

## Más allá de lo habitual. El espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA

David Puertas-Miranda<sup>1</sup> , María Luisa Pérez-García<sup>1</sup> , Ángel Pedro Crisolino-Pozas<sup>1</sup> , Nora Sabrina Gutiérrez-Sampedro<sup>1</sup>   
y Claudia María Llamas-Alonso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España

Recibido: 11/11/2022

Aceptado: 23/12/2022

En línea: 30/04/2023

**Citar como:** Puertas-Miranda D, Pérez-García ML, Crisolino-Pozas AP, Gutiérrez-Sampedro NS, Llamas-Alonso CM. Más allá de lo habitual. El espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (abril); 8 (1): 10-13. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n1a4>.

**Cite this as:** Puertas-Miranda D, Pérez-García ML, Crisolino-Pozas AP, Gutiérrez-Sampedro NS, Llamas-Alonso CM. *Beyond the usual. The spectrum of PIK3CA-related overgrowth syndromes.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (April); 8 (1): 10-13. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n1a4>.

**Autor para correspondencia:** David Puertas-Miranda. [dpuertas@saludcastillayleon.es](mailto:dpuertas@saludcastillayleon.es)

### Palabras clave

- Síndrome PROS
- Síndrome de Klippel-Trenaunay
- PIK3CA
- Malformaciones venosas

### Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 91 años que ingresa en Medicina Interna por una posible rectorragia. El hallazgo a la exploración de unas anomalías vasculares vulvovaginales crónicas, junto con otros antecedentes vasculares, nos lleva a pensar en la posibilidad diagnóstica de una entidad denominada *Klippel-Trenaunay*. Esta enfermedad minoritaria forma parte de un grupo de síndromes que conforman el espectro de PROS (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*). El descubrimiento reciente de una mutación compartida, el gen PIK3CA (fosfotidilinositol-4,5-bisfosfonato-3-kinasa), ha generado interés y la búsqueda de nuevas terapias dirigidas.

### Keywords

- PROS Syndrome
- Klippel-Trenaunay syndrome
- PIK3CA
- Venous malformations

### Abstract

We present the case of a 91-year-old woman admitted to internal medicine for possible rectorrhagia. The finding of chronic vulvovaginal vascular anomalies on examination, together with other vascular antecedents, led us to consider the possibility of a diagnosis of an entity known as Klippel-Trenaunay. This minority disease is one of a group of syndromes that make up the PROS spectrum (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*). The recent discovery of a shared mutation, the PIK3CA (phosphotidylinositol-4,5-bisphosphonate-3-kinase) gene, has generated interest and the discovery of new targeted therapies.

### Puntos destacados

- La enfermedad de Klippel-Trenaunay forma parte del espectro del síndrome de PROS, un grupo de enfermedades raras que tienen en común la mutación del gen PIK3CA.
- Para realizar un diagnóstico de este tipo de enfermedades se requiere una sospecha previa, así como la capacidad de asociar síntomas.

Debido a los diferentes tipos de espectros que engloban este síndrome, se han propuesto una serie de criterios diagnósticos. El tratamiento ha sido clásicamente sintomático multidisciplinar, pero el descubrimiento de la vía de activación PIK3CA-mTOR ha supuesto un avance científico importante con la aparición reciente de nuevos tratamientos dirigidos como la rapamicina (Sirilimus) y el alpelisib.

## Introducción

PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) son un grupo de enfermedades raras que tienen en común la presencia de malformaciones vasculares y sobrecrecimiento segmentario de alguna parte del cuerpo.

Este término se acuñó por primera vez en 2014 y engloba a una serie de enfermedades con rasgos fenotípicos propios, además de una serie de características comunes. Su mutación se encuentra en el gen PIK3CA, gen que codifica para la subunidad catalítica del PI3K, una proteína fundamental en la fisiología celular, que interviene en la transducción de las señales necesarias para controlar el crecimiento, la proliferación y el metabolismo celular<sup>1</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 91 años; independiente para las actividades básicas de la vida diaria, Barthel 95 puntos, sin deterioro cognitivo y con los siguientes antecedentes; dos aneurismas, una en la arteria cerebral anterior izquierda y otra en la arteria silviana izquierda, ambas intervenidas en 1968 y 1969, respectivamente; ictus isquémico con paresia residual izquierda en 2005; tromboembolismo pulmonar de la arteria pulmonar derecha y ramas principales bilaterales en 2013, y fractura de cadera en 2017, con hasta cuatro luxaciones posteriores en el contexto de una dismetría de su miembro inferior izquierdo, de 7 cm con respecto a la contralateral, tratadas de forma conservadora. Como otros antecedentes, es hipertensa y presenta fibrilación auricular permanente.

En tratamiento habitual con Valsartan/hidroclorotiazida, Acenocumarol, Fentanilo transdérmico, Lorazepam, Trazadona y Pregabalina.

La paciente acude a Urgencias al observar sangre roja cuando realiza deposiciones desde esa mañana refiriendo encontrarse totalmente asintomática.

Durante la exploración, se objetiva que el origen del sangrado no es el recto sino la presencia de unas lesiones vulvovaginales de aparentemente etiología venosa (**figura 1**). La paciente expone que presenta estas malformaciones vasculares desde la infancia, sin recuerdo de sangrados previos.



**Figura 1.** Imagen clínica de las lesiones vulvovaginales (autorizada por la paciente).

Llama la atención el hallazgo de otras alteraciones vasculares de similar apariencia en la mano izquierda (**figura 2**).



**Figura 2.** Alteraciones vasculares en mano izquierda (autorizada por la paciente).

Sus tensiones arteriales fueron de 123/88 mmHg, una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto, afebril, eupneica en reposo, saturando al 98% basal. Se encontró consciente y orientada, normocoloreada y normohidratada.

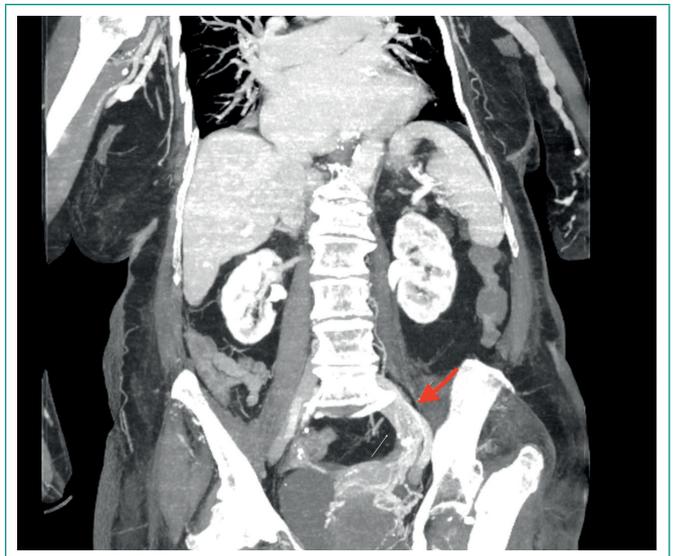
## Pruebas complementarias

Análiticamente destacó un filtrado glomerular de 57 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, hemoglobina de 10,7 g/dL (valor normal 12-15), proteína C reactiva de 4,09 mg/dL (valor normal <0,9) y un INR de 5,03 (valor normal 0,79-1,2).

Con todos estos datos, se decidió el ingreso en el servicio de Medicina Interna para el control de la hemorragia, soporte, corrección de la sobredosificación de acenocumarol y completar el estudio de estas lesiones.

Se solicitó un TC abdomino-pélvico para valorar el grado de extensión de las malformaciones y descartar lesiones internas (**figura 3**) con los siguientes hallazgos: aumento de partes blandas en relación con la vagina y vulva que se asocia a múltiples estructuras vasculares tortuosas y de pequeño tamaño con origen en la vena iliaca interna izquierda. Estos vasos tortuosos se extienden hasta raíz del muslo de la cara posterointerna.

Asimismo se objetiva prominencia de vena gonadal izquierda que asocia varices uterinas, hallazgos a valorar con exploración ginecológica.



**Figura 3.** Corte coronal que muestra dilataciones varicosas, sobre todo a nivel de la vena gonadal izquierda.

Se comenta el caso con la Unidad de Enfermedades Minoritarias del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Salamanca. Se establece la sospecha de una enfermedad que se encuentra dentro del espectro de síndrome de PROS, la enfermedad de Klippel-Trenaunay. La paciente cumple los criterios diagnósticos recogidos en la guía de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) de enfermedades minoritarias.

Posteriormente, se solicitó un análisis genético sanguíneo cuyo resultado fue negativo (se trata de mutaciones somáticas, que se expresan únicamente en el tejido mutado). Dada la edad avanzada de la paciente no se consideró necesario la realización de una biopsia cutánea y un estudio genético.

## Evolución

Durante el ingreso, la paciente no volvió a presentar nuevos eventos hemorrágicos, no se anemizó y se cambió la estrategia antitrombótica, optando por anticoagulación de acción directa con apixaban.

Finalmente, fue dada de alta sin otros cambios en la medicación tras valorar el riesgo-beneficio por su edad y situación actual.

## Diagnóstico

Enfermedad de Klippel-Trenaunay.

## Discusión

La enfermedad de Klippel-Trenaunay es una enfermedad rara que forma parte del espectro de enfermedades que engloba el síndrome de PROS. Se define como un conjunto de malformaciones capilares, venosas y linfáticas asociadas con un sobrecrecimiento de extremidades, generalmente afectando a las extremidades del mismo lado.

Es una enfermedad con una prevalencia muy baja, ligeramente más frecuente en mujeres, y que suele afectar a una de las extremidades inferiores, de predominio distal.

Tiene una base común en la mutación del gen que codifica para la subunidad alfa de la fosfatidilinositol- 4,5- bifosfato 3-quinasa (PI3KCA). Dentro de este síndrome se incluyen otras muchas enfermedades que pueden presentar un fenotipo sindrómico o una forma aislada (tabla 1)<sup>2</sup>.

Una de las características fisiopatológicas de esta enfermedad es que sus mutaciones son somáticas (no germinales) y, por tanto, no son heredables, siguiendo una distribución en mosaico. Esto es fundamental por dos motivos: una es que dependiendo del momento del desarrollo embrionario en el que se produzca la mutación y a qué hoja fundamental precursora afecte (ectodermo, mesodermo o endodermo), el fenotipo será muy distinto. Y la segunda es que, por esa distribución en mosaico, es importante obtener una muestra en una zona del cuerpo alterada para que el resultado del estudio genético resulte positivo<sup>3</sup>.

Según la variabilidad fenotípica de estos síndromes, se han establecido unos criterios diagnósticos que se subdividen en unas características comunes necesarias y dos categorías principales<sup>4</sup>. Para su diagnóstico se deben cumplir las características comunes y dos criterios del grupo A o dos del grupo B (tabla 2).

| Características comunes necesarias  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrecrecimiento congénito o de inicio temprano en la infancia.</li> <li>Distribución en mosaico.</li> <li>Casos esporádicos (ausencia de historia familiar).</li> <li>Mutación somática PI3KCA en tejido afecto. Si no se confirma → diagnóstico de probable PROS.</li> </ul> |
| A. Formas sindrómicas   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrecrecimiento: adiposo, musculoesquelético, sistema nervioso central.</li> <li>Malformaciones vasculares: capilares, venosas, arteriovenosas y/o linfáticas.</li> <li>Nevus epidérmico.</li> </ul>  |
| B. Formas aisladas  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Malformaciones linfáticas aisladas macrodactilia aislada.</li> <li>Sobrecrecimiento de pies, manos o extremidades.</li> <li>Sobrecrecimiento adiposo troncular, nevus epidérmico.</li> <li>Queratosis seborreica, queratosis benigna liquenoide.</li> </ul>                    |

**Tabla 2.** Criterios clínicos establecidos para el diagnóstico de pacientes con espectro de sobrecrecimiento asociados a PI3KCA.

En nuestro caso, la paciente cumplía el criterio de sobrecrecimiento congénito o de inicio temprano, con una disimetría en miembro inferior izquierdo. En la historia clínica realizada a la paciente y familiares durante el ingreso, se confirmó la ausencia de antecedentes similares en la familia, lo que nos permitió descartar otras enfermedades hereditarias con clínica en común, como hemorragia hereditaria familiar, facomatosis, etc. Dada su avanzada edad, no se consideró oportuno realizar una biopsia cutánea y el análisis genético correspondiente.

| Espectro PROS  | Manifestaciones clínicas   |
|--|--|
| <b>Formas sindrómicas</b>  |  |
| <i>Congenital lipomatous overgrowth, Vascular malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal (CLOVES) syndrome</i> | Sobrecrecimiento lipomatoso en tronco y extremidades, malformaciones vasculares de bajo flujo, nevus epidérmicos, escoliosis y/o deformidades de la columna vertebral.   |
| Síndrome Klippel-Trenaunay (KTS)   | Varias combinaciones de malformaciones capilares, venosas y linfáticas asociadas a sobrecrecimiento de extremidades.   |
| Macrocefalia-malformación capilar (MCAP o M-CM)  | Megalencefalia o hemimegalencefalia, polimicrogiria, herniación amígdalas cerebelosas, ventriculomegalia, malformaciones vasculares (línea media facial), sobrecrecimiento segmentario, sindactilia, polidactilia y alteraciones del tejido conectivo.       |
| Sobrecrecimiento fibroadiposo (FAO)  | Sobrecrecimiento progresivo segmentario del tejido fibroadiposo subcutáneo, muscular y visceral junto con sobrecrecimiento esquelético, nervios periféricos agrandados, malformaciones capilares cutáneas, quistes testiculares o epididimales o hidroceles. |
| Hemihiperplasia múltiple lipomatosa (HHML)   | Sobrecrecimiento y asimetría congénita, anomalías cutáneas vasculares y lipomas subcutáneas recurrentes.   |
| <b>Formas aisladas</b>   |  |
| Macrodactilia  | Sobrecrecimiento de uno o varios dedos   |
| Hemegalencefalia, megalencefalia displásica, displasia cortical focal tipo IIa (DMEG)  | Malformaciones de la corteza cerebral normalmente asociadas a epilepsias.  |
| Hemihiperplasia muscular   | Sobrecrecimiento muscular localizado y no progresivo.  |
| Malformaciones linfáticas aisladas   | Vasos linfáticos dilatados o quísticos en cualquier localización.  |
| Patologías de la piel: nevus epidérmico, queratosis seborreica   | Lesiones epiteliales benignas causadas por un crecimiento excesivo de células de la capa más externa de la piel.   |
| Queratosis liquenoide benigna  | Lesiones cutáneas solitarias y benignas, en forma de pápula o placa marrón o rojiza.   |

**Tabla 1.** Enfermedades que conforman el espectro de sobrecrecimiento asociado a PI3KCA.

Por otra parte, mostraba algunas características del grupo B como evidentes alteraciones vasculares arteriovenosas distribuidas por distintas partes del cuerpo (de predominio en el hemicuerpo izquierdo) o sobrecrecimiento musculoesquelético con fractura y luxaciones de repetición en la extremidad inferior izquierda.

Según la clasificación de la SEMI de enfermedades minoritarias, nuestra paciente cumpliría el diagnóstico de sospecha o probable síndrome de PROS<sup>5</sup>.

Si bien es cierto que la resonancia magnética es la técnica *gold estándar* para valorar las alteraciones vasculares y su extensión, se optó por un TC abdomino-pélvico dada la mayor disponibilidad y tolerabilidad para la paciente. La ecografía Doppler también se considera una buena técnica inicial para identificar anomalías vasculares, aunque ofrece menor detalle de su extensión y relaciones anatómicas con otras estructuras.

Las potenciales limitaciones y complicaciones en este tipo de síndromes dependerán de la extensión y el lugar anatómico del sobrecrecimiento. Pueden generar alteraciones hemorrágicas y trombóticas (malformaciones vasculares pélvicas extensas producen trombos, con una frecuencia de hasta 25% de Tromboembolismo pulmonar), complicaciones musculoesqueléticas, dolor crónico, retraso en el crecimiento, deterioro funcional por limitación de la marcha. En algunas series de algunos tipos de espectros se han relacionado con un mayor número de casos de epilepsia.

Aunque las mutaciones en PIK3CA son muy comunes en diferentes tipos de tumores (por ejemplo, endometrial y de mama), no se ha documentado un aumento de la incidencia de estos tumores en pacientes con PROS. Solo se ha comprobado un ligero aumento de la incidencia del tumor de Wilms durante la infancia.

Clásicamente el tratamiento de estas enfermedades ha sido conservador (escisión quirúrgica o cirugía ortopédica, escleroterapia y/o embolización) a través de equipos multidisciplinares.

El descubrimiento de la vía de activación de PIK3CA-mTOR ha supuesto un avance terapéutico para estos pacientes. Permite el empleo de inhibidores específicos como la Rapamicina (Sirolimus) con beneficios clínicos y radiológicos en las malformaciones venosas. A pesar de estos beneficios en los estudios realizados, se han observado efectos adversos, siendo las infecciones los más destacados<sup>6</sup>.

Recientemente se ha aprobado el Alpelisib, un inhibidor directo del PI3KCA para el tratamiento de enfermedades onco-hematológicas con buenos resultados clínicos, y una tasa de efectos adversos significativamente menor en cuanto a su número y gravedad<sup>7</sup>.

## Conclusiones

Los síntomas, signos y complicaciones relacionadas con las alteraciones vasculares y musculoesqueléticas descritas por nuestra paciente a lo largo de los años se han tratado de manera individual y sin un intento de agruparlas bajo un síndrome en común.

Hoy en día, el descubrimiento de nuevos genes y la aparición de tratamientos dirigidos a las enfermedades minoritarias permite un enfoque de casos como este desde un punto de vista holístico, una visión integral de síntomas aparentemente dispares y la presencia de este tipo de enfermedades en nuestro diagnóstico diferencial.

## Bibliografía

1. Castel P, Carmona FJ, Grego-Bessa J, Berger MF, Viale A, Anderson KV, et al. Somatic PIK3CA mutations as a driver of sporadic venous malformations. *Sci Transl Med*. 2016; 8(332): 332ra42. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1164>.
2. Iriarte Fuster A, Cerdà Serra P, Riera-Mestre A. Síndromes de sobrecrecimiento relacionados con PIK3CA (PROS): Conocimiento nuevo de enfermedades conocidas. *Med Clin (Barc)*. 2021; 157(10): 483–8. Accesible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-sindromes-sobre-crecimiento-relacionados-con-pik3ca-S0025775321003006> (último acceso dic. 2022).
3. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol*. 2016; 25(1): 17–9. Accesible en: <https://dx.doi.org/10.1111/exd.12826>. (último acceso dic. 2022).
4. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, 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. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36836>.
5. Riera Mestre A, Mora Luján M, Iriarte Fuster A, Cerdà Sierra P. Enfermedades Minoritarias en el Adulto, Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). 2021. 299–309p. Accesible en: <https://docplayer.es/210541615-Enfermedades-minoritarias-en-el-adulto.html> (último acceso dic. 2022).
6. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Favier L, Luu M, Oden NL, De Silva L et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med*. 2019; 21(5): 1189–1198. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0297-9>.
7. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase  $\alpha$ -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(13): 1291–1299. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7107>.