

## Síndrome Cloves vs. síndrome de Klippel-Trenaunay: reporte de caso

López-García Diana <sup>1</sup>; Carbajal-Hernandez Ernesto Julian <sup>2</sup>; López-Bernal Carlos Alberto <sup>2</sup>; Tapia-Venancio Maricarmen <sup>1</sup>; García-Galicia Arturo\* <sup>1</sup>; Montiel-Jarquín Álvaro José <sup>1</sup>; Bertado-Ramírez Nancy Rosalía <sup>1</sup>; Loria-Castellanos Jorge <sup>3</sup>; Bautista-Soto Edgar <sup>1</sup>

### RESUMEN

Las malformaciones vasculares representan un heterogéneo espectro de lesiones que suelen presentarse como un reto diagnóstico y terapéutico, por lo cual se requiere de un alto índice de sospecha clínica para llegar al diagnóstico definitivo. El síndrome Cloves es un trastorno de sobrecrecimiento poco común y de etiología genética asociada a una mutación somática activadora de PIK3CA, que forma parte de la vía de señalización intracelular PI3K-Akt-mTOR. Clínicamente, se caracteriza por un sobrecrecimiento lipomatoso congénito de cualquier parte del cuerpo (principalmente el tórax), acompañado de malformaciones vasculares y linfáticas, nevus epidermal y anomalías estructurales del sistema óseo como escoliosis y alteraciones de la columna vertebral. Actualmente el pilar terapéutico de este síndrome es la terapia con rapamicina, un inhibidor de la vía mTOR. Por su parte, el síndrome de Klippel-Trenaunay, de igual manera, es una afección vascular compleja asociada al sobrecrecimiento, resultado de mutaciones somáticas en el gen PIK3CA con presencia de traslocaciones cromosómicas y alteraciones en el gen vascular VG5Q. Como características clínicas, posee una tríada clásica compuesta por hemihipertrofia de los tejidos blandos y los huesos de una extremidad, hemangiomas cutáneos y várices en posiciones anatómicamente anormales. Las principales características distintivas de este síndrome residen en la presencia de anomalías vasculares de tipo lento, desprovistas de fístulas arteriovenosas significativas, en comparación con el síndrome Cloves. En ambos casos, la presencia de características clínicas coincidentes relacionadas con los síndromes de sobrecrecimiento con alteraciones en el gen PIK3CA pone en manifiesto el reto de un diagnóstico certero.

**Palabras clave:** Malformaciones Vasculares; Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber; Hemangioma; Lipodistrofia (Fuente: DeCS BIREME).

## Cloves syndrome vs. Klippel-Trenaunay syndrome: a case report

### ABSTRACT

Vascular malformations represent a heterogeneous spectrum of lesions that often present a diagnostic and therapeutic challenge, thus requiring a high index of clinical suspicion to reach a definitive diagnosis. Cloves syndrome is a rare overgrowth disorder of genetic etiology associated with a somatic activating mutation in PIK3CA, which is part of the PI3K-Akt-mTOR intracellular signaling pathway. Clinically, it is characterized by congenital lipomatous overgrowth of any part of the body (mainly the thorax), accompanied by vascular and lymphatic malformations, epidermal nevi and structural abnormalities of the skeletal system such as scoliosis and alterations in the spine. The current therapeutic cornerstone for this syndrome is therapy with rapamycin, an mTOR pathway inhibitor. On the other hand, Klippel-Trenaunay syndrome is a complex vascular condition associated with overgrowth due to somatic mutations in the PIK3CA gene, along with chromosomal translocations and alterations in the VG5Q vascular gene. It is clinically characterized by a classic triad consisting of hemihypertrophy of the soft tissues and bones of an extremity, cutaneous hemangiomas, and varicose veins in anatomically abnormal positions. The main distinguishing characteristics of this syndrome are the presence of slow-type vascular anomalies without significant arteriovenous fistulas compared to Cloves syndrome. In both cases, the presence of overlapping clinical characteristics related to overgrowth syndromes with alterations in the PIK3CA gene highlights the challenge of an accurate diagnosis.

**Keywords:** Vascular Malformations; Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome; Hemangioma; Lipodystrophy (Source: MeSH NLM).

1 Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”, Dirección de Educación e Investigación en salud. H. Puebla de Zaragoza, México.

2 Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”, Servicio de Cirugía General. H. Puebla de Zaragoza, México.

3 Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Proyectos Especiales en Salud del Instituto Mexicano del Seguro. Ciudad de México, México.

\* Autor corresponsal.

## INTRODUCCIÓN

El término “Cloves” se refiere a un sobrecrecimiento lipomatoso congénito, acompañado de malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis y anomalías esquelético-espinales <sup>(1)</sup>. Este acrónimo proviene del inglés *Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformations Epidermal nevi, Skeletal/Scoliosis/Spinal abnormalities* <sup>(2)</sup>. Por su parte, el síndrome de Klippel-Trenaunay se presenta cuando las malformaciones vasculares son en la piel y existe hipertrofia de tejidos blandos y óseos que afecta a una extremidad, con mayor frecuencia a las inferiores, así como presentación de la tríada de manchas de vino de Oporto: venas varicosas, hipertrofia ósea y de tejidos blandos <sup>(3)</sup>.

Estas dos presentaciones clínicas son secundarias a una mutación en mosaico heterocigótica en el gen que codifica la subunidad catalítica alfa de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PIK3CA), que ocurre de manera temprana en el desarrollo embrionario. Esta mutación es resultado de una hiperactivación de la vía de señalización, que conduce a un crecimiento anormal de los tejidos, células epiteliales y mesenquimales <sup>(4)</sup>. Ello provoca anomalías de las extremidades como sindactilia, polidactilia e hipertrofia (difícil de notar en el recién nacido) <sup>(5)</sup>.

El diagnóstico confirmatorio es mediante la identificación de la mutación en mosaico de PIK3CA en el tejido proporcionado, sin realizar un cultivo previo, mediante una secuenciación profunda <sup>(6)</sup>.

El tratamiento de ambos síndromes debe ser multidisciplinario por lo que tienen que intervenir dermatólogos, genetistas, angiólogos, radiólogos, cirujanos y cirujanos pediatras <sup>(6)</sup>. Este se basa en el control de los brotes inflamatorios y de las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas superficiales de los angioqueratomas, así como la intervención quirúrgica de reducción en caso de hipertrofia <sup>(7)</sup>. Lo recomendable es realizar un examen clínico anual o frecuente debido a la evolución de las manifestaciones.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 29 años, originaria del estado de Puebla, inicia su padecimiento actual en el año de 1996, caracterizado por un aumento de volumen en la región glútea y la pantorrilla izquierdas. Refiere la

realización de resección de sendas angiodisplasias, que incluyó una lesión colorrectal con colostomía y posterior restitución del tránsito intestinal a los seis meses. No presenta récord quirúrgico ni estudio histopatológico.

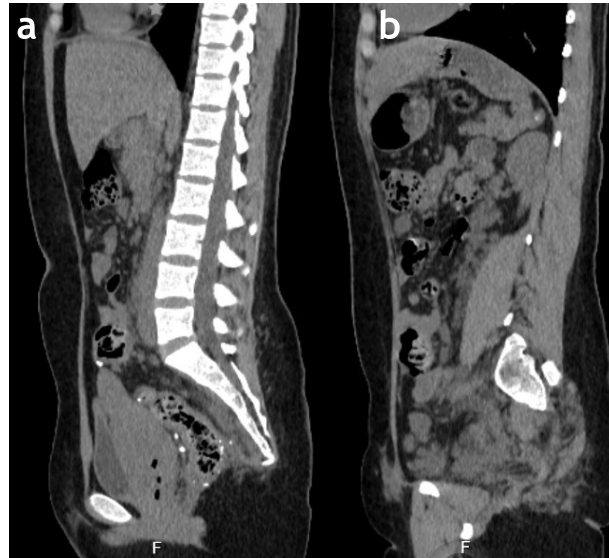
En el 2008, presentó síndrome anémico, sangrado del tubo digestivo bajo y dolor en el flanco izquierdo, por lo que ameritó múltiples transfusiones. Se le realizaron estudios de imagen, reportando angiodisplasias en la región rectosigmoidea, el útero, el cérvix, la vulva y la región abdominal anterior, así como quistes en el riñón, el mesenterio y el bazo. Se le realizó angioembolización.

En el 2014, se le practicó una colonoscopia, con hallazgos de ectasia venosa en el ciego y el colon izquierdo, proctocolitis infecciosa versus inflamatoria. En noviembre de ese año, se realizó un ultrasonido pélvico que reportó hemangioma de cérvix y útero con compromiso de las paredes vaginales. Una nueva colonoscopia encontró ectasia vascular extensa en el recto y el sigmoideas con presencia de várices; se aplicó argón plasma e inyección de policocanol.

En 2015, una resonancia magnética abdominal evidenció hemalinfangioma del piso pélvico con extensión a región glútea, muslo y tejidos blandos del pubis. En agosto, otra resonancia reportó un tumor vascular dependiente del glúteo izquierdo. Se realizó una cirugía con disección por planos hasta la cavidad pélvica a parametrios debido a una lesión desplazante de útero, vejiga y recto, y se expandió hasta el tejido celular subcutáneo anterior del abdomen. La arteriografía de control reportó cambios posquirúrgicos con ectasia del tronco venoso iliaco interno izquierdo, sin evidencias de hemolinfangioma residual.

En el 2017, presentó hemorroides de grado I, y la colonoscopia encontró angiodisplasia en el recto asociada a hemangioma; se aplicó argón plasma y se obtuvo un resultado satisfactorio. Luego de un mes, una nueva colonoscopia reportó ectasia en el recto con mucosa irregular, cambios por probable hemangioma. Se le realizó una resonancia magnética abdominal en plano sagital con contraste, en la que se apreció una imagen de la pared colorrectal con hiperintensidades compatibles con material de angioembolización por antecedente de hemangioma, columna lumbar con rectificación de lordosis e imágenes heterogéneas en región pélvica compatibles con secuelas de malformaciones arteriovenosas embolizadas previamente (Figuras 1a y 1b).

Síndrome Cloves vs. síndrome de Klippel-Trenaunay: reporte de caso



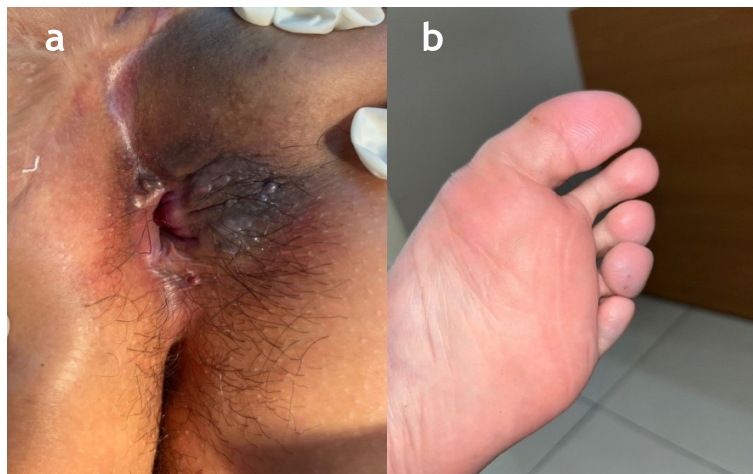
**Figura 1.** Resonancia magnética abdominal en plano sagital con contraste. 1a) Pared colorrectal con angioembolizaciones y columna lumbar con lordosis. 1b) Imágenes heterogéneas en región pélvica por secuelas de malformaciones.

En el 2020, una angiotomografía reportó incremento del calibre proximal de la vena porta, esplenomegalía secundaria a quistes complejos múltiples y granulomas en el hueco pélvico. La radiografía de cráneo y columna mostró hiperostosis, escoliosis y cuerpos vertebrales anchos compatibles con megaloespondilodisplasia.

En el 2021, presentó nuevamente dolor en el flanco izquierdo, por lo que se le realizó una esplenectomía abierta, reportando bazo multiquistico, el mayor de 2 cm por 1,5 cm, con patrón vascular clásico, bazo accesorio quístico en la cola del páncreas. Histopatología diagnosticó hemolinfangioma cavernoso que sustituye al 90 % del parénquima esplénico. En el servicio de genética se realizó el diagnóstico de síndrome Cloves.

En 2022 se le realizó una tomografía, la cual reportó múltiples nódulos en la cavidad abdominal, retroperitoneal y el hueco pélvico; requirió medio de contraste por proceso inflamatorio en el recto, hallándose múltiples granulomas en el hueco pélvico y la pared rectal.

Actualmente, la paciente se encuentra bajo seguimiento de datos de sangrado del tubo digestivo con colonoscopias periódicas, por parte del servicio de coloproctología, y tratamiento médico a base de mesalazina y medidas higiénico-dietéticas. Presenta hemorroides de tipo I, angiodisplasias en el recto y en el pie, en el cuarto orjejo (Figuras 2a y 2b).



**Figura 2.** Presentación clínica. 2a) Crecimiento lipomatoso. 2b) Petequias en la región plantar y el cuarto orjejo; manchas de vino de Oporto en la región plantar.

## DISCUSIÓN

Ambos síndromes comparten similitudes tanto en la presentación clínica como en la mutación del gen PIK3CA, por ende, representan un desafío para el diagnóstico y el tratamiento, por lo que requieren atención multidisciplinaria <sup>(8)</sup>.

Como se mencionó, el síndrome de Klippel-Trenaunay es la combinación de malformaciones vasculares que afectan al tejido de alguna extremidad inferior <sup>(9)</sup>. La similitud con el síndrome Cloves los vuelve un reto diagnóstico, pues ambos presentan sobrecrecimiento vascular, malformaciones venosas y linfáticas, crecimiento excesivo y deformidad de huesos o tejidos blandos, problemas funcionales, además del tromboembolismo venoso asociado <sup>(5)</sup>. El diagnóstico definitivo de ambas condiciones es por detección del gen PIK3CA (presente en esta paciente), y deben buscarse intencionadamente anemia y marcadores inflamatorios, además, debe complementarse con estudios de imagen <sup>(10)</sup>.

El síndrome Cloves raramente es no hereditario, y en el caso presentado se documentaron características concordantes como infecciones, tumores benignos y malignos, venas ectasias y anomalías de las extremidades y la columna <sup>(11)</sup>. El síndrome de Klippel-Trenaunay presenta malformaciones en placas de vino de Oporto en las extremidades (también reportadas en el caso) y caras laterales del tronco <sup>(1)</sup>. Además, se acompaña de tromboflebitis y falla cardíaca congestiva (entre el 20 % y el 45 % de los casos), tromboembolia pulmonar, hematuria y hemorragia gastrointestinal (entre el 4 % y el 25 % de los casos) e hipoplasia linfática (entre el 4 % y el 25 % de los casos) <sup>(12)</sup>.

El diagnóstico diferencial estableció la ausencia de anomalías rotacionales por sobrecrecimiento en los miembros, propias del síndrome de Klippel-Trenaunay, y la presencia de escoliosis, correspondiente a Cloves <sup>(10)</sup>.

El tratamiento es complejo, además de ello, no existen pautas terapéuticas bien establecidas sobre cómo llevarlo a cabo para ambos casos, solo se hace hincapié en que se debe tener un seguimiento estrecho por si algunas de las características clínicas llegaran a presentarse <sup>(13)</sup>.

**Contribución de los autores:** LGD, CHEJ y TVM participaron en la concepción y diseño del artículo, el análisis e interpretación de los datos y la redacción del caso. LBC realizó la revisión crítica del artículo y la evaluación del paciente. GGA, MJAJ y BRNR participaron en la aprobación, edición, asesoría estadística, técnica y administrativa del presente trabajo. LCJ y BSE participaron en la revisión crítica del artículo y en la aprobación de la versión final.

## Fuentes de financiamiento:

Los autores financiaron este artículo.

## Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira J, López Gutiérrez JC, Carneiro A, Araújo A, Sousa PP, Braga S, et al. CLOVES syndrome diagnosis and treatment in an adult patient. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2021;75:533.e5-533.e9.
2. 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 A* [Internet]. 2007;143A(24):2944-58.
3. Online Mendelian Inheritance in Man. Klippel Trenaunay Weber Syndrome [Internet]. Baltimore: OMIM; 1986. Disponible en: <https://omim.org/entry/149000?search=klippel&highlight=klippel>
4. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica [Internet]. Madrid: ECEMC; 2010. Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
5. Canaud G, Hammill AM, Adams D, Vikkula M, Keppler-Noreuil KM. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):306.
6. Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA- Related Overgrowth Spectrum [Internet]. Seattle: Universidad de Washington; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
7. Haute Autorité de Santé. Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale - Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay [Internet]. Francia: HAS; 2020. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3226373/fr/syndromes-hypertrophiques-lies-au-gene-pik3ca-pros-sans-atteinte-cerebrale-les-syndromes-cloves-et-de-klippel-trenaunay](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226373/fr/syndromes-hypertrophiques-lies-au-gene-pik3ca-pros-sans-atteinte-cerebrale-les-syndromes-cloves-et-de-klippel-trenaunay)
8. Fuster AI, Cerdà Serra P, Riera-Mestre A. Síndromes de sobrecrecimiento relacionados con PIK3CA (PROS): Conocimiento nuevo de enfermedades conocidas. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021;157(10):483-8.
9. Martínez-López A, Salvador-Rodríguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sánchez J, Arias-Santiago S. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2019;31(6):747-53.
10. Espín G, Suntaxi L, Yambay C, Silva R, Espín L, Vázquez B. Síndrome congénito de klippel-trenaunay-weber. Caso clínico. *Int J Morphol* [Internet]. 2020;38(6):1842-8.
11. Mares-Chiyón A, Davalos-Soria D, Alvarez-Vargas M. Síndrome de Cloves: Reporte de un caso y revisión de los diagnósticos diferenciales. *Rev argent dermatol* [Internet]. 2020;101(2):57-64.
12. Penagos Ruiz JK, Agamez-Díaz AI, Ruiz Pérez O, Palacio Conrado ZE, González Torres HJ. Síndrome de CLOVES. Primer Caso reportado en Colombia. *Pediatr* [Internet]. 2021;54(1s): 22-7.
13. St-Pierre J, Mirakhor A, Forbes N. Gastrointestinal manifestations of CLOVES syndrome. *ACG Case Rep J* [Internet]. 2023;10(5):e01050.

Síndrome Cloves vs. síndrome de Klippel-Trenaunay: reporte de caso

**Correspondencia:**

Arturo García Galicia

Dirección: Calle 2 Norte N° 2004, Colonia Centro Histórico


CP: 72000. Puebla, México.

Teléfono: 222194 5360

Correo electrónico: neurogarcialgalicia@yahoo.com.mx

Recibido: 02 de abril de 2024  
Evaluado: 18 de abril de 2024  
Aprobado: 07 de mayo de 2024

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

**ORCID iD**

López-García Diana  <https://orcid.org/0009-0006-4880-1415>  
Carbajal-Hernandez Ernesto Julian  <https://orcid.org/0009-0009-9860-7778>  
López-Bernal Carlos Alberto  <https://orcid.org/0000-0002-3187-0899>  
Tapia-Venancio Maricarmen  <https://orcid.org/0009-0006-4679-8988>  
García-Galicia Arturo  <https://orcid.org/0000-0003-2535-4967>  
Montiel-Jarquín Álvaro José  <https://orcid.org/0000-0003-0531-9611>  
Bertado-Ramírez Nancy Rosalía  <https://orcid.org/0000-0003-1879-3152>  
Loria-Castellanos Jorge  <https://orcid.org/0000-0001-9269-0034>  
Bautista-Soto Edgar  <https://orcid.org/0009-0004-5175-2656>