

Hiperplasia muscular aberrante de la mano y síndromes de sobrecrecimiento relacionados con el PIK3CA. Serie de casos

C. Delgado-Miguel, A. Muñoz-Serrano, M. Miguel-Ferrero, P. Triana, L. Rodríguez-Laguna, V. Martínez-González, J.C. López-Gutiérrez

Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

RESUMEN

Introducción. La hiperplasia muscular congénita de la mano es una entidad rara, caracterizada por la presencia de músculos aberrantes o accesorios en la eminencia hipotenar, que siempre se ha descrito en la literatura médica como una anomalía esporádica. El objetivo de este artículo es informar de una serie de casos con fenotipo de hiperplasia muscular aberrante asociada a mutaciones del PIK3CA.

Material y métodos. Serie retrospectiva de casos atendidos en nuestro centro entre 2008 y 2020, con un fenotipo único en el contexto de las mutaciones del PIK3CA.

Resultados. Se incluyeron un total de 6 pacientes (4 masculinos y 2 femeninos) con ensanchamiento de la eminencia hipotenar de la mano y arrugamiento peculiar de la piel suprayacente, asociado a desviación ulnar de las articulaciones metacarpofalángicas. En todos los casos se observaron grados variables de sobrecrecimiento congénito del miembro ipsilateral. Se realizó biopsia cutánea por punch (5 mm de diámetro y 3-5 mm de profundidad) en 4 pacientes con hiperplasia muscular y presencia de fibras musculares estriadas en dermis e hipodermis. Los estudios genéticos revelaron mutación del PIK3CA en 3 de los 4 pacientes, cuyo tejido afectado fue enviado a analizar, con mosaïcismo de entre el 3 y el 8% (His1047Arg, Glu542Lys y Cys420Arg respectivamente).

Conclusión. La hiperplasia muscular aberrante de la mano es una entidad reconocida pero escasamente descrita en asociación con síndromes relacionados con el PIK3CA en la población pediátrica. A día de hoy sigue desconociéndose el papel del PIK3CA en el sobrecrecimiento muscular.

PALABRAS CLAVE: Tejido aberrante; Deformidad congénita de la mano; Humano; Hiperplasia; Proteína PIK3CA.

ABERRANT MUSCULAR HYPERPLASIA OF THE HAND AND PIK3CA RELATED OVERGROWTH SPECTRUM DISORDERS. A CASE SERIES STUDY

ABSTRACT

Introduction. Congenital muscular hyperplasia of the hand is a rarely described entity, characterized by the presence of aberrant or accessory muscles in the hypothenar eminence, which has been always reported as sporadic anomaly in the medical literature. The aim of this paper is to report a series of cases with a phenotype of aberrant muscle hyperplasia associated with PIK3CA mutations.

Material and Methods. We describe a retrospective series of cases followed at our institution between 2008 and 2020, with a unique phenotype in the context of PIK3CA mutations.

Results. A total of 6 patients were included (4 males and 2 females), who presented with an enlargement of the hypothenar eminence of the hand and peculiar wrinkling of the overlying skin, associated with ulnar deviation of the metacarpo-phalangeal joints. In all cases, variable degrees of congenital overgrowth of the ipsilateral limb were observed. Skin punch biopsy (5 mm diameter and 3-5 mm depth) was performed on 4 patients, where striated muscle hyperplasia and the presence of striated muscular fibers in the dermis and hypodermis were observed in all of them. Genetic studies revealed PIK3CA mutation in 3 of the 4 patients whose affected tissue was analyzed, in a mosaic state ranging from 3 to 8% (His1047Arg, Glu542Lys, and Cys420Arg, 1 case each).

Conclusion. Aberrant muscular hyperplasia of the hand is a well-recognized entity scarcely described in association with PIK3CA spectrum disorder in the pediatric population. The role of PIK3CA in muscle overgrowth is not yet well understood.

KEY WORDS: Aberrant tissue; Congenital hand deformity; Human; Hyperplasia; PIK3CA Protein.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia muscular congénita de la mano es una entidad rara, caracterizada por la presencia de músculos aberrantes o accesorios en la eminencia hipotenar, que siempre se ha descrito en la literatura médica como una anomalía

Correspondencia: Dr. Carlos Delgado-Miguel

E-mail: carlosdelgado84@hotmail.com

Recibido: Marzo 2021

Aceptado: Agosto 2021

esporádica. Desafortunadamente, la nomenclatura no es uniforme, y la patología ha recibido distintas denominaciones, como “desarrollo muscular ectópico”, “hipertrofia muscular monomiélica”, “hiperplasia muscular” o “sobrecrecimiento muscular aislado”, entre otras⁽¹⁻³⁾.

La hipertrofia muscular unilateral congénita del miembro superior fue descrita por primera vez por Mizuoka y cols. en 1962 como duplicación de los músculos tenar e hipotenar en la descendencia de un matrimonio con consanguinidad⁽⁴⁾. En algunos casos, ha sido diagnosticada de forma errónea como mano en ráfaga, una conocida anomalía congénita de la mano reportada por primera vez por Lanz en 1994. Posteriormente se describió como hiperplasia muscular unilateral congénita de la mano combinada con desviación ulnar digital, con una musculatura anómala o hiperplásica en las falanges de los dedos que contribuye a la desviación ulnar asociada de la mano⁽⁵⁾.

Existe un gran número de estudios relacionados con el sistema muscular del miembro superior, por lo que resulta prácticamente imposible elaborar una lista exhaustiva de los músculos observados en esta región del organismo y descritos desde 1865⁽⁶⁾. Las primeras descripciones consideraban esta entidad como esporádica, sin nevus del tejido conectivo, nevus epidérmicos, tejido adiposo desregulado, malformaciones vasculares ni asociación con fenotipo facial, pero con asociación posterior a síndrome de Proteus⁽⁷⁾. Recientemente, Castiglioni y cols. analizaron la enfermedad en el contexto del espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionados con el PIK3CA (PROS)⁽⁸⁾, término acuñado en 2013 por el Instituto Nacional de la Salud de Bethesda, en Maryland (EE.UU.), para designar todos los fenotipos derivados de la mutación del PIK3CA, como el MCAP (síndrome de megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria), el CLOVES (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevus epidérmicos y anomalías esqueléticas y espinales), el FAO (hiperplasia o sobrecrecimiento fibroadiposo) o el DMEG (megalencefalia displásica)⁽⁹⁾. Estos síndromes suelen estar provocados por variantes heterocigóticas y patogénicas con mosaicismo somático en la codificación por parte del PIK3CA de la subunidad catalítica (p110 α) de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), una quinasa lipídica de la ruta PI3K-AKT-mTOR. La PI3K desempeña una importante función en la división, el crecimiento, la migración y la supervivencia celulares. Así pues, cuando la subunidad p110 α se encuentra alterada, la actividad anormal del PI3K hace que las células se dividan de forma incontrolada; de ahí que en fetos y pacientes con mutaciones en mosaico del PIK3CA se observe con frecuencia sobrecrecimiento segmentario de distintos tejidos, así como malformaciones venosas y linfáticas⁽¹⁰⁾.

Son pocos los estudios que definen a este trastorno como “síndrome muscular aberrante” o “hipertrofia muscular monomiélica congénita”^(7,11-13). En este trabajo presentamos seis casos pertenecientes a esta entidad, a la que denominamos “hiperplasia muscular aberrante de la mano”, así como su asociación con el espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionados con el PIK3CA (PROS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Serie retrospectiva de casos atendidos en nuestro centro entre 2008 y 2020, con un fenotipo caracterizado por hiperplasia muscular aberrante de la mano en el contexto de las mutaciones del PIK3CA.

Se analizó el registro clínico de pacientes diagnosticados de “anomalías congénitas de la mano”, incluyéndose únicamente aquellos que presentaban estas tres características en el examen físico: ensanchamiento de la eminencia hipotenar de la mano, arrugamiento de la piel suprayacente y desviación ulnar de las articulaciones metacarpofalángicas. Los pacientes incluidos fueron llamados a consulta para explicarles el objetivo del estudio y obtener fotografías en aquellos casos en los que no se dispusiera de ellas, tras haber obtenido el consentimiento previo y por escrito de sus padres o tutores legales.

Los datos se analizaron en base al registro clínico y a la visualización de las imágenes tomadas en la consulta, con objeto de describir y caracterizar las lesiones observadas. Se recogieron variables demográficas (edad y sexo), antecedentes personales (enfermedades y cirugías previas, patologías concomitantes y tratamiento), datos clínicos de la mano afectada y su asociación con otras malformaciones relacionadas. También se recogieron datos histológicos y genéticos en los pacientes cuyo tejido afectado ya se había analizado previamente, sin realizar biopsia prospectiva o nuevos estudios genéticos. Todos los pacientes y padres prestaron su consentimiento para la toma de fotografías de las zonas afectadas con fines de investigación, quedando protegida su identidad. Asimismo, todos los pacientes recibieron un consentimiento informado en el que se solicitaba autorización para emplear, en el contexto de este estudio, los resultados de los estudios genéticos, y que fue firmado por los padres o tutores legales. El protocolo de estudio, elaborado con arreglo a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1975, fue aprobado por el consejo de dirección del centro y el comité de ética.

RESULTADOS

Se incluyeron 6 pacientes (4 masculinos; 2 femeninos) con hiperplasia muscular aberrante de la eminencia hipotenar asociada, arrugamiento de la piel suprayacente y desviación ulnar de las articulaciones metacarpofalángicas. En cinco pacientes, la mano afectada era la izquierda, mientras que solamente en uno había afectación bilateral. Todos los pacientes presentaban sobrecrecimiento de la extremidad superior ipsilateral, y en el paciente con afectación bilateral de la mano, se observaba hipertrofia bilateral de los miembros superiores. La función del hombro y el brazo era adecuada en cuatro pacientes. Un paciente tenía dificultades a la hora de elevar el brazo por encima del hombro, y otro presentaba extensión limitada del codo, a pesar de lo cual la actividad diaria de ambos no se veía afectada. El arrugamiento peculiar de la piel suprayacente y la desviación ulnar de los dedos en las articulaciones

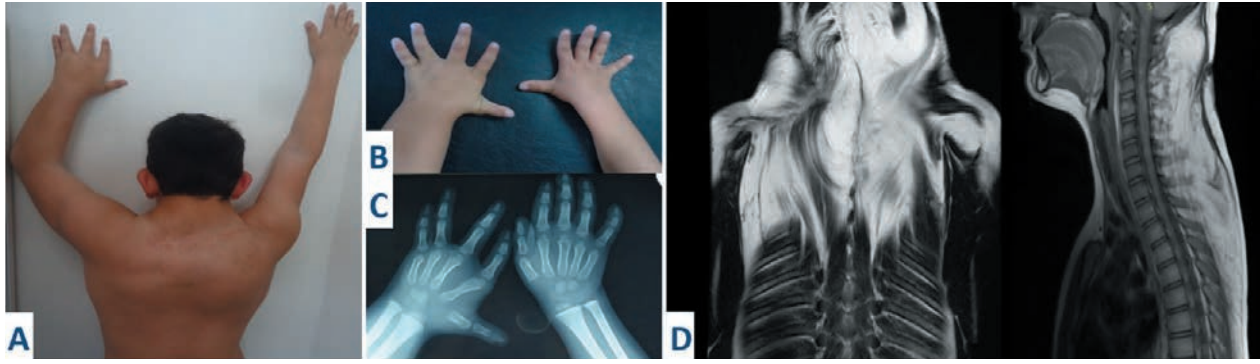


Figura 1. Niño de 10 años con hiperplasia muscular aberrante de la mano izquierda, hemihipertrofia del miembro superior ipsilateral y lipoma cervico-torácico asociado. También presentaba alteración funcional del codo izquierdo, con limitación a la hora de extender y flexionar el mismo, sin afectación del hombro ipsilateral (A). La mano era hipertrófica, y las articulaciones MF de los dedos presentaban desviación ulnar. El pulgar se encontraba extendido y aducido (B). La radiografía mostró una mano izquierda hipertrófica, con ensanchamiento llamativo de los espacios intermetacarpianos (C). La resonancia reveló una extensión significativa del lipoma cervico-torácico, lo cual hizo necesario tratamiento quirúrgico en dos ocasiones (D).

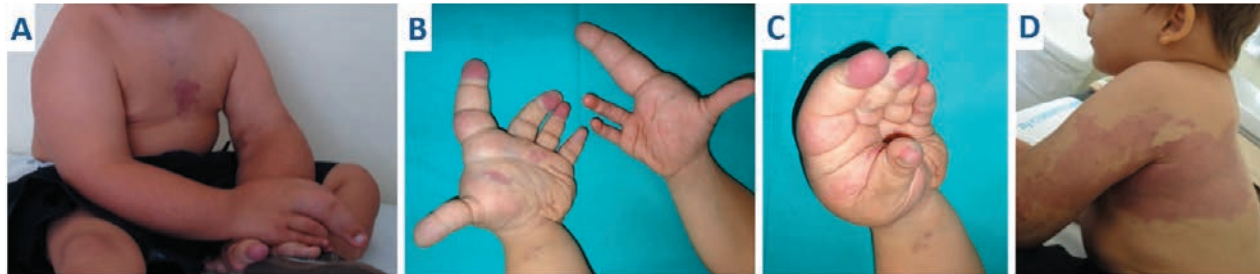


Figura 2. Niño de 6 años con hiperplasia muscular aberrante de la mano izquierda y hemihipertrofia ipsilateral del miembro superior en el contexto de un síndrome CLOVES (A). Presentaba desviación ulnar llamativa de las articulaciones MF de la mano izquierda, que se encontraba hipertrófica y con la palma agrandada (B). El lado ulnar era más ancho que el radial. En este paciente, la mano derecha presentaba hiperplasia en la región radial, con sobrecrecimiento sintomático en el segundo y tercer dedos que requirió amputación de este último y acortamiento del metacarpo del otro. Sin embargo, este caso no puede clasificarse como AMH porque, al contrario que en la mano izquierda, la región hipotenar no estaba afectada, cosa que ha de suceder en todos los casos con AMH. También presentaba malformaciones capilares asociadas en la región pectoral y axilar, así como en las yemas de los dedos de ambas manos (C y D).

metacarpofalángicas se encontraban presentes en el 100% de los pacientes, mientras que solo se observaron contracturas de flexión de las articulaciones metacarpofalángicas en dos. Un paciente presentaba deformidades de la mano y limitaciones funcionales que necesitaron tratamiento quirúrgico. En este caso, los músculos accesorios se encontraron durante la cirugía, siendo resecaados. Un paciente presentaba lipoma cervico-torácico gigante, y dos tenían una extensa malformación venoso-linfática combinada. Los otros tres pacientes sufrían síndrome CLOVES. Las figuras 1 a 6 recogen las características clínicas y radiológicas observadas en estos pacientes.

En cuatro pacientes se practicó biopsia de la zona de la mano afectada, mostrando en todos los casos una hiperplasia muscular estriada peculiar. También se observaron fibras musculares estriadas en dermis e hipodermis, que revelaron la presencia de músculo ectópico aberrante. Respecto a los estudios genéticos llevados a cabo hasta la fecha, en tres de los cuatro casos en los que se analizó el tejido afectado, se

encontró una variante patogénica somática del PIK3CA, con un mosaicismo de entre el 3 y el 8% (His1047Arg, Glu542Lys, y Cys420Arg respectivamente). No se detectó dependencia hereditaria ni asociación con otras malformaciones. Las características clínicas y genéticas de todos los pacientes se recogen en la tabla I.

COMENTARIOS

La alteración congénita de la mano descrita en este artículo se caracteriza por una hiperplasia muscular unilateral, músculos aberrantes o accesorios, y desviación ulnar de las articulaciones metacarpofalángicas. Hasta ahora, la hiperplasia muscular aberrante de la mano se ha reportado como patología aislada sin malformación asociada y fuera de los síndromes reconocidos. Esta es, que sepamos, la primera serie de casos que informa sobre esta enfermedad en el contexto del espectro



Figura 3. Niño de 2 años con hiperplasia muscular aberrante de la mano izquierda asociada a extensa malformación capilar-venoso-linfática combinada bilateral del tronco y los miembros superiores, que se muestra a los dos (A) y a los doce (B) años. La mano izquierda presentaba desviación ulnar de las articulaciones MF de otros dedos, sin aducción ni deformidad a la hora de extender el pulgar. Mano no afectada del hermano en la parte superior (C).

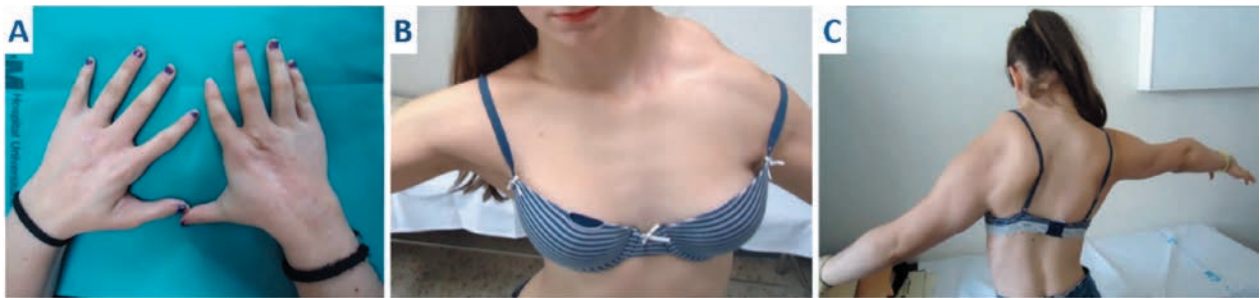


Figura 4. Niña de 14 años con hiperplasia muscular aberrante de la mano con afectación bilateral y desviación ulnar de las articulaciones MF (A). Presentaba malformación capilar-venoso-linfática combinada cervico-braquial izquierda asociada que generaba sintomatología, por lo que tuvo que ser intervenida quirúrgicamente (B). Asocia limitación funcional en la aducción del miembro superior izquierdo, sin afectar a la extensión o flexión del codo (C).



Figura 5. Niño de 8 años con afectación de la mano izquierda con hiperplasia muscular aberrante y hemihipertrofia del miembro inferior derecho asociada a los tres años de edad (A). El pulgar se encontraba hiperaducido y las articulaciones MF de los dedos, flexionadas y con desviación ulnar (B).

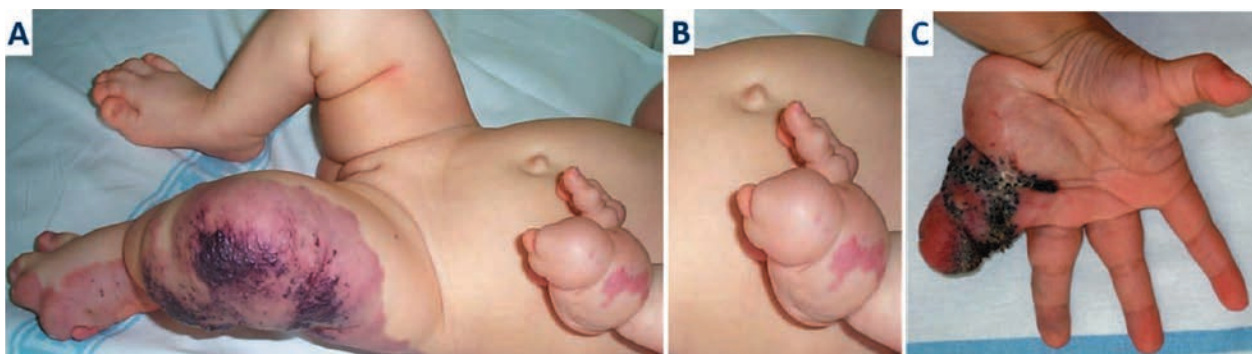


Figura 6. Niña de 7 años con hiperplasia muscular aberrante de la mano izquierda en el contexto de síndrome CLOVES desde el nacimiento, con extensa malformación capilar-venoso-linfática combinada que afecta a todo el miembro inferior izquierdo (A). El quinto dedo de la mano izquierda asocia malformación capilar que se extiende desde la base hasta la falange distal (B). Aspecto de la mano a los 7 años de edad en la parte superior (C).

Tabla I. Hallazgos clínicos y genéticos.

	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>	<i>Paciente 3</i>	<i>Paciente 4</i>	<i>Paciente 5</i>	<i>Paciente 6</i>
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Edad (años)	10	6	12	14	8	7
Lado afectado	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo	Izquierdo
Desviación ulnar	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Flexión de la articulación MF	No	No	No	No	Sí	Sí
Pulgar hiperaducido hiperextendido	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Alteración funcional	No	Sí	No	Sí	No	No
Otras alteraciones de los miembros	No	Hiperplasia ulnar de la mano derecha	No	No	Hemihipertrofia del miembro inferior derecho	Malformación capilar en el quinto dedo de la mano izquierda
Hemihipertrofia ipsilateral del miembro superior	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hallazgos asociados	Lipoma cervico-torácico	Síndrome CLOVES	Malformación capilar-venoso-linfática combinada del tronco y los miembros superiores	Malformación capilar-venoso-linfática combinada cervico-braquial	Síndrome CLOVES	Síndrome CLOVES
Necesidad de tratamiento quirúrgico	Sí	Sí	No	Sí	No	No
Mutación del PIK3CA	p.His1047Arg (8% en tejido)	No buscada	No encontrada	No buscada	p.Cys378Arg (10% en tejido)	p.Glu542Lys (3% en tejido)

de síndromes de sobrecrecimiento relacionados con trastornos del PIK3CA (PROS).

Desde que Mizuoka describiera por primera vez en 1962 la hipertrofia muscular congénita unilateral del miembro superior sin otras malformaciones asociadas, se han publicado multitud de casos de pacientes con un amplio espectro de manifestaciones de esta enfermedad, pero nunca asociada a tejidos anómalos lipomatosos o fibroadiposos, malformaciones vasculares u otros síndromes establecidos^(4,7,8). Aunque el síndrome de Proteus y la macrodactilia son causas cono-

cidas de hiperplasia del miembro superior, ninguno de los casos reportados encajaba con estas anomalías. El síndrome de Proteus provoca un crecimiento anómalo de la piel, los huesos, los músculos, el tejido adiposo y los vasos sanguíneos y linfáticos. Además, algunas partes del cuerpo pueden desarrollarse más que otras, causando un crecimiento exagerado en un miembro o falta de desarrollo en otros. En nuestra serie de casos, el crecimiento anómalo se limita a la eminencia hipotenar de la mano, con hiperplasia muscular a dicho nivel, asociada a desviación ulnar de las articulaciones metacar-

pofalángicas. Por su parte, la macrodactilia es un trastorno complejo de origen congénito, caracterizado por hipertrofia de falanges, tendones, nervios, vasos, tejidos blandos, uñas y piel, que puede afectar tanto a los pies como a las manos. Las muestras de tejido analizadas en nuestros pacientes revelan la existencia de hiperplasia muscular sin otras alteraciones en el resto de los tejidos, al contrario de lo que sucede en la macrodactilia⁽¹⁴⁾. En nuestro estudio, se observó lipomatosis en un paciente, malformación capilar-venoso-linfática combinada en dos, y distintas formas de síndrome CLOVES en tres. Sin embargo, teniendo en cuenta que solo la mitad de los pacientes (3 de 6) de nuestra serie presentaba síndrome CLOVES, no podemos sugerir modificar el acrónimo CLOVES por CLOVEMS incluyendo “anomalías musculares de la mano” en el espectro.

En términos de afectación histológica, son pocas las publicaciones que profundizan en la histología muscular en el contexto de esta patología. En nuestra serie de casos, se practicó biopsia de la zona afectada en cuatro pacientes con hiperplasia muscular estriada, asociada a presencia de fibras musculares ectópicas estriadas en epidermis e hipodermis, un hallazgo histológico de tejido muscular ectópico que no se había reportado previamente en la literatura. Sin embargo, no hemos encontrado en nuestros pacientes los hallazgos descritos por otros autores, que además del aumento de la variabilidad de las fibras asociado a las fibras hipertróficas, también han observado un incremento de la fibrosis perimisial y endomisial, predominio de fibras de tipo 1 y desorganización de la red intermiofibrilar, con múltiples zonas polimórficas similares al núcleo^(8,13,15).

En cuanto a las opciones terapéuticas, no existe un consenso claro sobre la técnica quirúrgica de elección en esta patología, aunque para la mayoría de autores, la presencia de síntomas o limitaciones funcionales es el principal indicador de tratamiento quirúrgico⁽⁵⁾. También se ha descrito la reducción de la eminencia tenar hiperplásica por motivos estéticos. Y asimismo, pueden realizarse transferencias intrínsecas cruzadas para los dedos índice y corazón, con objeto de equilibrar las fuerzas de los músculos. Tres de nuestros pacientes requirieron cirugía, dos de ellos por anomalías asociadas (lipoma cervico-torácico y malformación capilar-venoso-linfática combinada cervico-braquial). El tercer paciente presentaba hiperplasia ulnar, con sobrecrecimiento sintomático en el segundo y tercer dedos, que obligó a la amputación de este último y al acortamiento del metacarpo del otro. El resto de los pacientes presentaban afectación asintomática de la mano, por lo que no requirieron tratamiento quirúrgico.

La asociación con mutación activadora del PIK3CA fue publicada por primera vez en 2014 por Castiglioni y cols. en una niña con ensanchamiento muscular congénito no progresivo de todo el miembro superior, sin malformaciones adicionales⁽⁸⁾. La mutación del PIK3CA quedó confirmada en el 75% de los pacientes en los que se analizó el tejido afectado. Posteriormente, Frisk y cols. reportaron los datos clínicos y hallazgos moleculares de dos pacientes con sobrecrecimiento

muscular congénito de las extremidades superiores y anatomía aberrante en los que se encontraron numerosos músculos ectópicos durante la cirugía de reducción. Se secuenció el ADN y se llevó a cabo una PCR digital en dichos músculos, identificándose dos mutaciones del PIK3CA (His1047Arg y Glu542Lys)⁽¹⁶⁾. Sin embargo, no se ha podido demostrar correlación entre la gravedad del fenotipo y la proporción de mutación hallada en cada paciente. Recientemente, se ha propuesto la inhibición específica de las rutas del PIK3CA como opción terapéutica para estos pacientes. El alpelisib es un inhibidor específico de la fracción alfa que ha mostrado un perfil seguro en los ensayos clínicos en casos de cáncer de mama, convirtiéndose en una opción terapéutica viable que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes con PROS⁽¹⁷⁾. Sin embargo, aún está por dilucidar la patogénesis subyacente de la expresividad y el curso clínico (ambos variables) de las mismas mutaciones somáticas del PIK3CA involucradas en estas enfermedades.

El presente estudio cuenta con diversas limitaciones, especialmente las derivadas de tratarse de un estudio unicéntrico, y también las de su diseño retrospectivo. Es posible que hagan falta estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes.

En conclusión, la hiperplasia muscular aberrante de la mano es una entidad conocida pero cuya relación con el espectro de síndromes relacionados con el PIK3CA apenas ha sido descrita en la población pediátrica. Se hacen necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes que permitan caracterizar esta entidad. Los estudios genéticos ayudarán a distinguirla de otras malformaciones congénitas de la mano.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Smet L, Fryns JP. Proteus syndrome and unilateral congenital windblown hand deformity. *Am J Med Genet.* 1994; 49: 136.
2. Stark HH, Otter TA, Boyes JH, Rickard TA. Atavistic contrahentes digitorum and associated muscle abnormalities of the hand: a cause of symptoms. Report of three cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61: 286-9.
3. Yakumar H, Watanabe K, Koike M, Makino K. Macrocheiria due to aberrant muscle and muscular hypertrophy. *Seikeigeka.* 1980, 31: 1646-8.
4. Mizuoka J, Horio S, Ohmiya K. Duplication of thenar and hypothenar muscles in a incestuous offspring: a case report. *Seikeigeka.* 1962; 13: 963-5.
5. Lanz U, Hahn P, Varela C. Congenital unilateral muscle hyperplasia of the hand with ulnar deviation of the fingers. *J Hand Surg Br.* 1994; 19: 683-8.
6. Wood J. Varieties in human myology. *Proceedings of the Royal Society of London.* 1863; 13: 299-303.
7. Ogino T, Satake H, Takahara M, Kikuchi N, Watanabe T, Iba K, et al. Aberrant muscle syndrome: hypertrophy of the hand and arm due to aberrant muscles with or without hypertrophy of the muscles. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010; 50: 133-8.
8. Castiglioni C, Bertini E, Orellana P, Villarreal C, Las Heras F, Hinzpeter D, et al. Activating PIK3CA somatic mutation in congenital

- unilateral isolated muscle overgrowth of the upper extremity. *Am J Med Genet A*. 2014; 164: 2365-9.
9. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, 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*. 2015, 167: 287-95.
 10. De Graer C, Marangoni M, Romnée S, Delaunoy M, Zaytouni S, D'Haene N, et al. Novel features of PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum: Lesson from an aborted fetus presenting a de novo constitutional PIK3CA mutation. *Eur J Med Genet*. 2020; 63: 103775.
 11. Tanabe K, Tada K, Doi T. Unilateral hypertrophy of the upper extremity due to aberrant muscles. *J Hand Surg Br*. 1997; 22: 253-7.
 12. Takka S, Doi K, Hattori Y, Kitajima I, Sano K. Proposal of new category for congenital unilateral upper limb muscular hypertrophy. *Ann Plast Surg*. 2005; 54: 97-102.
 13. Gilhuis HJ, Zophel OT, Lammens M, Zwarts MJ. Congenital monomelic muscular hypertrophy of the upper extremity. *Neuromuscul Disord*. 2009; 19: 714-7.
 14. Ezaki M, Beckwith T, Oishi SN. Macrodactyly: decision-making and surgery timing. *J Hand Surg Eur Vol*. 2019; 44: 32-42.
 15. Grobet L, Poncelet D, Royo LJ, Brouwers B, Pirottin D, Michaux C, et al. Molecular definition of an allelic series of mutations disrupting the myostatin function and causing double-muscling in cattle. *Mamm Genome*. 1998; 9: 210-3.
 16. Frisk S, Taylan F, Blaszczyk I, Nennesmo I, Annerén G, Herm B, et al. Early activating somatic PIK3CA mutations promote ectopic muscle development and upper limb overgrowth. *Clin Genet*. 2019; 96: 118-25.
 17. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018; 558: 540-6.