

KLIPPEL-TRENAUNAY SINDROMAS: EPIDEMIOLOGIJA, PATOGENEZĖ, KLINIKINIAI POŽYMIAI IR DIAGNOSTIKA

Greta Los

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Klippel-Trenaunay sindromas, veninės malformacijos, PIK3CA, genomo sekvencija.

Santrauka

Klippel-Trenaunay sindromas yra įgimtas sutrikimas, kuriam būdingi 3 pagrindiniai simptomai: kapiliarinės malformacijos, veninės malformacijos ir galūnių malformacijos, su limfinėmis malformacijomis arba be jų. Šis sindromas pasireiškia maždaug 1 iš 30 000–100 000 naujagimių. Pagrindinės Klippel-Trenaunay sindromo išraiškos yra kraujagyslinės kilmės odos dėmės, venų varikozė ir malformacijos bei minkštųjų audinių ir kaulų hipertrofija. Šio sindromo diagnozė dažniausiai grindžiama klinikiniais požymiais ir radiologinio tyrimo rezultatais. Biopsija rutiniam histopatologiniam patvirtinimui nebūtina, tačiau ji gali būti naudinga genomo tyrimams.

Išvadas

Klippel-Trenaunay sindromas yra įgimtas sutrikimas, kuriam būdingi 3 pagrindiniai simptomai: kapiliarinės malformacijos, veninės malformacijos ir galūnių malformacijos, su limfinėmis malformacijomis arba be jų [1]. Anksčiau keli skirtingi sindromai buvo grupuojami kartu su Klippel-Trenaunay sindromu, pavyzdžiui Parkes Weber sindromas bei difuzinės kapiliarinės malformacijos su peraugimais (angl. DCMO), tačiau fenotipo ir genotipo studijos padėjo suformuoti aiškesnius šių sindromų apibūdinimus ir juos atskirti.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti bei aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie Takotsubo kardiomiopatijos epidemiologiją, patogenezę bei simptomus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma „PubMed“, „Google Scholar“, „UpToDate“ bei „Cochrane“ duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Naudoti raktažodžiai: Klippel-Trenaunay sindromas, veninės malformacijos, PIK3CA, genomo sekvencija.

Tyrimo rezultatai

Klippel-Trenaunay sindromas yra retas įgimtas sutrikimas, kuris pasireiškia maždaug 1 iš 30 000–100 000 naujagimių [2]. Ši liga vienodai dažnai pasireiškia tiek vyriškosios, tiek moteriškosios lyties naujagimiams. Nėra įrodymų, kad kuri nors rasė turėtų polinkį šiam sindromui. Dauguma atvejų yra sporadiniai – jie nepaveldimi ir kyla iš naujų mutacijų.

Anksčiau manyta, kad Klippel-Trenaunay sindromą sukelia įvairūs genetiniai defektai, pavyzdžiui padidėjusi angiogenetinio faktoriaus VG5Q ekspresija ir *de novo* žiedinė 18 chromosoma, tačiau dabar žinoma, kad dauguma šiuo sindromu sergančių pacientų yra PIK3CA geno postzigotinio somatinio varianto nešiotojai [3]. Tam tikri PIK3CA geno variantai aktyvuoja baltymų kinazę B, kuri aktyvuoja mTORC2 kaskadą. Ši sutrikusi aktyvacija sukelia perteklinį ląstelių augimą, sutrikdo kraujagyslių remodeliaciją bei angiogenezę embriono vystymosi laikotarpiu.

Pagrindinės Klippel-Trenaunay sindromo išraiškos yra kraujagyslinės kilmės odos dėmės, venų varikozė ir malformacijos bei minkštųjų audinių ir kaulų hipertrofija [4]. Šio sindromo sunkumo laipsnis priklauso nuo to, kiek laiko truko vystymasis *in utero* su mutacija, kurios audinių struktūros yra paveiktos, bei nuo specifinių geno mutacijos variantų.

Kraujagyslinės kilmės odos dėmės dažnai pastebimos gimimo metu. Jos dažniausiai lokalizuojasi apatinėse galūnėse. Šie plokšti apgamai klasifikuojami kaip geografiniai arba segmentiniai. Geografinės dėmės įprastai būna tamsiai raudonos arba violetinės spalvos, joms taip pat būdingos ryškios ribos bei nereguliari forma, primenanti žemynus žemėlapyje. Segmentinės dėmės pasižymi neaiškiais ribomis, bet šviesiai rožine spalva.

Pacientams, sergantiems Klippel-Trenaunay sindromu, būdingos embrioninės veninės struktūros be vožtuvų, dažniausiai lokalizuotos šoninėje šlaunies venoje ir išlikusios sėdimosios venos (lot. vena ischiadica; angl. persistent sciatic vein) srityje [5]. Šios struktūros sukelia išsiplėtusias varikozines deformacijas, dažniausias anterolateralinėje šlaunies dalyje. Jei šios struktūros yra paviršiniuose minkštuosiuose audiniuose, jos pasireiškia kaip minkšta poodinė mėlynos

spalvos masė. Venų varikozė gali būti pastebima gimimo metu, tačiau dažniau išsivysto vaikystės periode.

Limfinės malformacijos gali būti makrocistinės, mikrocistinės arba mišrios. Limfinės sistemos sutrikimai pasireiškia kaip paviršinės kraujagyslinės pūslelės arba limfangiektazijos. Šie pažeidimai kelia lėtinio limfos ar kraujo nutekėjimo ir infekcijos riziką.

Galūnių hipertrofija paprastai pastebima gimimo metu. Dažniausiai ją sukelia minkštųjų audinių bei kaulų hipertrofija, tačiau ją taip pat gali lemti veninės malformacijos ir limfedema. Paveikta galūnė gali būti tiek ilgesnė, tiek didesnio perimetro nei sveikoji. Galūnių hipertrofijos eigą sunku prognozuoti, tačiau ji gali progresuoti.

Klippel-Trenaunay sindromo diagnozė dažniausiai grindžiama anksčiau minėtais klinikiniais požymiais ir radiologinių tyrimų rezultatais. Amerikos radiologų asociacija pateikė diagnostinių kriterijų rekomendacijas, kuriose nurodoma, kad pagrindiniai tyrimo metodai yra ultragarsinis tyrimas ir magnetinio rezonanso tomografija su intraveniniu kontrastavimu [6].

Laboratoriniai tyrimai taip pat svarbūs sindromo diagnostikai. Visiems pacientams, kuriems įtariamas Klippel-Trenaunay sindromas, rekomenduojama atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, nustatyti D-dimerų koncentraciją, fibrinogeno koncentraciją ir protrombino laiką. Padidėjusi D-dimerų koncentracija, esant mažai fibrinogeno koncentracijai arba jos nesant, padeda įtarti intravaskulinę koaguliopatiją.

Biopsija rutininiam histopatologiniam patvirtinimui nėra būtina, tačiau gali būti naudinga atliekant genomo tyrimus. Naujos kartos genomo sekoskaitos tyrimai ir polimerazės grandininė reakcija padeda aptikti specifinius somatinių mutacijų variantus paveiktuose audiniuose [7].

Išvados

1. Klippel-Trenaunay sindromas yra įgimtas sutrikimas, kuriam būdingi 3 pagrindiniai simptomai: kapiliarinės malformacijos, veninės malformacijos ir galūnių malformacijos, su limfinėmis malformacijomis arba be jų.

2. Dauguma šiuo sindromu sergančių pacientų yra PIK3CA geno postzigotinio somatinio varianto nešiojai.

3. Klippel-Trenaunay sindromo diagnozė dažniausiai grindžiama klinikiniais požymiais bei radiologinio tyrimo rezultatais. Biopsija rutininiam histopatologiniam patvirtinimui nebūtina.

Literatūra

1. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136(1):e203-214.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-3673>
2. Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, Wu WJ, Yang C, Samran

E, et al. Radiological Aspect of Klippel-Trénaunay Syndrome: A Case Series With Review of Literature. *Curr Med Sci* 2018;38(5):925-31.

<https://doi.org/10.1007/s11596-018-1964-4>

3. Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004;427(6975):640-5.

<https://doi.org/10.1038/nature02320>

4. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):541-64.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.066>

5. Redondo P, Aguado L, Martínez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(5):893-906; quiz 907-8.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.047>

6. Expert Panel on Vascular Imaging, Obara P, McCool J, Kalva SP, Majdalany BS, Collins JD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Clinically Suspected Vascular Malformation of the Extremities. *J Am Coll Radiol* 2019;16(11S):S340-7.

<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.05.013>

7. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JVMG, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015;166(4):1048-1054.e1-5.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.069>

KLIPPEL-TRENAUNAY SYNDROME: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS

G. Los

Keywords: Klippel-Trenaunay syndrome, venous malformations, PIK3CA, genome sequencing.

Summary

Klippel-Trenaunay syndrome is a congenital syndrome that is characterized by 3 main symptoms: capillary malformations, venous malformations and limb malformations with or without lymphatic malformations. This syndrome results in between 1 to 30 000 – 100 000 newborns. The main characteristics of the disorder are cutaneous vascular stains, venous varicoses and malformations, soft tissue and bone hypertrophy. The diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome is usually based on clinical manifestations and the results of imaging studies. Biopsy for routine histopathological confirmation is not necessary but may be helpful for genetic testing.

Conclusions: 1. Klippel-Trenaunay syndrome is a congenital syndrome that is characterized by 3 main symptoms: capillary malformations, venous malformations and limb malformations with or without lymphatic malformations. 2. Most patients with this syndrome are carriers of PIK3CA gene postzygotic somatic variation. 3. The diagnosis is usually based on clinical manifestations and results of imaging studies. Biopsy is not necessary for routine histopathological confirmation.

Correspondence to: gretusep@gmail.com

Gauta 2025-12-12