



RELATO DE CASO

SÍNDROME DE CLOVES – RELATO DE CASO DE UMA RARA MALFORMAÇÃO GENÉTICA

CLOVES SYNDROME - CASE REPORT OF A RARE GENETIC MALFORMATION

Daniela Mello Tonolli¹
Fernando Focaccia Póvoa²
Márcio Luís Duarte³
Marcelo de Queiroz Pereira da Silva⁴

RESUMO

A síndrome de CLOVES é caracterizada pelo supercrescimento lipomatoso congênito, de tecidos moles e ossos, com malformações vasculares, nevos epidérmicos e anomalias esqueléticas. O crescimento assimétrico dos membros inferiores pode levar a fibrose e escoliose. Apresenta baixa incidência (menos de 1:1.000.000) e início precoce, apresentando diversos diagnósticos diferenciais. Apesar de a abordagem terapêutica da síndrome de CLOVES ainda não estar completamente definida nas diretrizes atuais, fica claro que uma abordagem multidisciplinar é fundamental. O objetivo deste artigo é relatar um caso de síndrome de CLOVES com a realização da ressonância magnética.

Palavras-chave: Síndrome. Doenças raras. Imagem por ressonância magnética.

ABSTRACT

CLOVES syndrome is characterized by congenital lipomatous overgrowth with vascular malformations, epidermal nevi, skeletal anomalies, and by an overgrowth of soft tissues and bones. Asymmetric growth of the lower limbs can lead to fibrosis and scoliosis. It has a low incidence (less than 1: 1,000,000) and an early onset, with several differential diagnoses. Although the therapeutic approach to CLOVES syndrome is not yet fully defined in the current guidelines, it is clear that a multidisciplinary approach is essential. The objective of this article is to report a case of CLOVES syndrome with magnetic resonance imaging.

Keywords: Syndrome. Rare diseases. Magnetic resonance imaging.

INTRODUÇÃO

A síndrome de CLOVES é um acrônimo das suas principais características: crescimento lipomatoso congênito, malformação vascular, nevos epidérmicos, escoliose e deformidades da coluna

¹Médica na Saúde Care, Santos, São Paulo, Brasil. E-mail: dntonolli@gmail.com.

²Médico cardiologista e Professor da Disciplina de Emergência na Faculdade de Ciências Médicas de Santos – UNILUS, Santos, São Paulo, Brasil. E-mail: nandipovoa@hotmail.com.

³Médico radiologista musculoesquelético – WEBIMAGEM, São Paulo, São Paulo, Brasil. Mestre em Saúde Baseada em Evidências, UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: marcioluisduarte@gmail.com.

⁴Médico chefe da WEBIMAGEM, São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: mqmg77@hotmail.com.



vertebral (*Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformation, Epidermal nevi, Scoliosis and spinal deformities*).^{1,2,3} Apresenta incidência inferior a 1:1.000.000 e início precoce, sendo que a maioria das deformidades se acentuam com a idade, geralmente simétricas e com progressão incipiente.^{2,4} Não apresenta associação com anormalidades gastrointestinais, hematopoiéticas e alteração cognitiva.⁵

Os principais diagnósticos diferenciais devido a sua semelhança clínica são: síndrome de Proteus,⁵ síndrome da lipomatose múltipla hemihiperplasia, síndrome de Parkers Weber, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou síndrome de Klippel-Trenaunay.¹

Os pacientes com a síndrome de CLOVES apresentam mutações somáticas de ativação pós-zeigótica no gene PIK3CA ou cromossomo 3q26.32 que regula a via de sinalização celular Akt-mTOR, a qual ativa as cascatas celulares cujo resultado final é promover a proliferação, crescimento e sobrevivência celular.^{1,2,3,6} Recentemente foi proposto um termo genérico para abranger essas entidades: "espectro de crescimento excessivo relacionado com PIK3CA (PROS)".^{1,3}

RELATO DO CASO

Menina de 8 anos com membros desproporcionais desde ao nascer, agravando-se com o tempo. Nega traumas e o uso de medicações. Nos exames ultrassonográficos do pré-natal apresentava estar em posição pélvica e aumento volumétrico do membro inferior esquerdo a partir do sétimo mês. Realizou parto cesáreo com 38 semanas. Dois meses após o parto apresentou aumento volumétrico na região dorsal. A época, com a avaliação médica realizou-se o diagnóstico de síndrome de CLOVES. Refere infecções recorrentes no membro inferior esquerdo até os cinco anos, interrompendo-as com o uso de bleomicina. As lesões no membro inferior esquerdo e no dorso aumentaram ao longo do tempo, sendo necessária a retirada de lipomas nestes locais – uma cirurgia em cada região. Ao exame físico apresenta aumento volumétrico na região dorsal e no membro inferior esquerdo, com leve hiperemia associada. Não apresenta limitação funcional ou cognitiva.

Com 8 anos, a criança realizou ressonância magnética (RM) do abdome e da pelve que apresentou numerosas lesões císticas, algumas alongadas e de sinal baixo em T1 e alto sinal T2, envoltas em um aparente tecido conectivo difuso, sem nítidos contornos ou planos de clivagem com o retroperitônio paracólico esquerdo com extensão pélvica, deslocando as alças intestinais para direita, além de invadir a parede abdominal anterior e contornar a aorta na sua margem anterior e lateral infra-renal em cerca de 90°; na região posterior promove denervação e mostra liposubstituição da musculatura paravertebral. Estas lesões também envolvem a musculatura ilíaca, deslocando o músculo psoas maior anteriormente (infiltrando-o), comprimindo e deslocando a bexiga urinária para a direita. Também demonstra sinais de liposubstituição da musculatura glútea esquerda (achado característico



da denervação promovida pela lesão expansiva) – os vasos ilíacos arteriais e venosos esquerdos, permanecem pérvios, mas estirados. O tecido subcutâneo glúteo e da raiz da coxa apresenta-se espesso e irregular apresentando mais lesões nodulares de aspecto cístico (Figuras 1 e 2).

DISCUSSÃO

Essa síndrome ao contrário da síndrome de Proteus é congênita (está presente no pré-natal ou no nascimento) e suas características descritas neste período são massas císticas e anomalias corporais e acrais.^{4,7} A paciente em questão apresentou nos exames ultrassonográficos de pré-natal aumento volumétrico do membro inferior esquerdo a partir do sétimo mês, e dois meses após o parto, evoluiu com aumento volumétrico na região dorsal. A época, com a avaliação médica realizou-se o diagnóstico de síndrome de CLOVES. O aumento dos membros desproporcionais agravou-se com o tempo. Esse crescimento assimétrico dos membros inferiores pode levar a fibrose e escoliose.⁵

Os lipomas, característicos da síndrome de CLOVES, se comportam como tumores e tendem a aumentar e reaparecer após sua ressecção.⁴ A paciente do caso apresentava lipomas no membro inferior esquerdo e dorso sendo realizado uma cirurgia nos respectivos locais.

No caso em questão a consulta interdisciplinar incluiu a radiologia sendo feita RM do abdome e da pelve. Uma característica clínica da síndrome de CLOVES é o lipoma truncal, ou gordura do tronco paravertebral, que circunda os músculos paraespinhais e o flanco.^{3,5} As imagens da paciente do relato apresentaram numerosas lesões císticas, envoltas em um aparente tecido conectivo difuso, sem nítidos contornos ou planos de clivagem com o retroperitônio paracólico esquerdo com extensão pélvica, deslocando as alças intestinais para direita, invadindo a parede abdominal anterior e contornando a aorta na sua margem anterior e lateral infra-renal em cerca de 90°; na região posterior havia denervação e liposubstituição da musculatura paravertebral.

A agenesia / hipoplasia renal, assim como a nefrolitíase e a hematúria podem ser observadas em indivíduos com a síndrome de CLOVES.³ Outras anomalias viscerais incluem lesões esplênicas e retroperitoneais profundas, além de malformações pélvicas gordurosas e linfáticas.³ Um relato feito por Alomare et al. mostrou que o comprometimento neurológico foi observado em cerca de 50% da coorte do estudo com 18 pacientes.⁵ A paciente deste relato não apresenta limitação funcional ou cognitiva evidente, assim como também não apresentou lesões renais.

Apesar de a abordagem terapêutica da síndrome de CLOVES ainda não estar completamente definida nas diretrizes atuais, fica claro que uma abordagem multidisciplinar é fundamental.⁶ A equipe de cirurgia plástica apresenta papel relevante na realização das excisões cirúrgicas dos lipomas acompanhados por malformações capilares com ou sem crescimento ósseo associado.⁵ Com o avanço da medicina, esses especialistas poderão desempenhar cada vez mais papel crucial no manejo das



manifestações desta síndrome, optando pela cirurgia ou por outras modalidades terapêuticas não cirúrgicas, como a escleroterapia, inibidores da mTOR e procedimentos endovasculares.⁶ Alguns autores, como Weissler et al, sugerem que os tratamentos não operatórios devem ser analisados antes da cirurgia de ressecção da lesão.⁶

O tratamento necessita ser realizado de forma multidisciplinar entre o cirurgião plástico, pediatra e dermatologista, assim como informar os pais, além de fazer encaminhamentos adequados e estabelecer um plano de vigilância.⁵

Caso algum paciente apresente crescimento excessivo de alguma parte do corpo, deformidades nos pés, liposubstituição da musculatura na RM, lipomas, a síndrome de CLOVES deve ser pensado como diagnóstico diferencial. Deve-se ter em mente que, apesar de ser uma síndrome genética, ela não apresenta componente hereditário.⁸

CONCLUSÃO

A síndrome de CLOVES é uma doença genética diagnosticada no pré-natal ou ao nascimento. Devido a sua raridade, devemos ter essa síndrome como diagnóstico diferencial de outras anomalias genéticas.

Referências:

1. Peterman CM, Fevurly RD, Alomari AI, Trenor CC 3rd, Adams DM, Vadeboncoeur S, Liang MG, Greene AK, Mulliken JB, Fishman SJ. Sonographic screening for Wilms tumor in children with CLOVES syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12).
2. Alomar S, Khedr RE, Alajlan S. CLOVES Syndrome in a Nine-month-old Infant. *Cureus*. 2019 Sep 26;11(9):e5772.
3. Mirzaa G, Conway R, Graham JM Jr, Dobyns WB. PIK3CA-Related Segmental Overgrowth. 2013 Aug 15. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
4. Gopal B, Keshava SN, Selvaraj D. A rare newly described overgrowth syndrome with vascular malformations-Cloves syndrome. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Jan-Mar;25(1):71-3.
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 Jan;18(1):1-7.
6. Weissler JM, Shubinets V, Carney MJ, Low DW. Complex Truncal Masses in the Setting of CLOVES Syndrome: Aesthetic and Functional Implications. *Aesthetic Plast Surg*. 2017 Jun;41(3):591-599.
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 Oct 15;146A(20):2688-90.

8. Quinn KE, Infante J, Thorson W, Thorson CM. Unique Case of Congenital Lipomatous Overgrowth With Vascular Malformations, Epidermal Nevi, and Skeletal/Spinal Anomalies Syndrome in a Pediatric Patient. *Cureus.* 2020 Sep 30;12(9):e10737.

FIGURAS

Figura 1 - Em A, RM no corte axial na sequência T1 demonstrando discreta liposubstituição do músculo glúteo máximo esquerdo (seta branca) e lesões císticas com tecido conectivo deslocando a bexiga para a direita (seta cinza), além de lesões nodulares de aspecto cístico no tecido subcutâneo (seta preta). Em B, RM no corte axial na sequência T2 demonstrando discreta liposubstituição da musculatura paravertebral (setas cinzas) e lesões císticas com tecido conectivo deslocando e invadindo o músculo psoas maior esquerdo anteriormente (seta branca). Em C, RM no corte axial na sequência T1 com saturação de gordura e contraste demonstrando lesões císticas com tecido conectivo deslocando medialmente os vasos ilíacos e a bexiga para a direita (seta branca).

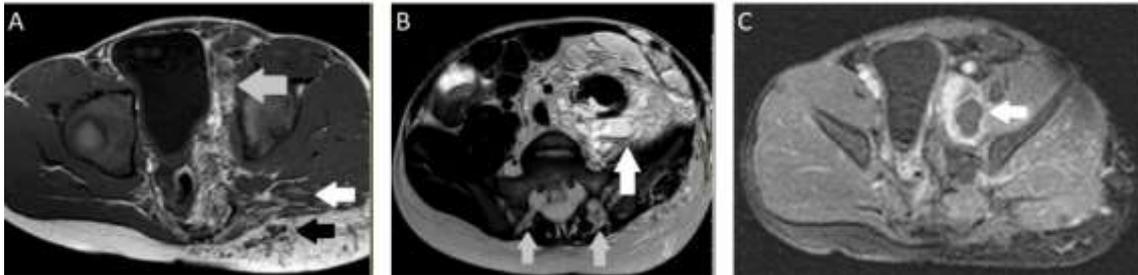


Figura 2 - Em A, RM no corte coronal na sequência T2 demonstrando lesões císticas com tecido conectivo deslocando alças intestinais para a direita (seta branca). Em B, RM no corte coronal na sequência T2 demonstrando lesões císticas com tecido conectivo deslocando o rim esquerdo superiormente (seta branca). Em C, RM no corte sagital na sequência T2 demonstrando lesões císticas com tecido conectivo invadindo o tecido subcutâneo anterior (seta branca).

