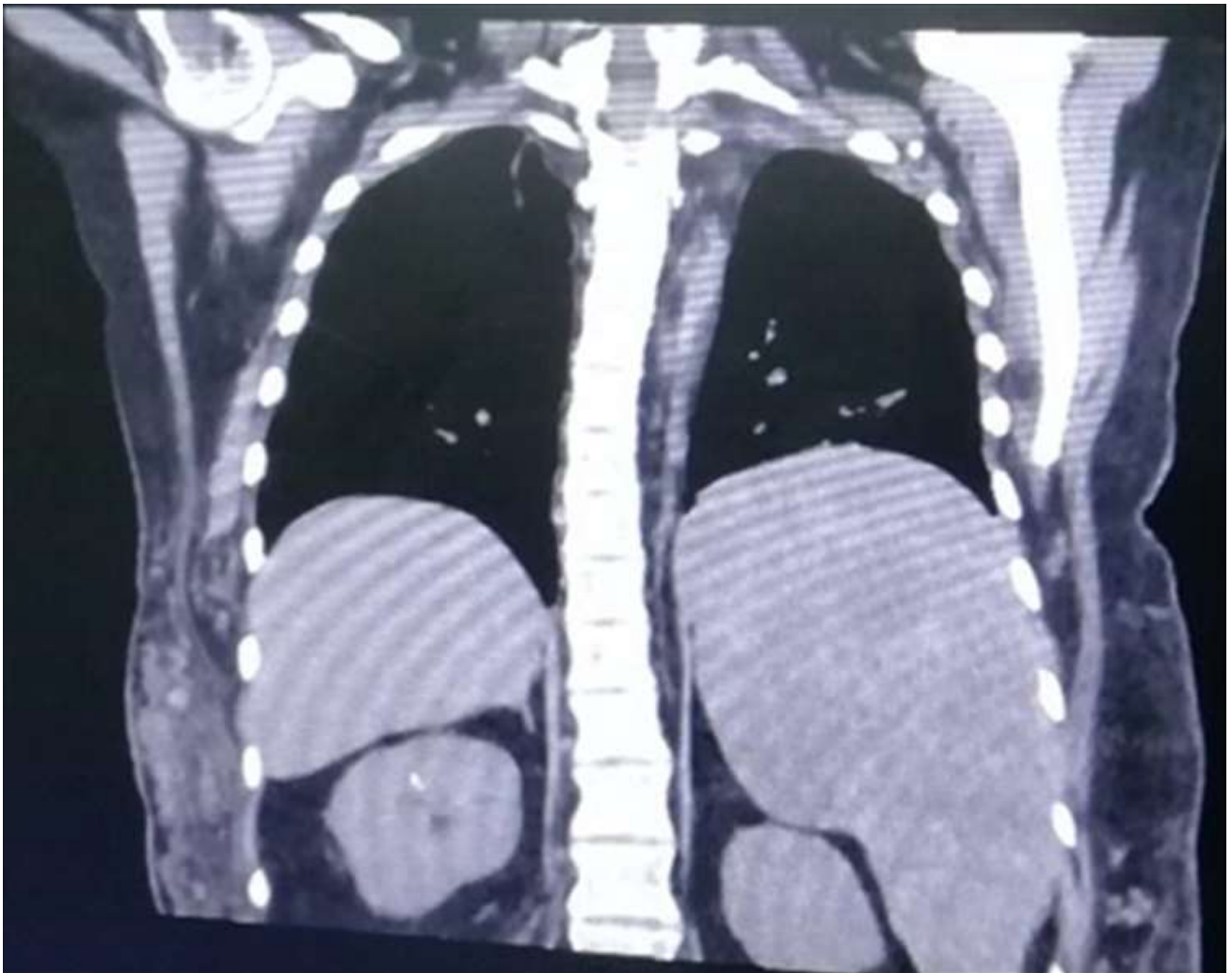
El diagnóstico inicial, durante el periodo neonatal, fue clínico y se propuso el Síndrome de Klippel-Trenaunay, motivado en la existencia de un hemangioma en muslo y pie derecho, e hipertrofia de ambos pies; anomalías que retrasaron el inicio de la deambulaci3n.

Producto de la misma enfermedad, la paciente era evaluada peri3dicamente en su centro de salud. A los siete a1os de edad fue examinada por otro grupo de m3dicos, quienes considerando otros signos cong3nitos, anteriormente no tomados en cuenta, proponen replantear el diagn3stico. Esta examinaci3n sugiri3 el diagn3stico de s3ndrome Proteus, debido a la presencia de un nevus epid3rmico lineal y un lipoma en regi3n popl3tea derecha.

En la evoluci3n posterior, a los 11 a1os de edad, la paciente sufre una fractura espont3nea de f3mur derecho, debido a osteopenia, lo cual ocasiona un acortamiento del mismo. A los 22 a1os, su dolencia principal se volvi3 el dolor intenso y persistente localizado en ambos miembros inferiores, que le

impide la bipedestación. Asimismo, ha desarrollado cinco episodios de trombosis venosa profunda, tres tromboflebitis y dos tromboembolismos pulmonares; por lo que ha sido hospitalizada frecuentemente.

Durante su última hospitalización, se volvió a replantear el diagnóstico a síndrome de CLOVES, ya que se objetivizó una esplenomegalia sintomática producto de una linfangiomatosis esplénica. Debido a esto, se le realiza una esplenectomía, en la cual, se le extirpa un bazo con dimensiones de 30x25x10 cm y con un peso de 3500 gramos. Además, el órgano presentaba múltiples lesiones quísticas, de entre 0,1cm a 5 cm de diámetro de contenido mucinoso y seroso. Asimismo, en el diagnóstico por imágenes (Fig. 4) se evidenció una escoliosis leve, y en la (Fig. 5) se puede observar la deformidad de los huesos de ambos muslos y piernas.



**Figura 4:** Tomografía de corte coronal donde se observa esplenomegalia con múltiples quistes y escoliosis.



Figura 5: Radiografía de corte coronal donde se observa deformidad de miembros inferiores

Al momento del presente informe, la paciente se encuentra hospitalizada, con los siguientes objetivos: estudiar su síndrome depresivo, monitorear la terapéutica de anticoagulación oral, y controlar el dolor crónico de los miembros inferiores.

## DISCUSIÓN

Consideramos que el diagnóstico de la paciente fue complejo debido a la baja prevalencia de esta enfermedad; dado la similitud y superposición de sus manifestaciones clínicas con otras patologías clasificadas dentro del espectro de sobrecrecimiento. Dentro de los principales diagnósticos diferenciales están incluidos los síndromes Klippel-Trenaunay-Weber y Proteus.

Uno de los primeros en describirse en la literatura fue el Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, producido por una mutación del gen PIK3CA, descrito en 1900. Este síndrome se caracteriza por presentar la tríada de “manchas de vino de Oporto”, crecimiento excesivo anormal de tejidos blandos y óseos; y malformaciones venosas.<sup>4,5 y 6</sup> Si bien, el síndrome de CLOVES se produce por una mutación en el mismo gen y ambas patologías forman parte del espectro de sobrecrecimientos asociados a PIK3CA ( “PIK3CA- Related Overgrowth Spectrum (PROS)” ), este presenta otras manifestaciones clínicas características de tipo progresivas como malformaciones vasculares del tronco, así como diversos grados de escoliosis y estructuras óseas agrandadas; no descritas en el primer síndrome.<sup>2</sup>

La otra patología con la que se confunde es con el síndrome de Proteus, descrita por primera vez en 1983. A diferencia de los síndromes anteriores, esta se produce por una mutación en el gen AKT1.<sup>3,7</sup> Se caracteriza por la presencia de diversos tipos de nevos como el nevus epidérmico lineal y el nevus de tejido conectivo cereberiforme, este último es patognomónico de este síndrome. Además, los pacientes cursan con sobrecrecimiento asimétrico y desproporcionado en extremidades y vísceras (como bazo y timo); y disregulación del tejido adiposo (sobrecrecimiento y lipoatrofia regional)<sup>6,9</sup>. También; algunos pacientes presentan degeneración pulmonar bullosa, y fenotipos faciales característicos como facie alargada, puente nasal deprimido, dolicocefalia, ptosis menor, entre otras.<sup>3,7 y 8</sup> Por otro lado, esta patología se caracteriza por la presencia de tumores a partir de la segunda década de vida, principalmente en ovario y paratiroides; a diferencia de CLOVES. Sin embargo, comparte con CLOVES las malformaciones vasculares de bajo flujo, ya sean capilar, venoso o linfáticas. Asimismo, ambos grupos tienen riesgo de sufrir episodios de tromboembolia pulmonar y terminar en un desenlace fatal.<sup>10,11</sup>

Otra de las razones por las que fue retador establecer el diagnóstico en el presente caso, se debe a que recién en el 2007 se empiezan a describir casos identificados como síndrome de CLOVES<sup>10</sup>; y así como en el caso del presente reporte, muchos diagnósticos fueron previamente mal incluidos en otro síndrome de sobrecrecimiento. Como se ha ido mencionando, los pacientes suelen cursar con alteraciones vasculares, dentro de las que destacan las malformaciones linfáticas y venosas de bajo flujo. Además, suelen cursar con compromiso esplénico, ya sea solo esplenomegalia o con la presencia de quistes; como en el caso de esta paciente. En muchos casos, se evidencia compromiso musculoesquelético como en nuestra paciente que presentó escoliosis, asimetría en el crecimiento de los miembros inferiores, macrodactilia y sobrecrecimiento de la planta de los pies. Otro aspecto importante en este síndrome es el compromiso cutáneo, principalmente la presencia de nevos epidérmicos lineales; presentes también en nuestro caso. Así mismo, se observa en esta patología hiperplasia lipomatosa torácica, condición que también tuvo la paciente pero se lo extirparon por

sobreinfecciones en múltiples ocasiones. Si bien la literatura menciona que puede cursar con afectación neurológica y en el tracto genitourinario, no se evidenció en la paciente.<sup>11</sup>

Por último, si bien en la práctica hospitalaria es válido realizar el diagnóstico basado exclusivamente en las manifestaciones clínicas, no es lo ideal en la mayoría de los casos.<sup>12</sup> Por ello, sugerimos que cuando haya dificultad para el diagnóstico clínico, se realice un examen genético molecular para conocer la mutación causante del síndrome de sobrecrecimiento. Asimismo, si bien conocer la mutación no mejorará el pronóstico de la enfermedad, permitirá aproximarnos a un valor más real de la prevalencia de casos.

Además, consideramos que es necesario la elaboración de guías de manejo para esta enfermedad crónica. De tal manera que se pueda proporcionar a estos pacientes una atención integral, orientada a asegurar una mejor calidad de vida, manejo del dolor, terapia y rehabilitación física y, un tratamiento de comorbilidades adecuado, enfatizando en el campo de salud mental tanto para los pacientes como para toda la familia.

## REFERENCIAS:

1. Bloom J, Upton J. CLOVES Syndrome. *J Hand Surg Am* 2013 Dec;38(12):2508–12.
2. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Herrera-Garcia JD, Luque-Valenzuela M, Sanchez-Cano D, et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet* . John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2017;91(1):14–21
3. Cohen MM. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet*. 2014;85:111–9.
4. Klippel M, Trenaunay P. *Arch Gen Med* 1900;185: 641–672.
5. KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER SYNDROME [Internet]. Omim.org. 2019 [cited 18 April 2020]. Available from: <https://www.omim.org/entry/149000?search=klippel&highlight=klippel>
6. Reference N. Klippel-Trenaunay syndrome. Genetics Home Reference. 2019 [cited 18 April 2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klippel-trenaunay-syndrome>
7. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome . GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993
8. PROTEUS SYNDROME [Internet]. Omim.org. 2019 [ cited 18 April 2020]. Available from: <http://omim.org/entry/176920>
9. Harit D, Aggarwal A. CLOVE Syndrome with Nevus Unis Lateris: Report of a Case. *Pediatr Dermatol* . 2010 May ;27(3):311–2.
10. Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, van Dijk FS, Lowry RB, Biesecker LG. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet Part A*. 2007 ;143A(24):2944–58.
11. CONGENITAL LIPOMATOUS OVERGROWTH, VASCULAR MALFORMATIONS, AND EPIDERMAL NEVI [Internet]. Omim.org. 2019 [cited 18 April 2020]. Available from: <http://omim.org/entry/612918>
12. The Boston Children’s Hospital Vascular Anomalies Center (VAC). Clinical practice guidelines for CLOVES syndrome 2014. [cited 18 April 2020]. Available from: [https://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES\\_Syndrome\\_Management\\_Guidelines\\_For\\_Families\\_6-21-2014-2.pdf](https://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES_Syndrome_Management_Guidelines_For_Families_6-21-2014-2.pdf)