

Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica

María Luisa Martínez-Frías^{1,2,3}, Eva Bermejo^{1,2,4}, María Luisa Martínez-Fernández^{1,2}.

(1) Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) - Instituto de Salud Carlos III

(2) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

(3) Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

(4) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Existe un grupo de síndromes con manifestaciones clínicas muy similares, entre las que se incluyen sobrecrecimiento asimétrico de distintos tejidos, alteraciones vasculares complejas (arteriales/venosas, capilares, linfáticas) junto a diferentes anomalías óseas y, en ocasiones, otros tipos de defectos. Entre esos síndromes podemos destacar los siguientes: Proteus (OMIM:176920), Cowden (OMIM:158350), Bannayan-Riley-Zonana-Ruvalcaba (OMIM: 153480), Maffucci (OMIM:166000), Klippel-Trenaunay (OMIM:149000). Sin embargo, en el año 2007 se reconoció que entre alguno de ellos se identificaba un grupo diferente que se denominó con el acrónimo CLOVE¹ (OMIM: 612918), que se refiere a las iniciales de sus características más típicas en inglés (*Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformations Epidermal nevi*). En el año 2009² se confirmó este nuevo síndrome y se propuso añadir al acrónimo la **S** de *Scoliosis*. Todos estos síndromes son extremadamente infrecuentes (aunque unos más que otros) y, además, presentan una gran heterogeneidad causal y de pronóstico. Esto, junto con el hecho de que muchos rasgos clínicos sean evolutivos y progresivos en alguno de ellos, hace que su diagnóstico diferencial sea muy difícil en algunos casos. Sin embargo, es un aspecto importante, porque establecer un diagnóstico preciso en cada paciente y lo más pronto posible, permite tener mejor conocimiento sobre la evolución y el pronóstico más probables, e instaurar el tratamiento y seguimiento apropiado, y anticipatorio cuando sea posible.

DIAGNOSTICO del SÍNDROME DE CLOVE(S)

Aunque los síndromes antes mencionados comparten muchas de sus manifestaciones clínicas, la mayor dificultad para el diagnóstico diferencial se plantea esencialmente entre los síndromes de CLOVE(S) y Proteus.

En general, el síndrome de CLOVE(S) se caracteriza por malformaciones vasculares afectando típicamente al tronco, nevus epidérmicos, lipomas y crecimiento tisular en forma globulosa (Figura 1a y b). Las alteraciones óseas no son progresivas, y las más graves se suelen observar en las zonas que han sido operadas, y no se presentan cuando no se han operado. Las manos y los pies son grandes, con megadactilia de algunos dedos, separación entre el dedo gordo y el siguiente (Figura 1c), siendo la superficie plantar gruesa y con pliegues. No obstante, existe variabilidad

en la expresión clínica de los pocos casos publicados con este síndrome, por lo que es lógico que las manifestaciones menos frecuentes o evidentes, se vayan describiendo en nuevos pacientes. De hecho, ya se ha publicado algún caso que tenía también alteraciones afectando al sistema nervioso central (hemimegalencefalia, agenesia parcial del cuerpo



Figura 1: a, b, c: S. CLOVE(S). d: S. Proteus.

calloso) y dismorfias faciales³ entre otras; pero otros autores han planteado la posibilidad de que algunas de ellas puedan ser secundarias al efecto de alguna de las presentes, como pueden ser la relación entre las alteraciones de la columna y las del sistema nervioso central⁴. Por ahora es difícil determinar el espectro clínico completo del síndrome CLOVE(S), pero las alteraciones más importantes del mismo se presentan en la Tabla 1 en comparación con el síndrome de Proteus. Los pacientes con síndrome de Proteus presentan hipertrofia con un sobrecrecimiento generalizado y progresivo de cualquier tejido, que puede ser unilateral o localizado, y en muy pocas ocasiones tienen malformaciones vasculares masivas en el tronco. La hipertrofia de la piel de las plantas de los pies muestra arrugas gruesas cerebriformes (porque se parecen a los surcos cerebrales,) que pueden observarse también en otras áreas (Figura 1d), siendo una característica considerada **patognomónica** del síndrome Proteus. El gen PTEN (represor de tumores) localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.31), ha sido relacionado con varios síndromes como el Cowden, el Bannayan-Riley-Zonana-Ruvalcaba, y uno denominado Proteus-like⁵, pero, aunque se consideró que también se relacionaba con el síndrome de Proteus, no se ha confirmado con claridad la existencia de mutaciones de ese gen en este síndrome. Tampoco se han encontrado mutaciones del gen PTEN en los casos descritos como CLOVE(S). Por ahora, la causa y la patogenia del síndrome de CLOVE(S) son aún desconocidas.

EVOLUCIÓN del SÍNDROME DE CLOVE(S)

Uno de los aspectos más importantes en la diferenciación del síndrome de Proteus y de CLOVE(S), se relaciona con la historia natural y el pronóstico de cada uno de ellos. Los casos con Proteus suelen ser normales al nacimiento, pero presentan un sobrecrecimiento postnatal progresivo que afecta a cualquier tejido, incluyendo el óseo. Debido a esa progresión del crecimiento asimétrico que lo va transformando se le denominó síndrome de Proteus, ya que “Proteus (Πρωτεύς)” era un dios griego que cambiaba de forma cuando quería. Por el contrario, en el síndrome CLOVE(S) lo que se observa es un sobrecrecimiento en forma globulosa de las zonas con malformaciones vasculares, esencialmente en el tronco. Además las arrugas de la piel de las palmas de las manos, y sobre todo de las plantas de los pies, son gruesas pero no son cerebriformes. Tampoco presenta crecimiento evolutivo de los huesos, aunque pueden alterarse en las zonas operadas.

Tabla 1. Características más importantes de los síndromes de CLOVE(S) y Proteus

Síndrome de CLOVES	Síndrome de Proteus
a) Ocurrencia esporádica	a) Ocurrencia esporádica
b) Nevus epidérmicos lineales, en ocasiones	b) Nevus epidérmicos lineales
c) Masas lipomatosas	c) Nevus de tejido conectivo
d) Malformaciones vasculares, mixtas, complejas, principalmente en el tronco	d) Malformaciones vasculares, mixtas,
e) Desregulación de crecimiento de tejido adiposo en forma globulosa	e) Desregulación de crecimiento de tejido adiposo (lipomas+ ausencia de grasa)
f) Diferentes grados de escoliosis (esencialmente secundaria)	f) Escoliosis con alteraciones vertebrales
g) Alargamiento NO progresivo de las estructuras óseas, pero sin distorsión	g) Crecimiento asimétrico, desproporcionado y progresivo de diferentes tejidos incluyendo partes óseas
h) Plantas de los pies gruesas y arrugadas	h) Plantas de pies y otras zonas con pliegues cerebriformes (Patognomónico)
i) Manos y pies grandes, macrodactilia de algún dedo y separación 1° y 2° en pies	j) Agravamiento clínico evolutivo

MANEJO CLÍNICO

Es importante diferenciar este síndrome de otros con manifestaciones similares, porque la gravedad, la evolución, y el pronóstico son distintos. Esta diferenciación permitirá determinar el enfoque terapéutico adecuado y precoz. Además, aunque el tratamiento sea paliativo, debe ser coordinado entre los distintos especialistas, una vez que conozcan el síndrome que presenta el paciente.

Todo esto es también esencial para paliar el sufrimiento y la angustia que se produce en los padres cuando no saben lo que tiene su hijo.

DIRECCIONES DE INTERÉS: <http://www.novanew.org/information/cloves-syndrome>

Referencias

- 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.* 2007;143A:2944-2958.
- Alomari AI. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2009;18:1-7.
- Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, Konstantinova MK, Pop-Jordanova N, Trajkovski Z, Biesecker LG. Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE) syndrome: CNS malformations and seizures may be a component of this disorder. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2688-90.
- Alomari AI. CLOVE(S) syndrome: expanding the acronym. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:294; author reply 295
- Caux F, Plauchu H, Chibon F, Faivre L, Fain O, Vabres P, Bonnet F, Selma ZB, Laroche L, Gérard M, Longy M. Segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation and epidermal nevus (SOLAMEN) syndrome is related to mosaic PTEN nullizygosity. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:767-73