

Síndrome de CLOVES: Tratamiento con Rapamicina oral. Reporte de dos casos

CLOVES syndrome: Treatment with oral Rapamycin. Report of two cases

Renatta de Grazia^a, Consuelo Giordano^b, Laura Cossio^c,
Camila Downey^c, Ángela Delucchi^d, Daniela Kramer^e

^aDepartamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Chile

^bHospital Padre Hurtado, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Chile

^cServicio de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile

^dServicio Nefrología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Chile

^eServicio de Dermatología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Chile

Recibido: 3 de enero de 2019; Aceptado: 24 de junio de 2019

Resumen

El síndrome de CLOVES se caracteriza por sobrecrecimiento lipomatoso asociado a malformaciones vasculares, representando un desafío diagnóstico y terapéutico. La rapamicina, un inhibidor de la vía mTOR, ha demostrado ser una buena alternativa terapéutica en un grupo de anomalías vasculares. Reportamos dos casos de síndrome de CLOVES con buena respuesta al tratamiento con rapamicina oral. **Objetivo:** Reportar la experiencia del uso de rapamicina oral en el tratamiento de dos pacientes con síndrome de CLOVES. **Casos Clínicos:** Caso 1: preescolar femenino de tres años de edad con síndrome de CLOVES e historia de hospitalizaciones reiteradas por infección severa de malformaciones linfáticas macroquisticas y episodios trombóticos. Evoluciona con mala calidad de vida, múltiples hospitalizaciones, riesgo quirúrgico y progresión de las lesiones, por lo que se indicó rapamicina oral. A los 6 meses de tratamiento se evidenció reducción clínica y radiológica del tamaño de las masas lipomatosas y linfáticas, ausencia de linforrea cutánea y mejoría significativa de la calidad de vida, sin requerir nuevas hospitalizaciones. Caso 2: escolar femenino de diez años de edad, portadora de síndrome de CLOVES, que desarrolló escoliosis y deterioro de su capacidad motora, haciéndose dependiente del uso de silla de ruedas. Se indicó rapamicina oral, evidenciándose a los cuatro meses de tratamiento mejoría en su capacidad física, independencia y autovalencia, con desaparición de la linforrea. **Conclusión:** Proponemos la rapamicina oral para el tratamiento de pacientes con síndrome de CLOVES que presenten complicaciones y deterioro de la calidad de vida producto de su enfermedad.

Palabras clave:
CLOVES;
rapamicina;
sirolimus;
malformaciones
vasculares

Correspondencia:
Daniela Kramer
dkramer.dermoped@gmail.com

Como citar este artículo: Rev Chil Pediatr 2019;90(6):662-667. DOI: 10.32641/rchped.v90i6.1025

Abstract

CLOVES syndrome is characterized by lipomatous overgrowth associated with vascular malformations, representing a diagnostic and a therapeutic challenge. Rapamycin, an mTOR inhibitor, has proved to be a good therapeutic option in some vascular anomalies. In this article, we report two cases of CLOVES syndrome with good response to oral rapamycin treatment. **Objective:** To report the outcome of two patients with CLOVES syndrome treated with oral rapamycin. **Clinical Cases:** Case 1: A three-year-old female preschooler with CLOVES syndrome and history of repeated hospitalizations due to severe infections resulting from macrocystic lymphatic malformations and due to thrombotic episodes. The patient evolved with poor quality of life, multiple hospitalizations, surgical risk and progression of the lesions, therefore, oral rapamycin was indicated. After six months of treatment, clinical and radiological reduction in the size of the lipomatous and lymphatic masses, cutaneous lymphorrhea absence and a significant improvement of her quality of life were observed, without requiring new hospitalizations. Case 2: a ten-year-old female schooler with CLOVES syndrome, who developed scoliosis and deterioration of her motor skills, becoming wheelchair-dependent. Oral rapamycin was indicated, showing improvement in her physical capacity, independence and autonomy, and absence of lymphorrhea after four months of treatment. **Conclusion:** We propose oral rapamycin for the treatment of patients with CLOVES syndrome who present with complications and deterioration in the quality of life as a result of the disease.

Keywords:

CLOVES;
rapamycin;
sirolimus;
vascular malformations

Introducción

El síndrome de CLOVES (SC) se clasifica dentro de las malformaciones vasculares complejas sindromáticas en la clasificación de la ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) y se caracteriza clínicamente por sobrecrecimiento lipomatoso presente al nacimiento de predominio troncal, malformaciones vasculares (malformaciones linfáticas macro y microquísticas, malformación capilar de tipo geográfico, venectasias y/o malformaciones arteriovenosas), nevo epidérmico y malformaciones esqueléticas como escoliosis y alteraciones espinales. CLOVES es un acrónimo que corresponde a: Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi y Skeletal/Scoliosis/Spinal abnormalities^{1,2}. Se produce por una mutación somática activante de PIK3CA, parte de la vía de señales intracelulares PI3kinase/Akt/mTOR (mTOR: mammalian Target of Rapamycin)^{2,3,4}.

Existe consenso acerca de las patologías incluídas en el término PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum o espectro de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA), es decir, las patologías que tienen en común mutaciones activantes somáticas en la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Dentro de ellas se incluye: SC, sobrecrecimiento fibroadiposo (FAO: Fibroadipose Overgrowth), hemihiperplasia con lipomatosis múltiple (HHML: Hemihyperplasia Multiple Lipomatosis), Síndrome de Klippel-Trenaunay, Síndrome de CLAPO (lower lip Capillary malformation + face and neck Lymphatic malformation + Asymmetry and Partial/generalized Overgrowth), Megaloencefalia-malformación capilar (MCAP or M-CM: Mega-

lencephaly-Capillary Malformation) y Macroductilia (tabla 1)^{5,6}.

Muchos de los síndromes de sobrecrecimiento comparten manifestaciones clínicas, haciendo en ocasiones difícil el diagnóstico diferencial. Esto ocurre con el Síndrome de CLOVES y Síndrome de Proteus, este último debido a mutación somática en AKT1. Ambos síndromes son de ocurrencia esporádica y presentan escoliosis y nevos epidérmicos lineales⁷. La principal diferencia es que el paciente con Síndrome de Proteus nace con pocas manifestaciones y se va desarrollando el sobrecrecimiento y la asimetría en la etapa postnatal, en cambio, el paciente con SC nace con grandes masas lipomatosas, siendo un cuadro llamativo desde el período neonatal. La tabla 2 muestra las principales diferencias entre ambas patologías^{1,7}.

Las malformaciones vasculares complejas y combinadas son difíciles de tratar. Frecuentemente son difusas y no susceptibles de ser resueltas únicamente con escleroterapia, embolización o cirugía. La terapia ideal para este grupo diverso de pacientes debiera intervenir en forma selectiva en la alteración de las vías celulares comprometidas.

El mTOR es una quinasa serina/treonina, regulada por la PI3K, que promueve la angiogénesis. En modelos murinos, se demostró que su activación y la de otros miembros de la vía PI3K-mTOR produce malformaciones vasculares. Los agentes inhibidores de mTOR tendrían un potencial antiangiogénico y antilinfangiogénico, jugando un rol en el tratamiento de este tipo de anomalías vasculares⁸⁻¹⁰.

Rapamicina o Sirolimus, único inhibidor de la vía mTOR aprobado por la FDA (US Food and Drug Ad-

Tabla 1. Entidades clínicas que forman parte del PROS (espectro de sobrecrecimiento relacionado con *PIK3CA*)^{5,6}

Síndrome	Características clínicas
CLOVES	Sobrecrecimiento lipomatoso, presente al momento de nacer, de predominio troncal, malformaciones vasculares (ML macro y microquísticas, MC de tipo geográfico, venectasias y MAV), nevo epidérmico y malformaciones esqueléticas como escoliosis y alteraciones espinales
Sobrecrecimiento fibroadiposo (FAO)	Sobrecrecimiento segmentario y progresivo de tejido fibroadiposo subcutáneo y visceral, a veces asociado con sobrecrecimiento esquelético y muscular. Congénito o de inicio en la infancia temprana
Hemihiperplasia-lipomatosis múltiple (HHML)	Asimetría y sobrecrecimiento con múltiples lipomas subcutáneos. La hemihiperplasia puede ser estática o levemente progresiva Congénito o de inicio en la infancia temprana
Megaloencefalia-malformación capilar (MCAP)	Se presenta con afectación del sistema nervioso central, sobrecrecimiento con asimetrías corporales (hemihiperplasia), MC reticulada generalizada y malformaciones distales de las extremidades (polidactilia y sindactilia) Congénito o de inicio en la infancia temprana
Macroductilia	Conocido también como macrodistrofia lipomatosa. Se caracteriza por el sobrecrecimiento fibroadiposo y óseo en el territorio inervado por un nervio determinado, presentando un incremento del diámetro y longitud del nervio. Pueden presentar además hemihiperplasia muscular Congénito o de inicio en la infancia temprana
Klippel – Trenaunay	Síndrome caracterizado por MC y MV asociado a ML y crecimiento excesivo de extremidades
CLAPO	Síndrome caracterizado por MC de labio inferior asociado a ML de cabeza y cuello; y sobrecrecimiento asimétrico parcial o generalizado

MC: malformación capilar; MV: malformación venosa; ML: malformación linfática; FAV: fistula arteriovenosa; MAV: malformación arteriovenosa

Tabla 2. Características clínicas diferencias síndromes CLOVES y Proteus¹

CLOVES	Proteus
Masas lipomatosas	Nevus de tejido conectivo
Malformaciones vasculares mixtas y complejas, principalmente en el tronco	Malformaciones vasculares mixtas, rara vez en el tronco
Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, de aspecto globuloso, no progresivo, que crece en forma proporcional con el paciente, y por lo general, es simétrico en las extremidades inferiores	El aumento de volumen no se encuentra desde el nacimiento, sino es un crecimiento progresivo, desproporcionado y asimétrico, que afecta cualquier tejido, incluyendo tejido óseo
Infrecuente compromiso ocular	Compromiso ocular frecuente (ptosis, cataratas, nistagmus lateral)
Plantas de los pies gruesas y arrugadas	Plantas de los pies y otras zonas con pliegues cerebriformes (el nevo cerebriforme de tejido conectivo es patognomónico de esta condición)
Manifestaciones clínicas no evolutivas	Agravamiento clínico evolutivo

ministration), ha sido usado con respuesta favorable en patologías vasculares tumorales y malformativas, especialmente en las de predominio linfático¹⁰. La rapamicina por vía oral está aprobada por la FDA para su uso en trasplante renal de pacientes mayores de 13 años. Múltiples estudios involucran inhibidores de mTOR para un amplio rango de indicaciones, incluyendo cánceres avanzados, trasplante de órganos, complejo de esclerosis tuberosa y anomalías vasculares¹¹.

En anomalías vasculares, rapamicina ha demostrado alivio de síntomas y mejoría en algunos tumores vasculares, especialmente en hemangioendotelioma kaposiforme¹², y en malformaciones vasculares com-

plejas, generalizadas y multifocales, especialmente aquellas de bajo flujo (de predominio linfático y/o venoso)^{13,14}.

En la actualidad, el uso de rapamicina oral en pacientes con SC se basa en la evidencia que existe respecto a su éxito en el tratamiento de malformaciones vasculares complejas que afectan la calidad de vida, en los que se describe una mejor respuesta a rapamicina oral en malformaciones de predominio venoso y linfático. Una reciente publicación describe el uso de inhibidor específico de *PIK3CA* (BYL719), probado inicialmente en un modelo murino, y luego indicado en pacientes con PROS (entre ellos pacientes con SC), reportando

una importante respuesta clínica favorable en todos los casos, confirmando la utilidad del tratamiento de inhibidores de la vía PI3K-mTOR en pacientes con SC¹⁵.

Rapamicina oral se indica en anomalías vasculares por períodos prolongados, mayormente en forma indefinida. Se recomiendan dosis que mantengan niveles plasmáticos alrededor de 8-12 ng/ml, pudiendo ser menores según respuesta terapéutica. Su perfil de seguridad es adecuado, reportándose efectos adversos tales como: hiperlipidemia, mucositis, hipertensión arterial y elevación de transaminasas⁸. Para alcanzar la dosis objetivo, los pacientes entre tres meses y dos años de edad, inician su tratamiento con 0,7 a 1,6 mg/m² de superficie corporal dos veces al día y, los mayores de 2 años con 1,8 mg/m² de superficie corporal dos veces al día, para luego ajustar la dosificación según niveles plasmáticos¹¹. Se debe administrar la mínima dosis necesaria para conseguir un balance óptimo entre la eficacia terapéutica y la menor probabilidad de efectos adversos¹¹.

Objetivo

Reportar la experiencia del uso de rapamicina oral en el tratamiento de dos pacientes con SC.

Casos Clínicos

Caso 1

Paciente femenino de tres años de edad, con antecedente de SC, caracterizado por malformación linfática (ML) macro y microquísticas, sobrecrecimiento lipomatoso en tronco, glúteos, muslos y cavidades torácica, abdominal y pélvica; malformación capilar (MC) segmentaria geográfica en tronco; venectasias superficiales y displasia de cadera severa bilateral (figura 1). Además, presentaba trastorno de la coagulación compatible con Coagulación Intravascular Localizada (CIL)¹⁶. Hospitalizaciones recurrentes por infecciones de cavidades linfáticas macroquísticas de difícil manejo, requiriendo drenajes y escleroterapias, y episodios de trombosis intralesional (dímero D mayor a 25.000 ng/mL). Por la mala calidad de vida, severidad de sus cuadros infecciosos, riesgo de sangramiento quirúrgico y progresión de las lesiones, se inicia tratamiento con rapamicina oral, según el protocolo para Anomalías Vasculares (AV) Complicadas de la Infancia creado por el grupo interdisciplinario de AV del Cincinnati Children's Hospital Medical Center¹¹. Se indicó rapamicina oral 0.6 mg cada 12 horas, equivalente a 0,8 mg/m²/dosis, ajustando la dosis para alcanzar niveles plasmáticos de 7-10 ng/dL. A los seis meses de tratamiento se evidenció clínica y radiológicamente reducción en el tamaño de las masas lipomatosas y linfáticas, ausencia de linforrea cutánea y mejoría significativa de su cali-

dad de vida, sin requerir nuevas hospitalizaciones. Presentó hipertrigliceridemia moderada sólo durante el primer mes de tratamiento. Después de cuatro años de tratamiento se mantienen los efectos terapéuticos positivos, sin complicaciones derivadas de este fármaco.

Caso 2

Paciente femenino de diez años de edad, portadora de SC. Desde el nacimiento presenta extensas masas lipomatosas en tronco, glúteos y muslos, malformaciones vasculares de bajo flujo (MC geográficas, malformaciones linfáticas macro y microquísticas y venectasias) y nevo epidérmico extenso en región cervical (figura 2). Progresivamente desarrolló escoliosis y leve retraso cognitivo. Su capacidad motora se deterioró, haciéndola dependiente de silla de ruedas. La exudación permanente de las ML microquísticas requería cambio de apósitos varias veces al día. Por el progresivo deterioro de su capacidad física y la intensa linforrea, se indicó rapamicina oral 1,3 mg cada 12 h, equivalente a 0,8 mg/m²/dosis, readecuando la dosis según los niveles plasmáticos, logrando niveles estables entre 8 y 10 ng/dL a las tres semanas de iniciado el tratamiento. A los 4 meses de terapia se evidenció una importante mejoría en su capacidad física y autovalencia, pudiendo desplazarse sin necesidad de silla de ruedas. No volvió



Figura 1. Caso 1: Vista posterior de la paciente en que se observa un sobrecrecimiento lipomatoso de tronco, pelvis y muslos, asociado a máculas eritemato-violáceas de bordes definidos compatibles con MC geográfica en los aspectos laterales del tronco y caderas y, postura alterada secundaria a displasia de cadera bilateral y escoliosis.

Figura 2. Caso 2: Vista latero-anterior de la paciente en que se observa un sobrecrecimiento lipomatoso de predominio troncal, asociado a una gran mácula eritemato-violácea de bordes definidos compatible con MC, esta última presenta en su superficie innumerables vesículas de contenido hemorrágico (con aspecto de huevos de rana) que corresponden a ML microquísticas con hemorragia (el uso de pañal en la fotografía es por la linforrea emanada de estas últimas lesiones).



a exudar de las ML microquísticas. Su estado cognitivo no mostró variaciones en este período. La paciente lleva 14 meses de tratamiento con respuesta exitosa, sin presentar complicaciones.

Discusión

Las anomalías vasculares extensas y complejas tienen limitadas opciones terapéuticas y causan significativa morbi-mortalidad en los pacientes que las padecen. Su expansión y/o crecimiento puede causar problemas clínicos como desfiguración, dolor crónico, infecciones recurrentes, coagulopatía (trombótica y hemorrágica), disfunción de órganos y muerte¹⁰.

Se ha demostrado que la rapamicina oral mejora los signos clínicos relacionados a las malformaciones vasculares. Se ha descrito reducción del dolor, mejoría en la calidad de vida y funcionalidad diaria, disminución del número de hospitalizaciones y en la incidencia de infecciones^{9,10}. La respuesta clínica de los pacientes descritos en este reporte coincide con lo reportado en la literatura, obteniendo especial respuesta en las ML con disminución de la linforrea y las infecciones cutáneas asociadas y disminución de las masas lipomatosas en tronco, las que en una proporción variable, están compuestas por ML y tejido adiposo. También los parámetros de coagulación se normalizaron con el tratamiento.

En 2016, Adams et al. publicaron el primer ensayo prospectivo de pacientes con anomalías vasculares complicadas tratadas con rapamicina oral, concluyendo que este fármaco resultó ser un tratamiento seguro y efectivo en la mayoría de los casos¹⁰. Posteriormente, Triana et al. publicaron un análisis retrospectivo de 41 pacientes con anomalías vasculares tratadas con rapamicina oral con tasas de respuesta favorable (mejoría en imágenes radiológicas y disminución de síntomas) promedio de 80,4%¹⁷.

La duración del tratamiento no está actualmente bien determinada, se presume que sería necesaria una administración regular y prolongada^{9,10}. En los trabajos publicados en la literatura, pacientes con anomalías vasculares que han presentado respuesta exitosa a la rapamicina, al abandonar el tratamiento presentan recurrencia de los síntomas, debiendo reintroducirse el fármaco^{10,17}.

Este medicamento tiene efecto inmunosupresor, usado por esta razón en trasplante de órganos sólidos, debiendo recibir profilaxis contra *Pneumocystis carinii* y vacunas contra neumococo e influenza^{9,10}. En el seguimiento de estos pacientes, se incluye niveles plasmáticos del fármaco, estudio de función renal, perfil lipídico, hemograma^{9,10} y, en casos seleccionados, niveles de dímero D y fibrinógeno.

El dímero D es un marcador de CIL, casi exclusivo de malformaciones vasculares. Esta condición se debe a un consumo crónico de factores de la coagulación, secundario al flujo turbulento dentro de estas malformaciones. A medida que se encuentra más elevado el dímero D, refleja mayor extensión de dicha malformación y riesgo de complicaciones como trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar y hemorragia¹⁶.

Las alteraciones del sistema nervioso central no han sido asociadas CLOVES/PROS, existiendo en la literatura solamente un reporte que sugiere que los defectos de la migración neural, hemimegalencefalia y aplasia parcial o agenesia del cuerpo calloso, con las consecuentes manifestaciones cognitivas y convulsivas, podrían ser un rasgo del SC¹⁸. Se presenta la interrogante si el retraso cognitivo del segundo caso estaría en el contexto de SC, faltando más estudios en el tema que permitan responder esa pregunta.

Nuestras pacientes recibieron rapamicina oral según el protocolo para Anomalías Vasculares Complicadas de la Infancia. Con niveles plasmáticos de 8-10 ng/dL se observó buena respuesta clínica, mejor movilidad corporal, menor dolor, disminución del número

de hospitalizaciones, desaparición de la linforrea. Se evidenció buena tolerancia al tratamiento, observándose sólo hipertrigliceridemia transitoria en el primer caso.

Conclusión

Las malformaciones vasculares representan un amplio y heterogéneo espectro de lesiones, que frecuentemente se presentan como un desafío diagnóstico y terapéutico. A diferencia de los hemangiomas de la infancia, no presentan regresión espontánea sino, por el contrario, se van agravando y complicando, con la necesidad de un tratamiento oportuno que permita optimizar la calidad de vida de estos pacientes.

Se presentan dos pacientes con SC tratadas con rapamicina oral, con buena respuesta clínica y escasa toxicidad sistémica. Actualmente, la primera paciente lleva cuatro años de tratamiento y la segunda 14 meses, manteniéndose los efectos positivos, sin presentar complicaciones derivadas de este fármaco.

Proponemos el uso de rapamicina oral para el tratamiento de pacientes con SC que presenten complica-

ciones y deterioro de la calidad de vida producto de su enfermedad.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Fajre X, Britzmann J, Whittle C, Vargas P. Síndrome de CLOVES. *Rev Chilena Dermatol.* 2014; 30:209-11.
- 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.
- 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(24):2944-58.
- Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, et al. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(6):1108-15.
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies© 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed [14/05/19].
- Keppeler-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.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. PROPOSITUS Número 23 – Junio 2010. Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>. Consulta: [15/05/19]
- Rodríguez N, Benavides P. Sirolimus (rapamicina) en pacientes con hemangioendotelioma kaposiforme. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2013; 84:537-44.
- Thirion S, Jamblin P, Dermache M, Boon L, Thiry A, Hoyoux C. A new treatment for vascular anomalies: Six cases treated with rapamycin. *Arch Pediatr.* 2017; 24(7):600-6.
- 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.
- Mizuno T, Emoto C, Fukuda T, Hammill AM, Adams DM, Vinks AA. Model-based precision dosing of sirolimus in pediatric patients with vascular anomalies. *Eur J Pharm Sci.* 2017; 109S:S124-S131.
- Adams DM, Hammill A. Other vascular tumors. *Semin Pediatr Surg.* 2014; 23:173-7.
- Chen W, Adams D, Patel M, Gupta A, Dasgupta R. Generalized lymphatic malformation with chylothorax: long-term management of a highly morbid condition in pediatric patient. *J Pediatr Surg.* 2013; 48(3):e9-12.
- Uebelhoer M, Boon LM, Vikkula M. Vascular anomalies: from genetics toward models for therapeutic trials. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(8):a009688.
- Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018; 558(7711):540-546.
- Domp Martin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol.* 2008; 144(7):873-7.
- Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg.* 2017; 27:86-90.
- Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, et al. Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE) syndrome: CNS malformations and seizures may be a component of this disorder. *Am J Genet A.* 2008; 146A(20):2688-90.