



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/10.14295/rp.v54iSuplemento.1.382



Reporte de caso

Síndrome de CLOVES. Primer caso reportado en Colombia.

Johana Katerine Penagos Ruiz^a, Adriana Isabel Agamez-Díaz^a, Ornella Ruiz Pérez^{a,b}, Zaryla Esther Palacio Conrado^b, Henry J. González Torres^a

^a Universidad Simón Bolívar, Facultad Ciencias de la Salud. Barranquilla, Colombia

^b Servicio de Pediatría, Hospital Niño Jesús. Barranquilla, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 10 de mayo de 2022

Aceptado: 22 de mayo de 2022

Editor

Fernando Suárez-Obando

Palabras clave:

Síndrome de CLOVES.

Crecimiento asimétrico.

Malformaciones vasculares.

PIK3CA.

Anormalidades vasculares complejas.

Keywords:

CLOVES syndrome.

Asymmetric overgrowth.

Vascular malformations.

PIK3CA.

Complex vascular abnormalities.

R E S U M E N

Antecedentes: El síndrome CLOVES es un trastorno genético, no hereditario y poco común que se caracteriza por un sobrecrecimiento de cualquier parte del cuerpo, malformaciones vasculares, defectos óseos y cambios en la coloración de la piel. **Reporte de caso:** se presenta un caso clínico de Síndrome de CLOVES en Barranquilla (Colombia). Paciente femenino de diez y nueve meses procedente de Venezuela, sin valoraciones previas por especialistas en país de origen ni de residencia. Acude por primera vez por cuadro de intolerancia a la vía oral, en dicha valoración se observan las lesiones de sobrecrecimiento. Se da manejo médico y egreso por no afiliación a Empresa Prestadora de Servicios de Salud. Tres meses después con el apoyo del grupo interdisciplinario de anomalías vasculares complejas (GIAB) en Buenos Aires, (Argentina), se hace el diagnóstico clínico de síndrome de CLOVES. Se programó junta de especialidades para iniciar tratamiento. La paciente fallece 3 días antes de la junta por complicaciones asociadas a gastroenteritis y deshidratación. **Conclusiones:** En el caso presentado se trata de una paciente con sobrecrecimiento de los miembros a temprana edad y presenta complicaciones gastrointestinales en varias ocasiones de las cuales no se puede establecer relación directa con el síndrome. El diagnóstico se realizó gracias a la colaboración del GIAB del Hospital Garrahan, quienes confirman que la paciente cumplía todos los criterios clínicos. No se logró realizar intervenciones terapéuticas específicas por problemas de disponibilidad del servicio de salud teniendo desenlace fatal 3 meses posteriores al diagnóstico.

CLOVES syndrome. First case reported in Colombia.

A B S T R A C T

Background: CLOVES syndrome is a rare, non-inherited genetic disorder characterized by overgrowth of any part of the body, vascular malformations, bone defects, and changes in skin color. **Case report:** a clinical case of CLOVES Syndrome in Barranquilla (Colombia) is presented. A nineteen-month-old female patient from Venezuela, without prior evaluations

*Autor para correspondencia. Henry J. González Torres

Correo electrónico: hgonzalez11@unisimonbolivar.edu.co

by specialists in the country of origin or residence. She comes for the first time due to feed intolerance; the overgrowth lesions were observed in this evaluation. Medical management was provided with immediate discharge due to non-affiliation with a Health Services Provider Company. Three months later, with the support of the interdisciplinary group of complex vascular anomalies (GIAV) in Buenos Aires (Argentina), the clinical diagnosis of CLOVES syndrome was made. A meeting of specialties was scheduled to start treatment. The patient died three days before the meeting due to complications associated with gastroenteritis and dehydration. **Conclusions:** In the case presented, it is a syndrome with overgrowth of the limbs at an early age and presents gastrointestinal complications occasionally. The diagnosis was made thanks to the collaboration of the GIAV of the Garrahan Hospital, who confirmed that the patient met all the clinical criteria. It was not possible to carry out specific therapeutic interventions due to problems of availability of the health service, with a fatal outcome three months after diagnosis.

Introducción

Los síndromes de sobrecrecimiento (SSC), presentan manifestaciones clínicas similares entre ellos, lo que hace difícil el diagnóstico diferencial. (1) Los SSC presentan un crecimiento excesivo asimétrico de diferentes partes del cuerpo y órganos, malformaciones vasculares y alteraciones óseas. Entre esos síndromes se encuentran, los síndromes de Cowden (OMIM:158350), Bannayan-Riley-Zonana-Ruvalcaba (OMIM:153480), Maffucci (OMIM:166000), Klippel-Trenaunay (OMIM:149000), Proteus (OMIM:176920) y CLOVES, siendo estos 2 últimos los más similares (2, 3).

El síndrome de CLOVES (OMIM: 612918) es un trastorno genético poco común, causado por variantes patogénicas en el gen *phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide* (PIK3CA, 3q26.32). El gen hace parte de los mecanismos de regulación de crecimiento celular. Las variantes que afectan su funcionamiento originan los signos clínicos del síndrome. Es una enfermedad genética, no hereditaria, dado que las variantes patogénicas del gen se producen después de la fecundación (variantes somáticas) (4,5,6,7).

Sus siglas se derivan de una combinación de anomalías denominadas en inglés, así: (*Congenital* (congénito), *Lipomatous* (lipomatoso), *Overgrowth* (sobrecrecimiento), *Vascular* (vascular), *Epidermal Nevis* (de nevos epidérmicos) y *Spinal/Skeletal/Anomalies/Scoliosis* (anomalías esqueléticas/espinales/escoliosis). (4,5).

El síndrome de CLOVES fue descrito en el 2007 por Sapp y cols. En su estudio se describieron siete pacientes con características clínicas similares al síndrome de Proteus, pero que no cumplían con todos los criterios clínicos para su diagnóstico. (6) Cuando se describió el síndrome por primera vez, se utilizó la sigla CLOVE. Dos años después, en el 2009, se confirmó este nuevo síndrome y se le adicionó la letra «S» al final (CLOVES), debido a la escoliosis y otras alteraciones óseas que presentan estos pacientes (5). En 2012 se describió la etiología genética, basada en mutaciones somáticas de PIK3CA. Para detectar las alteraciones genéticas, se debe realizar estudio en células del tejido afectado (7,8).

Los pacientes pediátricos que padecen esta enfermedad presentan desde el nacimiento, crecimiento excesivo asimétrico en cualquier tejido. Se describen las lesiones como manos y pies anchos, engrosamiento de pliegues, sobrecrecimiento palmar, macrodactilia, malformaciones vasculares y linfáticas

y alteraciones óseas, dentro de la cual la escoliosis es la más frecuente. Las malformaciones cutáneas, se manifiestan como nevus epidérmico lineal. De otra parte, el CLOVES se puede asociar a malformaciones renales como la hipoplasia renal o agenesia y un incremento en el riesgo de desarrollar tumor de Wilms (5, 9, 10, 11, 12).

El síndrome de CLOVES y el síndrome de Proteus tienen manifestaciones clínicas similares, lo que dificulta su diagnóstico diferencial. Sin embargo, su diferencia radica en que el síndrome de CLOVES es congénito, crece proporcionalmente con el paciente, es frecuentemente simétrico en las extremidades inferiores y son habituales las malformaciones vasculares masivas en el tronco. A diferencia del Proteus, en el cual los pacientes nacen con pocas manifestaciones clínicas y su progresión asimétrica y desproporcionada, se da en la etapa postnatal, afecta cualquier tejido, incluyendo tejido óseo y las malformaciones vasculares del tronco son infrecuentes (6, 9, 13, 14).

El diagnóstico de CLOVES es clínico y se confirma mediante estudio del gen PIK3CA, en tejido obtenido por biopsia de una de las áreas afectadas. También es útil el estudio de imágenes, incluyendo la resonancia magnética, tomografía computada y ecografía, las cuales se utilizan para observar si existen alteraciones renales, cerebrales o lesiones óseas (7,15, 16).

Su manejo principalmente es paliativo (3, 11, 13). Sin embargo, se debe ofrecer un tratamiento multidisciplinar (17). Para el tratamiento de las malformaciones vasculares complejas, se suele utilizar escleroterapia, embolización o cirugía, dando muy buenos resultados (17). La cirugía también es utilizada para disminuir el tamaño del área afectada, aunque está es poco utilizada, dado que la lesión puede mantener un crecimiento continuo (13, 17).

Renata y cols. en el 2019, presentaron dos casos de dos pacientes con CLOVES a quienes se les administró rapamicina oral por un periodo prolongado y en el que se observó, a los 4 y 6 meses de tratamiento, una mejoría en la calidad de vida de los afectados, dado por la reducción de las lesiones y ausencia de linforrea cutánea. (18)

Reporte de caso

Paciente producto de primer embarazo, con control irregular por condiciones sociodemográficas de país de origen (Venezuela)

ela), A las 31.6 semanas se realizó ecosonograma obstétrico que reportó presencia de crecimiento quístico que desplazaba al riñón izquierdo, el quiste media aproximadamente 6.8 x 4.4 x 4.3 cm. Se encontró, además, hipoplasia renal izquierda, secundaria al crecimiento quístico (riñón izquierdo 5.5 cc vs. riñón derecho 14.8 cc), asociado a edema de tejido celular subcutáneo en ambos miembros inferiores, rizomelia de fémur unilateral curvo. Se planteo que las lesiones se podrían relacionar con displasia tanatofórica. El diagnóstico ecográfico incluyó linfangioma retroperitoneal con extensión ipsilateral a espalda, glúteo y contralateral a miembro inferior derecho (Ver figura 1).

Al nacimiento no requirió hospitalización en la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) las lesiones corporales fueron evidenciadas al nacimiento por los padres de la menor. Hasta los 3 meses de vida no tuvo controles médicos en país de origen. Los padres deciden migrar a Colombia en búsqueda de atención médica para su hija. Durante 16 meses, la madre refiere madre que intentó alcanzar el aseguramiento en salud, pero no fue posible por falta de acta de nacimiento.

A los diez y nueve meses de edad la paciente cursa con gastroenteritis e intolerancia a la vía oral. Es atendida en institución de primer nivel donde remiten a segundo nivel para manejo por pediatría y ampliar investigación de condición de base. A su ingreso se evidenció al examen físico, una paciente asténica, con deshidratación grado I, conjuntivas pálidas, escleras normocrómicas, mucosa oral semihúmeda, adenomegalias múltiples bilaterales, cervicales bilaterales móviles no dolorosas de dos a cinco cm de diámetro. En tórax presentaba una lesión sobreelevada lipomatosa de doce cm por doce cm con elevación de tres cm con bordes mal definidos, móvil, blanda, depresible, sin alteración en pigmentación de piel y de características vasculares (Ver figura 2) El abdomen estaba globoso, peristalsis normoactiva y hepatomegalia de dos cm por debajo de reborde costal, sin signos de circulación colateral, no impresionaba de dolor a la palpación.

En piel presentaba llenado capilar de tres segundos, palidez mucocutánea generalizada, mayormente marcada en palmas

y plantas, mancha de Baltz sacro coxígea de tres por cuatro cm. En extremidad inferior derecha se evidenció hemangioma violáceo con presencia de vesículas y costras de treinta y siete por veinticinco cm de extensión (Ver figura 2).

En zona genitourinaria se presentaba normal para sexo y edad, con signos de edema vulvar. En extremidades superiores, se apreció simetría, sin edemas, ni lesiones. En extremidades inferiores, se apreció asimetría. Las medidas de la extremidad inferior izquierda fueron: circunferencia de la porción media proximal de veinticuatro cm; porción media distal de veintiún cm. Las medidas de la extremidad inferior derecha fueron: porción media proximal de treinta y siete cm y porción media distal de veinticinco cm. Sobrecrecimiento bilateral de predominio en extremidad inferior derecha, nevos epidérmicos y angioma con estigmas de sangrado, malformaciones linfáticas macroquísticas con una extensión de treinta y nueve cm de largo por veinte cm de ancho (Ver figura 2). En los dos pies se evidenció macrodactilia, y sobrecrecimiento con angiomas distales, llenado capilar normal y pulsos frecuentes a nivel vascular, (Ver figura 3).

Se realizaron paraclínicos a su ingreso donde se evidencio anemia con Hb de 5.3 mg/dl, microcítica hipocrómica y trombocitopenia 130.000 plaquetas/mm³, resto normal, por lo que se indica transfusión de glóbulos rojos y se remite a institución de mayor complejidad donde tiene estancia de 14 días. Allí completa tratamiento para gastroenteritis, recibió transfusión de hemoderivados en múltiples ocasiones (3 ocasiones glóbulos rojos empacutados y una ocasión de plaquetas), no realizan estudios de extensión por no contar con aseguradora en salud. Dan egreso con órdenes de imágenes y citas con especialistas para seguimiento ambulatorio. Nos contactamos con el grupo interdisciplinario de anomalías vasculares complejas (GIAV) en Buenos Aires, Argentina con valoración de imágenes e historia clínica. Se realiza diagnóstico clínico de síndrome de CLOVES y se programa junta de especialidades pediátricas para iniciar tratamiento. Tres meses posteriores a egreso hospitalario (tiempo durante el cual madre realiza trámites de seguridad en salud sin éxito) paciente presenta nuevo episodio de gastroenteritis con inestabilidad hemodinámica que requirió



Figura 1. Hallazgos prenatales



Figura 2. Sobrecrecimiento en región dorsal, y sobrecrecimiento afectando región glútea y extremidad inferior derechas. Mancha de Baltz sacrocoxígea.



Figura 3. Sobrecrecimiento de extremidad inferior derecha y macrodactilia bilateral.

traslado a UCIP, donde tras dos paradas cardiorrespiratorias, con requerimiento de reanimación avanzada fallece y no es posible ejecutar la junta de especialidades programada para 3 días posteriores al deceso.

Discusión

Las anomalías vasculares complejas y de gran extensión, suelen asociarse a complicaciones como malformaciones, dolor crónico, infecciones recurrentes, coagulopatía, disfunción orgánica y muerte, las cuales elevan la morbimortalidad de los pacientes que las padecen (19). Dentro de estas enfermedades, se encuentra el síndrome de CLOVES, anomalía congénita producida por una mutación en el gen *PIK3CA* (12); el Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, caracterizado por presentar la tríada de «manchas de vino de Oporto», crecimiento excesivo anormal de tejidos blandos y óseos y malformaciones venosas (20) y el síndrome de Proteus, descrito por primera vez en 1983 y producido por variantes patogénicas en el gen *Serine/threonine kinase 1 (AKT1, 14q32.33)* (21). Éste último síndrome, cursa con diversos tipos de nevos como el nevus epidérmico lineal y el nevus de tejido conectivo cerebriforme, el cual es patognomónico de la enfermedad, además de sobrecrecimien-

to asimétrico en vísceras y extremidades y desregulación del tejido adiposo (22).

El caso presentado corresponde al primer reporte de Síndrome de CLOVES en Colombia. Se considera que el diagnóstico de la paciente fue complejo debido a la baja prevalencia de esta enfermedad y al alto riesgo social, asociado a limitación al acceso oportuno a los servicios de salud, por problemas sociales.

Si bien en Colombia, no existen casos descritos en la literatura, en la revista argentina de dermatología, se publicó un caso de una paciente de veintisiete años con diagnóstico reciente de síndrome de CLOVES (23), quien fue diagnosticada inicialmente con los síndromes de Klippel-Trenaunay-Weber y de Proteus. En este caso, el diagnóstico inicial, durante el periodo neonatal, fue clínico y se propuso el Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, motivado en la existencia de un hemangioma en muslo y pie derecho, e hipertrofia de ambos pies; anomalías que retrasaron el inicio de la deambulacion. Sin embargo, su diagnóstico fue replanteado en la adultez a síndrome de CLOVES, ya que se evidenció esplenomegalia sintomática producto de una linfangiomatosis esplénica (23).

De otra parte, en la revista chilena de pediatría (18), se reportaron dos casos de síndrome de CLOVES. El primero en una paciente preescolar femenina de tres años, que al igual que el presente caso, presentó malformaciones linfáticas macro y

microquísticas, sobrecrecimiento lipomatoso en tronco, glúteos, muslos y cavidades torácica, abdominal y pélvica y malformación capilar segmentaria geográfica. Sin embargo, presentó infecciones recurrentes y episodios de trombosis intralesional, siendo candidata para inicio de manejo oral con rapamicina, con posterior reducción en el tamaño de las masas lipomatosas y linfáticas, ausencia de linforrea cutánea e importante mejoría de su calidad de vida (18).

La segunda paciente, correspondió a una escolar femenina de diez años, quien presentó extensas masas lipomatosas en tronco, glúteos y muslos, malformaciones vasculares de bajo flujo, asociadas a desarrollo progresivo de escoliosis, leve retraso cognitivo y capacidad motora en deterioro, haciéndola dependiente de silla de ruedas. por lo que se indicó manejo con rapamicina oral, con resultados favorables en cuanto a capacidad física y autovalencia (18).

Con respecto al tratamiento, en 2016, Adams y cols. (19) publicaron el primer ensayo prospectivo de manejo con rapamicina oral, en pacientes con anomalías vasculares severas, resultando seguro y efectivo en la mayoría de los casos. A su vez, Triana y cols. (17), publicaron un estudio retrospectivo de pacientes con anomalías vasculares que recibieron manejo con rapamicina oral con tasas de respuesta favorable.

Conclusiones

El síndrome de CLOVES clasifica como enfermedad rara por su baja incidencia, estimada en 1 en 1 000 000. Hasta la fecha en Colombia no hay otros casos reportados. CLOVES pertenece a los síndromes de sobre crecimiento entre los cuales se encuentran los síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Zonana-Ruvalcaba, Maffucci, Klippel-Trenaunay-Weber y el Síndrome de Proteus.

Los síndromes de Cowden y CLOVES tiene como etiología, las variantes patogénicas en PIK3CA. Estos síndromes difieren en algunas características clínicas ya mencionadas, el pronóstico de estos paciente dependerá del curso clínico y del grado de afectación de órganos. En muchas ocasiones el pronóstico se relaciona con la sobreinfección de las lesiones y el sobrecrecimiento masivo que impide la movilidad.

Debido a estas diferencias y a la variedad en las manifestaciones relacionadas con las características primarias que componen este síndrome se convierte en un reto diagnóstico.

El pilar del tratamiento es fundamentalmente, el manejo interdisciplinario con dermatología, pediatría, cirugía plástica y vascular para recibir el manejo según se presente deformidad y disfunción de órganos. Se han publicado reportes y series de casos que reportan respuesta favorables al manejo con rapamicina, obteniéndose una reducción de las lesiones lipomatosas y mejorando la calidad de vida.

En relación con el caso presentado, infortunadamente culminó en fallecimiento, lo anterior, asociado a que se trata de una patología muy poco frecuente, cuyo diagnóstico clínico suele dificultarse, por semejanza con diversas entidades que también cursan con sobrecrecimiento, pobre conocimiento del manejo de estas, debido a su baja prevalencia y limitación de algunas poblaciones al acceso al servicio de salud. Sin embargo, mediante esta publicación, se pretende dar a conocer la

patología, con el fin de mejorar su abordaje diagnóstico y terapéutico oportuno, así como promover el trabajo colaborativo con centros con mayor experiencia en enfermedades complejas.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. El consentimiento informado está en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Los autores declaran que el presente manuscrito no se recibió financiación por parte de terceros, fue realizado con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los padres de la paciente por su colaboración en el seguimiento de la niña y en la elaboración del presente manuscrito. Así como también al grupo interdisciplinario de anomalías vasculares complejas (GIAV) en Buenos Aires, Argentina, por su gran colaboración en la consecución del diagnóstico de la paciente.

REFERENCIAS

1. Russo S, Calzari L, Mussa A, Mainini E, Cassina M, Di Candia S, et al. A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes. *Clin Epigenetics*. 2016;8:23.
2. P. Lapunzina, J. Tenorio. Sobrecrecimiento corporal asimétrico localizado (hemihipertrofia/hemihiperplasia): nomenclatura, definición, epidemiología y clínica, *Pediatr Integral* 2019;XXIII(5):258-261
3. Martínez-Frías M, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica, Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). 2010; 23.
4. Fajre X, Britzmann J, Whittle C, Vargas. P. Síndrome de CLOVES. *Rev chilena Dermatol*. 2014;30:209-11.
5. 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):1-7.
6. 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*. 2007;143A:2944-2958

7. Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, Alomari A, Fishman S, Spencer S et al. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90:1108–1115.
8. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A (2):287-95
9. 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.
10. 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 nullizygoty. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:767-73
11. Alomari AI, Chaudry G, Rodesch G, Burrows PE, Mulliken JB, et al. Complex spinal-paraspinal fast-flow lesions in CLOVES syndrome: analysis of clinical and imaging findings in 6 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1812-1817.
12. Bloom J, Upton J, 3rd. CLOVES syndrome. *J Hand Surg Am*. 2013;38(12):2508-12.
13. Alomari AI. Comments on the diagnosis and management of CLOVES syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(2):215-216.
14. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. *PROPOSITUS*. 2010;23.
15. Maclellan RA, Luks VL, Vivero MP, Mulliken JB, Zurakowski D, Padwa BL, et al. PIK3CA activating mutations in facial infiltrating lipomatosis. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(1):12e-9e.
16. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovee JV, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J. Pediatr*. 2015;166(4):1048-54 e1-5.
17. Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27:86-90.
18. Renatta de Graziaa, Consuelo Giordanob, Laura Cossioc, Camila Downeyc, Ángela Delucchid, Daniela Kramer. Síndrome de CLOVES: Tratamiento con Rapamicina oral. Reporte de dos casos. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90(6):662-667. DOI: 10.32641/rchped.v90i6.1025.
19. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
20. Klippel M, Trenaunay P. *Arch Gen Med* 1900;185: 641–672. 5. Klippel Trenaunay-Weber syndrome [Internet]. 2019 [consultado en abril 18 de 2020]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/149000?search=klippel&highlight=klippel>.
21. Cohen MM. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet*. 2014;85:111–9.
22. Reference N. Klippel-Trenaunay syndrome. *Genetics Home Reference*. 2019 [consultado en abril 18 de 2020]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klippel-trenaunay-syndrome>.
23. Mares-Chiyón A y Cols. Síndrome de Cloves: Reporte de un Caso y Revisión de los Diagnósticos Diferenciales. *Rev. argent. dermatol*. 2020;101 (2): 57 – 64.