

# PIK3CA 연관 과성장 증후군

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)

희귀질환자와 가족을 위한 안내 책자



질병관리청  
KDCA

SNUH  
서울대학교병원 희귀질환센터  
Seoul National University Hospital Rare Disease Center

SNUH  
희귀질환 중앙지원센터

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 주요정보

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



## ✓ 관련 질환명

- CLAPO 증후군(Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation of the face and neck, Asymmetry of face and limbs, Partial/generalized Overgrowth, CLAPO syndrome)
- CLOVES 증후군(congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and skeletal anomalies syndrome, CLOVES syndrome)
- 과성장을 동반한 광범위 모세혈관 기형(diffuse capillary malformation with overgrowth, DCMO)
- 이형성 거대뇌증(dysplastic megalencephaly, DMEG)  
섬유지방 과형성(fibroadipose hyperplasia, FAH)  
섬유지방 과성장(fibroadipose overgrowth, FAO)  
반과다형성 다발성 지방종증 증후군(hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome, HHML)
- 섬유지방 혈관 기형(fibroadipose vascular anomaly, FAVA)
- 안면부 침투성 지방종증(facial infiltrating lipomatosis, FIL)
- 편측거대뇌증 (hemimegalencephaly, HMEG)
- 클리펠-트레로우네이 증후군(Klippel-Trenaunay syndrome, KTS)
- 신경의 지방종증(lipomatosis of nerve, LON)
- 큰손발가락증(macrodactyly)
- MCAP 증후군 (megalencephaly-capillary malformation syndrome, MCAP syndrome)
- 근육 반과다형성증(muscular hemihyperplasia, muscular HH)

## ✓ 증상

- 포도주색모반, 정맥기형, 뼈와 연조직의 과성장, 거대뇌, 신경학적 이상

## ✓ 진단

- 영향을 받은 조직에서 PIK3CA 유전자의 병적 변이 확인

## ✓ 영향부위

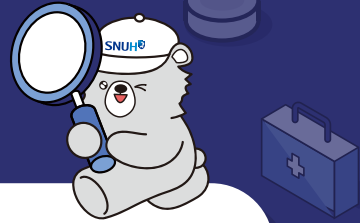
- 피부, 골격, 근육, 지방 조직, 혈관, 뇌, 신장, 손, 발

## ✓ 원인

- PIK3CA 유전자의 병적 변이

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 개요

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



## ✓ 개요

PIK3CA 연관 과성장 증후군(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS)은 PIK3CA 유전자의 병적인 변이로 인해 신체 다양한 부위에서 과성장이 발생하는 질환 그룹입니다. 대표적인 질환으로 CLOVES 증후군, MCAP 증후군, 클리펠-트레노우네이 증후군(KTS) 등이 있습니다. 이 증후군 내에 속한 질환들 간에 증상이 중복되는 경우가 흔히 있습니다. 신체의 부분적인 과성장을 특징으로 하고 이환 되는 신체 부위에 따라 세부 질병명을 구분합니다. 손가락 한 개에서부터, 사지, 뇌까지 다양한 부위에 영향을 줄 수 있고, 지방, 근육, 뼈, 신경, 혈관 등 여러 조직들이 동시에 영향을 받을 수 있습니다. 증상은 출생 시나 이른 소아기에 나타나는데, 특징적인 과성장은 소아기에 진행을 멈출 수도 있고, 성인기까지 진행할 수도 있습니다.

이 질환군에 포함되는 질환으로는 다음과 같은 질환이 있습니다.

### ① CLAPO 증후군

Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation of the face and neck, Asymmetry of face and limbs, Partial/generalized Overgrowth, CLAPO syndrome

### ② CLOVES 증후군

congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and skeletal anomalies syndrome, CLOVES syndrome

### ③ 과성장을 동반한 광범위 모세혈관 기형

diffuse capillary malformation with overgrowth, DCMO

### ④ 이형성 거대뇌증

dysplastic megalencephaly, DMEG

### ⑤ 섬유지방 과형성

fibroadipose hyperplasia, FAH

### ⑥ 섬유지방 과성장

fibroadipose overgrowth, FAO

### ⑦ 반과다형성 다발성 지방종증 증후군

hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome, HHML

### ⑧ 섬유지방 혈관 기형

fibroadipose vascular anomaly, FAVA

### ⑨ 안면부 침투성 지방종증

facial infiltrating lipomatosis, FIL

### ⑩ 편측거대뇌증

hemimegalencephaly, HMEG

### ⑪ 클리펠-트레노우네이 증후군

Klippel-Trenaunay syndrome, KTS

### ⑫ 신경의 지방종증

lipomatosis of nerve, LON

### ⑬ 큰손발가락증

macroductyly

### ⑭ MCAP 증후군

megalencephaly-capillary malformation syndrome, MCAP syndrome

### ⑮ 근육 반과다형성증

muscular hemihyperplasia, muscular HH

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 증상

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



## ✓ 증상

PIK3CA 연관 과성장 증후군의 중증도는 개인마다 매우 다르며, 한 개인이 아래 서술된 모든 증상을 가지는 것이 아닙니다. 또한 각 질환들의 증상이 증후군 내의 다른 질환에서도 보일 수 있습니다.

### CLOVES 증후군

- ① **지방의 과성장:** 출생 시 부드러운 지방종들이 등, 옆구리, 겨드랑이 등에 만져집니다. 덩어리는 특징적으로 붉은 모반으로 덮여 있습니다.
- ② **혈관 기형:** 흉부, 상하지에 늘어난 정맥이나 림프계기형이 있을 수 있습니다. 늘어난 정맥에서 혈전이나 간혹 심각한 폐색전증이 발생할 수 있습니다.
- ③ **비정상적인 사지 모양**이 흔합니다. 손, 발이 크고 사지의 크기가 비대칭적입니다.
- ④ **척추 기형:** 측만증이 있을 수 있습니다. 지방종과 혈관이 척수를 누르거나 계류척수증후군(tethered cord syndrome)을 유발 할 수 있습니다.
- ⑤ **피부에 포도주색 모반, 두드러진 정맥과 림프관, 점(mole), 살짝 융기 되어 있는 밝은 갈색의 표피모반**이 있을 수 있습니다.
- ⑥ **신장기형:** 신장의 크기가 다를 수 있고, 영상검사에서 비정상적인 모양을 할 수 있습니다. 어린 CLOVES 증후군 환자들에서 콩팥의 윌름스 종양이 보고되어, 소아기에 초음파 감시가 필요합니다.
- ⑦ **기타 증상:** 장출혈, 방광출혈이 있을 수 있고, 비대칭적인 얼굴과 머리모양을 보일 수 있습니다.

### MCAP 증후군

- ① **성장이상:** 출생 시 대부분 머리가 크고(거대뇌) 진행되는 경향이 있습니다. 출생 시 신체가 큰 경우도 있지만, 나이가 들면서 완화되거나 정상 성장을 보이거나 심지어 과소성장을 하는 등 경과가 다양합니다. 사지 비대칭도 발생할 수 있습니다.

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 증상

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



- ② **뇌의 이상:** 거대뇌증에 동반된 뇌실확장증과 수두증이 있을 수 있습니다. 소뇌의 확장과 소뇌탈출(키아리 기형)이 발생하여 수두증과 뇌간 압박을 유발할 수 있습니다. 따라서 두통, 기면, 호흡 이상, 구토 같은 증상이 발생하는지 잘 감시해야 합니다. 다소뇌회증 (polymicrogyria)이 흔하며, 뇌량이 정상의 2배 가량 두껍습니다. 뇌의 이상으로 인하여 발달 지연, 인지기능이상, 경련, 근긴장이상이 동반될 수 있습니다.
- ③ **혈관이상:** 이 질환을 가진 신생아나 소아는 확장된 모세혈관 기형 피부병변이 몸통, 사지, 얼굴 정중선에 산재되어 있습니다. 얼굴 정중선에 생기는 경우가 가장 흔하고 연어반이라고 부릅니다. 연어반은 건강한 소아에서도 보일 수 있고, MCAP 환자에서도 나이가 들면 없어질 수도 있습니다. 대리석양 피부(cutis marmorata)도 흔하게 볼 수 있고, 영아 혈관종이 있을 수 있고, 일부 소아에서 없어지지 않고, 드물게는 내부 장기에도 발생 할 수 있습니다.
- ④ **기타:** 2,3,4번째 손가락에서 합지증 혹은 다지증이 있을 수 있습니다. 돌출된 이마, 잘 늘어나는 피부, 느슨한 관절을 보일 수 있습니다. 안면 비대칭, 드물게 선천 심장 질환, 부정맥, 비뇨기계 기형이 동반될 수 있습니다.

03

## 클리펠-트레노우네이 증후군(Klippel-Trenaunay syndrome, KTS)

- ① **포도주색모반:** 피부에 과성장한 모세혈관이 분홍색부터 보라색까지 보일 수 있습니다. 한쪽 다리에 보이는 경우가 많지만, 피부 어디에나 보일 수 있습니다. 나이가 들면 색이 짙어 지거나 반대로 밝아질 수 있습니다.
- ② **정맥 기형:** 주로 다리에 확장된 정맥이 구불구불하게 보입니다(정맥류). 팔, 다리, 복부, 골반 깊은 곳에 기형정맥이 있을 수 있습니다.
- ③ **뼈와 연조직의 과성장:** 영아시기에 시작합니다. 한쪽 다리에만 국한 될 수 있지만, 팔, 드물게는 몸통이나 얼굴에도 나타날 수 있습니다. 과성장으로 인하여 사지가 커지고 길어집니다. 드물게 합지증(syndactyly)이나 다지증(polydactyly)을 동반할 수 있습니다.
- ④ **림프계 기형:** 림프계 기형으로 부종이 있을 수 있습니다.
- ⑤ **기타 증상:** 백내장, 녹내장, 선천 고관절 탈구, 레이노드 현상, 혈액 응고 이상

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 원인 및 진단

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



## ✓ 원인

PIK3CA 연관 과성장 증후군은, 태아의 수정 후 분화 및 발달과정에서 일어나는 체세포 돌연변이가 원인입니다. 따라서 전신이 아닌 신체의 일부에만 질환이 이환 되고 이환 된 조직에서는 과성장이 일어나 결과적으로 비대칭이 발생합니다. 고환 혹은 난소를 침범하지 않는 한 후손에게 질환이 전달 될 가능성이 매우 낮습니다.

PIK3CA에 병적인 변이는 PI3K효소의 과활성을 유발합니다. 영향을 받은 세포는 과도한 성장과 분열을 하고, 비정상적인 뼈, 연부조직, 혈관의 성장을 야기합니다. PIK3CA에 병적인 변이는 근처 혹은 멀리 떨어진 세포들에 성장인자와 호르몬에 영향을 주어 과성장을 유도합니다.

PIK3CA에 병적인 변이는 일부 암세포에서도 발견되는데, PIK3CA 연관 과성장 증후군 환자들에게 암의 위험이 의미 있게 증가하지는 않고, 일부 소아에서 윌름스 종양이 보고되었습니다.

## ✓ 진단

PIK3CA 연관 과성장 증후군은 과성장하는 조직에서 검체를 얻어 유전자 검사를 하여 진단합니다. 하지만 PIK3CA의 병적인 변이가 조직 검체에서 매우 적은 비율로 검출 되는 경우가 많기 때문에, 병적 변이를 확인 하는 것이 어려울 수 있습니다.

MCAP 증후군의 경우 PIK3CA 유전자의 병적 변이가 비교적 여러 조직의 많은 세포수에 존재하기 때문에 혈액이나 구강점막 등을 이용하여 검사 해볼 수도 있습니다.

다음과 같은 임상증상을 가진 환자들에서 PIK3CA 연관 과성장 증후군을 의심하여 적절한 검사를 하는 것이 중요합니다.

- 출생시 혹은 어린 소아기에 시작하는 과성장
- 지방, 근육, 신경, 골격 조직의 과성장
- 모세혈관, 정맥, 동맥 혹은 림프관의 기형
- 비대칭적 조직 과성장
- 표피모반
- 선천성 신경질환

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 치료

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



## ✓ 치료

### ① 기존 치료

침범한 부위에 따라 수술적 치료, 보존적치료, 경화요법, 레이저치료, 혈관색전술 등을 시행합니다.

침범 부위	치료	고려 사항
부분 과성장	제거 수술이 필요할 수 있습니다.	기능 제한이나 통증이 중증도에서 중증인 경우
다리 길이 차이	정형외과 전문의의 표준 치료	길이가 2 cm 초과하여 차이가 날 경우 깔창이 필요할 수 있음.
거대뇌증/뇌실비대 (Megalencephaly/ Ventriculomegaly)	신경외과 전문의의 표준치료; 뇌실 복강단락술 또는 제3뇌실 절개술 등	폐쇄성 수두증 징후 및 증상이 있거나 두개 내압이 상승한 경우
소뇌 편도 이소성 또는 키아리 기형 (Cerebellar tonsillar ectopia or Chiari malformations)	신경외과 전문의의 표준치료; 수술이 필요할 수 있음	소뇌 이소성 또는 척수 공동 증의 증상이 있을 경우
발 기형/ 발가락이 벌어진 경우	정형외과 전문의의 치료	신발을 신거나 기능 개선이 필요한 경우 필요에 따라 수술
척추 측만증	정형외과 전문의의 표준 치료	
혈관 기형	혈관 기형의 유형에 따라 경화요법, 레이저 요법 또는 경구약물 (Sirolimus) 등을 시도	모세혈관 기형은 치료가 거의 필요하지 않으며 시간이 지나면서 사라질 수 있음.
림프계 기형	혈관 외과 전문의의 치료	신중한 수술적 제거 또는 경구용 약물 치료가 포함될 수 있음
지방종	다학제 진료를 통해 침윤성 종괴를 수술적으로 제거	척추 주위 및 척추 내 지방종은 척수, 척수낭, 신경근을 압박할 위험이 있음.

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 치료

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



## ② 최신 약물 치료

VIJOICE® (alpelisib)은 경구약으로 전신적인 치료가 필요하며 중증도가 심한 PIK3CA 관련 과성장 증후군 (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS) 환자 중 2세 이상의 소아청소년 및 성인을 대상으로 2022년 미국에서 승인되었습니다. 즉, 심한 PROS이면서 유전자 검사로 PIK3CA 변이가 확인되고, 의료진이 판단하기에 VIJOICE®의 투약이 환자에게 도움이 된다고 판단될 때 투약할 수 있습니다. VIJOICE®는 과성장, 혈관 병변 및 다른 기능적인 합병증에 효과가 있음이 확인되었지만, 아직까지 신경계 증상에 대한 효과는 확인되지 않았습니다.

### 용량

**2세 이상 18세 미만 소아청소년의 경우:** 하루 한번 식사와 함께 50 mg 복용. 6세 이상 18세 미만의 경우 투약 시작 후 24주 뒤에 125 mg까지 투약할 수 있습니다.

**성인의 경우:** 하루 한번 식사와 함께 250 mg 복용합니다.

### VIJOICE®의 가능한 부작용

가장 흔한 부작용은 설사, 구내염, 고혈당으로 10% 이상의 환자에서 확인되었습니다.

#### • 심한 과민반응 (hypersensitivity)

VIJOICE® 투약을 영구 중단해야 합니다. 적절한 치료를 즉시 시작해야 합니다.



#### • 심한 피부 부작용 (severe cutaneous adverse reaction)

스티븐-존슨 증후군, 다형홍반, 독성 표피 괴사 용해, DRESS 증후군 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 등을 일으킬 수 있습니다. 심한 피부 부작용 증상이 의심된다면 VIJOICE® 투약을 중단하고, 심한 피부 부작용 증상으로 확진 되면 VIJOICE® 투약을 영구 중단해야 합니다.





# PIK3CA 연관 과성장 증후군 치료

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)



## • 고혈당

심한 고혈당 발생이 가능하여 일부에서는 고삼투성 고혈당 증후군, 케톤산혈증 등을 일으킬 수 있습니다. 1형 당뇨병이나 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자에서의 VIJOICE®의 안전성은 확인되지 않았습니다. 약물 투약 전에 공복 혈당을, HbA1c 등을 확인해야 합니다.



## • 폐렴

심한 폐렴이나 간질성 폐질환을 일으킬 수 있습니다.



## • 설사

심한 설사, 탈수, 급성 신손상을 일으킬 수 있습니다.



## • 배아-태아 독성

태아에게 해가 될 수 있어 약을 사용하는 동안 피임을 해야 합니다.



### ③ 연구중인 다른 임상시험 약제

mTOR 억제제인 sirolimus가 복합 림프계 이상, 혈관 기형 및 과성장을 보이는 환자에서 허가 초과 요법으로 사용되고 있습니다.

AKT1 억제제인 miransertib은 1/2상 임상시험이 진행되고 있습니다.

## 출처

1. Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. 2013 Aug 15 [Updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
2. Vioice [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp. Available from: <https://www.hcp.novartis.com/products/vioice/pik3ca-related-overgrowth-spectrum/efficacy/>
3. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/klippel-trenaunay/symptoms-causes/syc-20374152>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558989/>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
6. <https://rarediseases.org/rare-diseases/pik3ca-related-overgrowth-spectrum/>
7. <https://rarediseases.org/rare-diseases/cloves-syndrome/>
8. <https://rarediseases.org/rare-diseases/megalencephaly-capillary-malformation/>
9. <https://rarediseases.org/rare-diseases/klippel-trenaunay-syndrome/>



# **PIK3CA** 연관 과성장 증후군

(PIK3CA-related overgrowth spectrum)

**희귀질환자와 가족을 위한 안내 책자**

# PIK3CA 연관 과성장 증후군 안내책자

**서울대학교병원 희귀질환센터**  
 주소 : 03080 서울특별시 종로구 대학로 101  
 홈페이지 : <https://rareisease.snuh.org/>

## 개발/감수자 명단

- 개발/감수** 서울대학교병원 소아청소년과 교수 고정민
- 발행일** 2023년 12월



Support / Design & Development / Print

