

CLOVES综合征的遗传学研究进展 及相关疾病鉴别

赵紫欣¹, 邝新捷¹, 董长宪^{2*}

¹河南大学人民医院血管瘤外科, 河南 郑州

²河南省人民医院血管瘤外科, 河南 郑州

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

脉管畸形越来越多地被认为是由非遗传性体细胞突变引起的相关综合征。CLOVES综合征是一个相对比较新的临床术语, 临床上以先天性脂肪瘤样过度生长(CLO)、脉管畸形(V)、表皮痣(E)和骨骼异常(S)为特征。Sapp等人在2007年首次描述, 并由Alomari及其同事在2009年命名为CLOVES, 其遗传学特征是由PIK3CA基因嵌合激活突变引起。这是一种进行性疾病, 预后是可变的, 取决于诊断时的年龄、解剖位置、血管畸形类型和整体健康状况。因此, 早期正确的诊断显得很重要。由于其过度生长的侵袭性以及复发和毁容的可能性, 手术治疗往往具有挑战性, 而PIK3CA突变的确定使得靶向药物的开发成为当前治疗的崭新思路。本文综述了目前所知的这种罕见但具有挑战性的疾病的遗传学研究进展, 并介绍其临床特征、鉴别诊断及治疗。

关键词

PIK3CA/AKT/mTOR通路, PIK3CA相关过度生长谱, 脉管畸形, 靶向药物

Research Progress on the Genetics of CLOVES Syndrome and the Identification of Related Diseases

Zixin Zhao¹, Xinjie Kuang¹, Changxian Dong^{2*}

¹Department of Hemangioma Surgery, Henan University People's Hospital,
Zhengzhou Henan

²Department of Hemangioma Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou Henan

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 赵紫欣, 邝新捷, 董长宪. CLOVES 综合征的遗传学研究进展及相关疾病鉴别[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2708-2716. DOI: 10.12677/acm.2024.1441349

Abstract

Vascular malformations are increasingly being identified as associated syndromes caused by sporadic, unhereditary somatic mutations. CLOVES syndrome is a relatively new clinical term, characterized clinically by congenital lipomatous overgrowth (CLO), vascular malformations (V), epidermal nevi (E), and scoliosis/skeletal/spinal anomalies (S). First described by Sapp *et al.* in 2007 and named as CLOVES by Alomari and his colleagues in 2009, it was genetically characterized by mosaic activating mutation in gene PIK3CA. It is a progressive disease and the prognosis is variable depending on age at diagnosis, anatomic location, type of vascular malformation and overall health status. Therefore, an early and correct diagnosis appears to be important. Surgical treatment is often challenging due to its invasive nature of overgrowth and the possibility of recurrence and disfigurement, and the identification of PIK3CA mutations makes the development of targeted drugs a new idea for current therapies. This review summarizes the progress of the genetics of this rare but challenging disease, and introduces its clinical features, differential diagnosis and treatment.

Keywords

PIK3CA/AKT/mTOR Pathway, PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum, Vascular Malformation, Targeted Drugs

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脉管异常性疾病是一组常见的软组织疾病，尤其是脉管畸形病变。由于其具有病例繁多、表现复杂、形态多样等特点，并且常涉及不同学科的交叉融合，因此造成临床诊治难度比较大[1]。它可以单独发生，也可以与其他异常相关联，如组织过度生长。Tatton-Brown 等人将过度生长综合征定义为“与同等身体部位或与年龄相关的同龄人相比，整体或局部过度生长”[2]。过度生长综合征合并复杂血管异常是一种广泛而异质性的病变，与婴幼儿血管瘤不同，这些畸形不会自发消退，相反，它们会变得更糟，更复杂，因此需要及时治疗，从而提高患者的生活质量。但治疗和管理经常给临床医师带来非常大的挑战，即使经验丰富的临床医师也是如此。

CLOVES 综合征被纳入 PIK3CA 相关过度生长谱(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS) [3]，它包括所有以 PIK3CA 突变为特征的过度生长综合征。CLOVES 综合征是一种散发的非遗传性疾病，估计发病率小于 1:10,000,000，有文献报道 CLOVES 综合征没有性别偏好，所有种族和民族都有报道[4]。它具有异质性表现，通常影响多个器官和组织，以组织过度生长和脉管异常为特征。其中脉管异常大多是慢血流型，但脊柱或棘旁动静脉畸形是一个独特特征[5]。许多过度生长综合征表型与 CLOVES 综合征有重叠的临床特征，可相互混淆，从而延误诊断，或导致误诊和不适当的治疗。因此确定 CLOVES 综合征的临床表现和遗传学特征对于与其他过度生长综合征的鉴别以及治疗至关重要。

2. CLOVES 综合征的定义与名称演变

Sapp 等人在 2007 年描述了以前诊断的变形杆菌综合征患者的一种常见表型，他将其描述为“进行

性、复杂和混合的主要躯干血管畸形，脂肪组织失调，不同程度的脊柱侧凸，增大但不严重扭曲的骨结构，无进行性骨过度生长”，并将其命名为 CIOVE 综合征[6]，Alomari 及其同事在 2009 年将其名称扩展为 CLOVES，以强调与脊柱侧凸/骨骼和脊柱异常的关联[7]。CLOVES 是一个首字母缩略词，代表先天性脂肪瘤样过度生长(CLO)、脉管畸形(V)、表皮痣(E)和骨骼异常(S)。其临床特征是异常组织的过度生长和一种或多种血管谱系(毛细血管、淋巴管、静脉和/或动脉)的异常发育。

3. CLOVES 的临床表现

3.1. 先天性脂肪瘤样过度生长

所有已发表 CLOVES 综合征病例都报告有大小不一的脂肪瘤样肿块，可位于单侧或双侧。这些肿块从出生时就存在，但因为体积小可能直到青春期或成年后才被发现。躯干肿块通常见于胸壁后外侧和侧腹，但也可延伸至前腹壁、腹股沟、阴囊、腹膜后、纵隔、胸膜、棘旁肌肉组织、硬膜外间隙，甚至臀区和面部[8]。有报告显示，躯干过度生长主要发生在左侧，未受影响的区域脂肪组织明显缺乏[9]。Lindhurst 等人认为这是由于受影响区域病理生长和能量隔离的脂肪组织的需求导致脂肪库的慢性负能量平衡造成的[10]。躯干肿块通常被毛细血管畸形、静脉畸形、淋巴畸形或动静脉畸形覆盖，并可能引起疼痛感觉。这种过度生长通常是浸润性的，顽固性的，浸润到棘旁和棘内间隙可能导致脊髓或神经根受压。

3.2. 脉管畸形

CLOVES 综合征往往存在复杂的脉管异常，包括毛细血管、静脉、淋巴和动静脉畸形，伴或不伴动静脉瘘[11] [12]。在躯干及四肢的最外侧可以观察到葡萄酒斑；在成年期逐渐变成紫色丘疹样。静脉畸形通常表现为皮肤表面的淡蓝色斑点或皮肤深层的柔软、可压缩肿块，其大小通常随着静脉压力的增加或体育锻炼而增加[13]。淋巴畸形可以是囊型、小囊型或微囊型，通常表现为皮肤上充满透明液体的半透明水泡。值得注意的是，异常边缘静脉具有静脉高压相关疾病、深静脉血栓形成和潜在致命性肺栓塞的高风险[15] [16]。

3.3. 表皮痣

临床表现为颈部、腹部、侧面或四肢上的棕色、天鹅绒样的色素增厚，可能局限于骨或脂肪瘤过度生长的区域，或者沿 Blaschko 线延伸到受影响的区域之外。在儿童期表现出进行性生长，到青春期获得乳头状瘤样外观，此后通常保持稳定[14]。

3.4. 脊柱侧凸和/或骨骼异常

骨骼畸形可能是严重变形，包括不同程度的脊柱侧凸和四肢骨骼结构的不对称扩大。远端受累比近端更常见，随着病情的发展，近端也可能受累[9]。脊柱侧凸可能是先天性的，也可能是在儿童时期形成的，还有可能是因为下肢不对称造成的[15]。骨骼异常还包括多指畸形、大指畸形、宽三角足、前脚宽、和脚趾呈八字形，“凉鞋”间隙(第一趾蹼变宽)，漏斗胸等。

3.5. 其他

CLOVES 综合征可能出现神经系统疾病，最常见的是影响脊髓和神经管闭合的缺陷，如脊柱裂，还包括癫痫、脊髓栓系、半巨脑畸形和其他神经损伤[16]。CLOVES 综合征还可能与脂溢性角化病、苔藓样角化病和其他几种内脏畸形相关，如生殖系统异常、肾发育不全、Wilms 肿瘤和脉管畸形引起的胃肠道出血等等[16]。最近 J. St-Pierre 和 N. Forbes 等人首次报道一例经胃肠镜证实胃肠道出血合并相关脉管异常的患者[17]。

4. CLOVES 综合征的遗传学研究

4.1. PIK3CA/AKT/mTOR 信号通路概述

PI3Ks 是一个脂质激酶家族, 参与调节多种细胞过程, 如细胞增殖、分化、凋亡、运动和代谢。在哺乳动物中, 根据催化亚基分类, 它可分为三类(I 类、II 类、III 类), I 类又可细分为 IA 类和 IB 类。IA 类 PI3K 是由一个调控亚基(通常为 p85 α/β)和一个催化亚基(通常为 p110 α 、p110 β 和 p110 δ)组成的异源二聚体, 通过受体酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinase, RTK)或 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)的激活信号, p85 缓解了 p110 的抑制, IA 类 PI3K 被募集到质膜上。该分子将磷脂酰肌醇(3,4)-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)。PIP3 作为第二信使, 促使蛋白激酶 B (Protein kinase B, PKB, 又称 AKT)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 2 (Mammalian target of rapamycin-2, mTOR2)聚集到细胞表面并提供相应对接位点, 导致 AKT 活化, 从而激活下游的 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 当 mTOR1 被激活后, 可感知生长因子、细胞营养水平及能量状态, 维持细胞生长及代谢[18]。PTEN 是 10 号染色体上的磷酸酶和紧张素同源基因, 编码一种肿瘤抑制基因, 该基因可拮抗磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K), 从而下调 PI3K/AKT 通路[19]。该通路在细胞生长、存活和代谢、血管生成中发挥重要作用[5]。

4.2. PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常致 CLOVES 综合征的发病机制

PIK3CA 突变通过 mTORC2 通路的失调导致磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶的启动和细胞增生[20]。热点密码子的镶嵌突变(谷氨酸 542, 谷氨酸 545, 组氨酸 1047)占 CLOVES 综合征患者的大多数[12], 最近有研究报道 CLOVES 患者往往具有较高等位基因频率的非热点突变[21]。这些体细胞突变发生在胚胎发生期间, 导致血管、淋巴管、肌肉、骨骼和实体器官等过度生长, 这可能取决于变异在胚胎发生过程中发生的时间、受影响的组织和致病性变异的类型[22]。

2012 年首次在不和谐过度生长病例中发现了 PIK3CA 突变[12], 在 2014 年由美国国立卫生研究院(NIH)组织的共识会议上, 与 PIK3CA 突变相关的异质节段过度生长表型被归类为一个名为 PROS 的新实体, 其共同特点是先天性的或源于儿童早期出现的节段性/局灶性增生, 伴或不伴细胞发育不良, 家族史中没有类似疾病。包括: 纤维脂肪过度生长(FAO)、半增生-多发性脂肪瘤病(HHML)、发育不良的巨脑畸形(DMEG)、巨脑畸形-毛细血管畸形(MCAP)和 CLOVES [9], 2016 年新纳入 Klippel-Trenaunay 综合征[20]。

4.3. CLOVES 综合征的分子诊断学研究

尽管基因诊断的主要方法仍然是对受影响组织的研究, 但一项研究表明 CLOVES 患者尿液中存在 PIK3CA 突变[23]。其诊断往往受到几个因素的影响, 包括最佳组织样本, 普遍的低水平嵌合(<5%)以及传统技术的低灵敏度和特异性。

然而二代测序(Next generation sequencing, NGS)技术可以同时许多基因进行数千次测序, 从而可以检测低水平的嵌合变异。关于基因检测, 有不同的 NGS 方法, 包括外显子组测序(ES)、基因组测序(GS)和靶向基因面板测序[24]。外显子组估计约占基因组的 1%~2%, 其灵敏度可能低于一些靶向基因面板测序。GS 的覆盖范围更均匀, 但读取深度通常低于靶向基因面板测序和 ES, 因此可能限制了镶嵌现象的检测。靶向基因面板测序通过将测试限制在与特定疾病相关的那些基因上, 可以优化面板以最大限度地覆盖基因的相关区域。如果一个疾病靶组包含多个重叠表型的基因, 实验室可以选择将分析限制在与特定表型相关的基因子集上[25]。

Chang 等[24]证明了 NGS 技术可以高灵敏度识别低水平嵌合体,从而能够在产前和产后诊断嵌合体过度生长综合征。如果基因测序或 NGS 无法建立 CLOVES 综合征的诊断,则可以通过临床建立诊断[26]。在这种情况下,则认为诊断是推定的。

5. 与其他过度生长综合征的关系

5.1. 极为相似的综合症: Proteus 综合征

在过去,许多 CLOVES 综合征患者被错误地诊断为 Proteus 综合征,他们有一些共同的临床特征,包括毛细血管、静脉或淋巴畸形、不成比例的过度生长、肌肉骨骼异常如脊柱侧凸及脂肪瘤样肿块。Lindhurst 等人发现 Proteus 综合征是由促生长丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT1 的体细胞激活突变引起的。Proteus 综合征出生时较少或没有临床表现,在儿童时期迅速发展为身材不对称和不成比例的骨骼、皮肤、脂肪组织和中枢神经系统的过度生长,但继发于半巨脑畸形的大头畸形可能是先天性的[27]。足底脑状结缔组织痣(CCTN)是其最典型特征[28],与快速进展的出生后不对称骨过度生长和脂肪组织失调有关[6]。主要组织学表现为皮肤和皮下组织弥漫性斑片状过度生长,足底脑状结缔组织痣和骨化缺陷。有研究报道,CCTN 生长速率与 AKT1 突变等位基因频率呈正相关,因此猜测 CCTN 大小可能有助于评估药物治疗 Proteus 综合征的有效性[29]。早期区分这两种综合征非常重要,因为 Proteus 与肺部异常的高风险相关,如血栓形成、肺栓塞和可能迅速进展的肺囊肿,并导致复发性感染[30]。

5.2. 相似的 PROS: Klippel-Trenaunay 综合征、纤维脂肪血管异常(Fibroadipose Vascular Anomaly, FAVA)

许多综合征也被发现与 CLOVES 综合征具有重叠特征,特别是以 PIK3CA 突变为特征的 PROS。1990 年法国医生 Klippel 和 Trenaunay 首次报道 Klippel-Trenaunay 综合征,其特征是毛细血管畸形、静脉曲张、组织和骨骼肥大特征[31]。毛细血管畸形通常在出生时出现,而静脉曲张和肢体肥厚在出生后变得更加明显。这主要局限于下肢,通常为单侧受累,一般不累及躯干。男性比女性更常见,常见的临床并发症是血栓栓塞、血栓性静脉炎、疼痛、出血和高输出量心力衰竭[32]。FAVA 是一种肌肉管畸形,在女性中更常见,并与不成比例的严重持续性疼痛相关,这种疼痛可能是神经源性的,通常与肌肉挛缩有关,主要影响青少年和年轻人小腿远端、小腿和前臂的肌肉。在没有皮肤变色的情况下,FAVA 的物理表现通常是非特异性的。因此,它往往有一定程度的诊断延迟甚至误诊。组织学上,异常血管、纤维性脂肪组织增生和淋巴浆细胞浸润经常发生;然而,这些成分的比例在不同情况下或在同一情况下在不同地区往往是不同的[33]。MRI 显示 FAVA 的 T2 信号呈非均匀高信号。在 2014 年由美国国立卫生研究院(NIH)组织的共识会议上,将 FAVA 归属于 PIK3CA 相关过度生长综合征[9]。但也有研究发现在无 PIK3CA 基因突变的标本中也存在与基因突变组相同的 S6K1、4EBP1 的异常激活,认为 PIK3CA 突变可能并非 FAVA 的致病基因[34]。

5.3. 其他过度生长综合征: Parkes-Weber 综合征(Parkes-Weber syndrome, PWS)、Sturge-Weber 综合征(Sturge-Weber syndrome, SWS)

PWS 患者表现为肢体肥大、同侧皮肤血管瘤和静脉曲张伴动静脉瘘,以高流量动静脉畸形为特征。但下肢比上肢更常受影响[35],有研究报道,这可能与编码血管内皮细胞存活、迁移和增殖相关蛋白的 RASA1 基因发生功能缺失突变有关[36]。随着病情进展,会出现许多并发症,包括慢性疼痛、出血、复发性和不愈合的溃疡、远端动脉缺血和高输出量心力衰竭[37]。SWS 是一种罕见的、散发的、先天性的神经皮肤综合征,发生率为 1/50,000,以面部毛细血管畸形、同侧脑膜血管瘤病和伴有骨和/或软组织受

累的青光眼为特征[38]。R183Q GNAQ 体细胞突变是 SWS 最常见的体细胞突变[39]，但最近的研究也表明 GNA11 和 GNB2 体细胞突变与 SWS 有关[40] [41]。定量脑电图(EEG) [42]和经颅多普勒最近被认为是帮助临床诊断和随访 SWS 患者的可能的生物标志物。SWS 患者脑灌注受损，静脉卒中和卒中样发作、癫痫发作以及运动和认知困难的风险很高[43]。

6. 靶向治疗

一般来说，CLOVES 综合征没有明确的治疗方法，主要包括手术切除、血管内栓塞治疗、硬化治疗等等[26]。对 PIK3CA 致病突变的鉴定使抑制遗传途径的旧药物的使用和直接针对异常 PIK3CA 基因本身的新药物的开发成为可能[44]。靶向药物的治疗正在逐步应用于脉管畸形，且已取得短时间内较理想的疗效[45]。

6.1. mTOR 通路抑制剂

西罗莫司是唯一被 FDA 批准的 mTOR 通路抑制剂。它作为一种变构 mTOR1 抑制剂，阻止信使核糖核酸(RNA)的下游翻译，从而抑制细胞生长和血管生成[46]。最初被用作免疫抑制剂和抗肿瘤药物，目前在血管肿瘤和畸形中都有良好的疗效，特别是在低流量血管畸形(微囊淋巴畸形和静脉畸形) [45]。在一项对西罗莫司 29 例毛细血管淋巴静脉畸形及其相关综合征的疗效分析的调查中，Elissa R. Engel 等人发现西罗莫司似乎在减少毛细血管淋巴静脉畸形(Capillary lymphatic venous malformations, CLVM)及相关综合征患者的并发症和改善生活质量方面有效[28]。目前，治疗时间和最合适剂量尚未确定，推测需要定期和长期给药。值得注意的是，西罗莫司的不良反应发生率很高，包括感染、血液和淋巴系统疾病、间质性肺炎和西罗莫司超敏反应综合征等，因此，在开始使用西罗莫司之前，应充分考虑每位患者的风险和益处，选择在治疗效果和不良反应的最低可能性之间达到最佳平衡所必需的最小剂量。

6.2. 选择性 PI3KA 抑制剂

BYL719 (Alpelisib)是一种选择性 PI3KA 抑制剂，在 PIK3CA/AKT/mTOR 信号通路中竞争性地结合 PIK3 的 p110 α 亚基，是治疗 PROS 最有希望的前景药物之一。BYL719 在 19 例患有复杂血管畸形的 PROS 患者中显示出有效的血管相关反应，其中 8 例患者诊断为 CLOVES 综合征；这首次证实了 BYL719 作为一种潜在的 PROS 治疗策略在临床上是有有效和安全的[46]，已于 2022 年被批准用于治疗 2 岁及以上的儿童和成年 PROS [46]。一名 17 岁的女性生殖器严重受损患者先是接受雷帕霉素治疗 1 年，没有明显改善，然后接受 BYL719 治疗，明显改善[47]。但是 PI3KCA 位于胰岛素受体的下游，BYL719 的潜在的长期不良反应是值得深究的[48]，特别是对儿童，应考虑对生长、青春期和生育能力的潜在影响。因此仍需要进一步的研究和大量随机临床试验来阐明其安全性和有效性。

6.3. 选择性 AKT 抑制剂

主要作用机制是阻断下游 p110 α 和上游 mTOR。几种 AKT 抑制剂目前正在肿瘤学的临床试验中，包括泛 AKT 抑制剂 miransertib (MK-7075, 原 ARQ092)。先前的研究表明，ARQ092 通过破坏无活性 AKT 形式的膜 - 膜易位并导致活性形式的去磷酸化来减弱 AKT 的激活。该抑制剂用于两例 PROS 患者[49]。它在一名患者中临床有效，畸形减少了 15%，并改善了另一名患者的生活质量，包括癫痫发作的减少。两名患者的治疗耐受性都很好，但仍需要进一步的研究证明其安全性和有效性。

7. 未来与展望

CLOVES 综合征极为罕见，先天性脂肪瘤样过度生长的存在是 CLOVES 综合征的一个强有力的指标，

可以帮助排除其他过度生长综合征, 该领域的研究主要局限于非常稀少的已发表文献。这种疾病没有绝对的治愈方法, 治疗的主要目的是提高生活质量。该疾病的治疗仍是一大难题, 涉及多器官多系统, 应多学科协作诊治, 临床常用的治疗措施包括栓塞疗法、硬化疗法、靶向药物、手术切除、重建和植皮等来控制脂肪瘤过度生长和脉管畸形。目前基因型-表型相关性、分子诊断、药物治疗是 PROS 的研究热点, 对 PIK3CA 致病突变的鉴定使阻碍遗传途径的旧药物的使用和直接针对异常 PIK3CA 基因本身的新药物的开发成为可能, 相信未来能在基因层面对疾病管理有进一步突破。

参考文献

- [1] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版) [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(5): 277-317.
- [2] Tatton-Brown, K. and Weksberg, R. (2013) Molecular Mechanisms of Childhood Overgrowth. *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics*, **163**, 71-75. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31362>
- [3] Keppler-Noreuil, K.M., Rios, J.J., Parker, V.E.R., et al. (2015) PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS): Diagnostic and Testing Eligibility Criteria, Differential Diagnosis, and Evaluation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **167**, 287-295. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36836>
- [4] Alomar, S., Khedr, R.E. and Alajlan, S. (2019) CLOVES Syndrome in a Nine-Month-Old Infant. *Cureus*, **11**, e5772. <https://doi.org/10.7759/cureus.5772>
- [5] Bertino, F., Braithwaite, K.A., Hawkins, C.M., et al. (2019) Congenital Limb Overgrowth Syndromes Associated with Vascular Anomalies. *Radiographics*, **39**, 491-515. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180136>
- [6] Sapp, J.C., Turner, J.T., van de Kamp, J.M., et al. (2007) Newly Delineated Syndrome of Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi (CLOVE Syndrome) in Seven Patients. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, **143A**, 2944-2958. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32023>
- [7] Alomari, A.I. (2009) Characterization of a Distinct Syndrome That Associates Complex Truncal Overgrowth, Vascular, and Acral Anomalies: A Descriptive Study of 18 Cases of CLOVES Syndrome. *Clinical Dysmorphology*, **18**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e328317a716>
- [8] Alomari, A.I., Chaudry, G., Rodesch, G., et al. (2011) Complex Spinal-Paraspinal Fast-Flow Lesions in CLOVES Syndrome: Analysis of Clinical and Imaging Findings in 6 Patients. *American Journal of Neuroradiology*, **32**, 1812-1817. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2349>
- [9] Keppler-Noreuil, K.M., Sapp, J.C., Lindhurst, M.J., et al. (2014) Clinical Delineation and Natural History of the PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, **164**, 1713-1733. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36552>
- [10] Lindhurst, M.J., Parker, V.E.R., Payne, F., et al. (2012) Mosaic Overgrowth with Fibroadipose Hyperplasia Is Caused by Somatic Activating Mutations in PIK3CA. *Nature Genetics*, **44**, 928-933. <https://doi.org/10.1038/ng.2332>
- [11] Mathew, L., George, R., Sudhakar, S., et al. (2020) Clinical Profile of Overgrowth Syndromes Consistent with PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Syndromes)—A Case Series. *Indian Dermatology Online Journal*, **11**, 738-746. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_520_19
- [12] Yan, W., Zhang, B., Wang, H., et al. (2021) Somatic Frameshift Mutation in PIK3CA Causes CLOVES Syndrome by Provoking PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Hereditas*, **158**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s41065-021-00184-y>
- [13] Wassef, M., Blei, F., Adams, D., et al. (2015) Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*, **136**, e203-214. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3673>
- [14] Waldman, A.R., Garzon, M.C. and Morel, K.D. (2022) Epidermal Nevi: What Is New. *Dermatologic Clinics*, **40**, 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.09.006>
- [15] Acosta, S., Torres, V., Paulos, M., et al. (2017) CLOVES Syndrome: Severe Neonatal Presentation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **11**, TR01-TR03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23801.9719>
- [16] Mahajan, V.K., Gupta, M., Chauhan, P., et al. (2019) Cloves Syndrome: A Rare Disorder of Overgrowth with Unusual Features—An Uncommon Phenotype? *Indian Dermatology Online Journal*, **10**, 447-452. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_418_18
- [17] St-Pierre, J., Mirakhur, A. and Forbes, N. (2023) Gastrointestinal Manifestations of CLOVES Syndrome. *ACG Case Reports Journal*, **10**, e01050. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001050>
- [18] 张静, 朱静, 冷洁, 等. PIK3CA 相关过度生长谱研究新进展[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(5): 512-515.
- [19] Kinross, K.M., Montgomery, K.G., Mangiafico, S.P., et al. (2015) Ubiquitous Expression of the *Pik3ca*^{H1047R} Mutation

- Promotes Hypoglycemia, Hypoinsulinemia, and Organomegaly. *The FASEB Journal*, **29**, 1426-1434. <https://doi.org/10.1096/fj.14-262782>
- [20] Vahidnezhad, H., Youssefian, L. and Uitto, J. (2016) Klippel-Trenaunay Syndrome Belongs to the *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS). *Experimental Dermatology*, **25**, 17-19. <https://doi.org/10.1111/exd.12826>
- [21] Brouillard, P., Schlögel, M.J., Homayun Sepehr, N., et al. (2021) Non-Hotspot *PIK3CA* Mutations Are More Frequent in CLOVES than in Common or Combined Lymphatic Malformations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 267. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01898-y>
- [22] Mirzaa, G., Parry, D.A., Fry, A.E., et al. (2014) *De novo CCND2* Mutations Leading to Stabilization of Cyclin D2 Cause Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome. *Nature Genetics*, **46**, 510-515. <https://doi.org/10.1038/ng.2948>
- [23] Michel, M.E., Konczyk, D.J., Yeung, K.S., et al. (2018) Causal Somatic Mutations in Urine DNA from Persons with the CLOVES Subgroup of the *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum. *Clinical Genetics*, **93**, 1075-1080. <https://doi.org/10.1111/cge.13195>
- [24] Chang, F., Liu, L., Fang, E., et al. (2017) Molecular Diagnosis of Mosaic Overgrowth Syndromes Using a Custom-Designed Next-Generation Sequencing Panel. *The Journal of Molecular Diagnostics*, **19**, 613-624. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.04.006>
- [25] Rehder, C., Bean, L.J.H., Bick, D., et al. (2021) Next-Generation Sequencing for Constitutional Variants in the Clinical Laboratory, 2021 Revision: A Technical Standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, **23**, 1399-1415. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01139-4>
- [26] Martinez-Lopez, A., Blasco-Morente, G., Perez-Lopez, I., et al. (2017) CLOVES Syndrome: Review of a *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS). *Clinical Genetics*, **91**, 14-21. <https://doi.org/10.1111/cge.12832>
- [27] Accogli, A., Geraldo, A.F., Piccolo, G., et al. (2021) Diagnostic Approach to Macrocephaly in Children. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 794069. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.794069>
- [28] Keppler-Noreuil, K.M., Sapp, J.C., Lindhurst, M.J., et al. (2019) Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *American Journal of Human Genetics*, **104**, 484-491. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.01.015>
- [29] Keppler-Noreuil, K.M., Lozier, J.N., Sapp, J.C., et al. (2017) Characterization of Thrombosis in Patients with Proteus Syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, **173**, 2359-2365. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38311>
- [30] Martinez-Lopez, A., Salvador-Rodriguez, L., Montero-Vilchez, T., et al. (2019) Vascular Malformations Syndromes: An Update. *Current Opinion in Pediatrics*, **31**, 747-753. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000812>
- [31] Pavone, P., Marino, L., Cacciaguerra, G., et al. (2023) Klippel-Trenaunay Syndrome, Segmental/Focal Overgrowth Malformations: A Review. *Children (Basel, Switzerland)*, **10**, Article 1421. <https://doi.org/10.3390/children10081421>
- [32] Gubala, A., Venkatesh, K., Akhter, M., et al. (2023) High-Output Heart Failure in a Patient with Klippel-Trénaunay Syndrome: A Case Report. *Cureus*, **15**, e38963. <https://doi.org/10.7759/cureus.38963>
- [33] Hu, W., Gong, Y., Ma, J., et al. (2023) Fibro-Adipose Vascular Anomaly: Characteristic Imaging Features on Sonography and Magnetic Resonance Imaging. *Vascular and Endovascular Surgery*, **57**, 106-113. <https://doi.org/10.1177/15385744221129973>
- [34] Hori, Y., Hirose, K., Aramaki-Hattori, N., et al. (2020) Fibro-Adipose Vascular Anomaly (FAVA): Three Case Reports with an Emphasis on the Mammalian target of Rapamycin (mTOR) Pathway. *Diagnostic Pathology*, **15**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01004-z>
- [35] Escobar, K., Pandher, K. and Jahnke, M.N. (2022) Capillary Malformations. *Dermatologic Clinics*, **40**, 425-433. <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.06.005>
- [36] Revencu, N., Boon, L.M., Mulliken, J.B., et al. (2008) Parkes Weber Syndrome, Vein of Galen Aneurysmal Malformation, and Other Fast-Flow Vascular Anomalies Are Caused by *RASA1* Mutations. *Human Mutation*, **29**, 959-965. <https://doi.org/10.1002/humu.20746>
- [37] He, B., Sun, M.-S., Liu, J.-W., et al. (2023) Major Limb Amputation in Parkes-Weber Syndrome with Refractory Ulceration: A Case Report and Literature Review. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **22**, 168-173. <https://doi.org/10.1177/1534734620986683>
- [38] Bichsel, C. and Bischoff, J. (2019) A Somatic Missense Mutation in *GNAQ* Causes Capillary Malformation. *Current Opinion in Hematology*, **26**, 179-184. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000500>
- [39] Shirley, M.D., Tang, H., Gallione, C.J., et al. (2013) Sturge-Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in *GNAQ*. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 1971-1979. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213507>
- [40] Fjær, R., Marciniak, K., Sundnes, O., et al. (2021) A Novel Somatic Mutation in *GNB2* Provides New Insights to the

- Pathogenesis of Sturge-Weber Syndrome. *Human Molecular Genetics*, **30**, 1919-1931. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab144>
- [41] Thorpe, J., Frelin, L.P., McCann, M., *et al.* (2021) Identification of a Mosaic Activating Mutation in *GNAI1* in Atypical Sturge-Weber Syndrome. *The Journal of Investigative Dermatology*, **141**, 685-688. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.978>
- [42] Gill, R.E., Tang, B., Smegal, L., *et al.* (2021) Quantitative EEG Improves Prediction of Sturge-Weber Syndrome in Infants with Port-Wine Birthmark. *Clinical Neurophysiology*, **132**, 2440-2446. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.06.030>
- [43] Yeom, S. and Comi, A.M. (2022) Updates on Sturge-Weber Syndrome. *Stroke*, **53**, 3769-3779. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038585>
- [44] Öztürk Durmaz, E., Demircioğlu, D., Yalınay Dikmen, P., *et al.* (2022) A Review on Cutaneous and Musculoskeletal Manifestations of CLOVES Syndrome. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **15**, 621-630. <https://doi.org/10.2147/CCID.S351637>
- [45] Van Damme, A., Seront, E., Dekeuleneer, V., *et al.* (2020) New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *American Journal of Clinical Dermatology*, **21**, 657-668. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00528-w>
- [46] Venot, Q., Blanc, T., Rabia, S.H., *et al.* (2018) Targeted Therapy in Patients with *PIK3CA*-Related Overgrowth Syndrome. *Nature*, **558**, 540-546. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9>
- [47] López Gutiérrez, J.C., Lizarraga, R., Delgado, C., *et al.* (2019) Alpelisib Treatment for Genital Vascular Malformation in a Patient with Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, and Spinal/Skeletal Anomalies and/or Scoliosis (CLOVES) Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, **32**, 648-650. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.07.003>
- [48] Garreta Fontelles, G., Pardo Pastor, J. and Grande Moreillo, C. (2022) Alpelisib to Treat CLOVES Syndrome, a Member of the *PIK3CA*-Related Overgrowth Syndrome Spectrum. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 3891-3895. <https://doi.org/10.1111/bcp.15270>
- [49] Forde, K., Resta, N., Ranieri, C., *et al.* (2021) Clinical Experience with the AKT1 Inhibitor Miransertib in Two Children with *PIK3CA*-Related Overgrowth Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01745-0>