Zespół Klippela-Trénaunaya po latach – opis przypadku

Klippel-Trenaunay Syndrome follow up – case report

Jędrzej Fliciński¹, Jan Brylak², Marcin Stański², Marcin Żarowski¹, Barbara Steinborn¹

¹ Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Neurologii Wieku Rozwojowego przy Katedrze i Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: 10.20966/chn.2016.51.388

STRESZCZENIE

Zespół Klippela-Trénaunaya to rzadki zespół charakteryzujący się występowaniem malformacji naczyń włosowatych i żylnych oraz przerostem kończyn z obecnością lub bez malformacji limfatycznych. Zmiany te najczęściej występują od urodzenia lub mogą być zauważalne we wczesnym dzieciństwie. Zespół Klippela-Trénaunaya zwykle występuje sporadycznie. Aktualne badania nad patogenetą tego zespołu wskazują na istotną rolę mutacji genu *PIK3CA*. Dzięki odkryciu patomechanizmu powstawania zespołu Klippela-Trénaunaya i roli szlaku mTOR istnieją potencjalne możliwości leczenia tego zespołu sirolimusem. W zespole Klippela-Trénaunaya mogą współwystępować zaburzenia neurologiczne takie jak: udar krwotoczny, udar niedokrwienny, padaczka, malformacje naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego, przerost jednej półkuli mózgu. Celem tej pracy jest przedstawienie przypadku 17-letniej pacjentki z zespołem Klippela-Trénaunaya i porównanie jej obecnego stanu z obrazem klinicznym w chwili rozpoznania w wieku 6 lat oraz przegląd aktualnej literatury na ten temat.

Słowa kluczowe: zespół Klippela-Trénaunaya, migrena, ból głowy, malformacje naczyniowe

ABSTRACT

Klippel-Trenaunay syndrome is a rare syndrome characterized by capillary and venous malformations as well as a limb hypertrophy with or without lymphatic malformations. These clinical signs are very often noticed during infancy or in early childhood. Klippel-Trenaunay syndrome usually occurs sporadically. Current research about the pathogenesis of this syndrome indicates the significant role of mutation of *PIK3CA* gene. The discovery of the pathomechanism of Klippel-Trenaunay syndrome and the role of the mTOR pathway gave opportunities to treat this syndrome with sirolimus. Klippel-Trenaunay syndrome may be associated with neurological disorders such as hemorrhagic stroke, ischemic stroke, epilepsy, vascular malformations of central nervous system, overgrowth of hemisphere. The aim of this paper is to present a case report of a 17-year-old patient with Klippel-Trenaunay syndrome and to compare the present condition with a clinical picture at the time of diagnosis at the age of 6 and the review of the current literature on this syndrome.

Key words: Klippel-Trenaunay Syndrome, migraine, headache

WSTĘP

Celem niniejszej pracy jest porównanie aktualnego obrazu klinicznego pacjentki z zespołem Klippela-Trénaunaya (ang. *Klippel-Trenaunay syndrome* – KTS) z obrazem sprzed 13 lat oraz podsumowanie najnowszej wiedzy na temat KTS. Przypadek opisywanej pacjentki został przedstawiony po raz pierwszy na łamach „Neurologii Dziecięcej” w 2004 roku [1].

KTS jest rzadko występującym zespołem, który zgodnie z najnowszymi kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Anomaliami Naczyniowymi (ang. International Society for the Study of Vascular Anomalies – ISSVA) z 2015 roku charakteryzuje się występowaniem malformacji naczyń włosowatych, malformacji żylnych oraz przerostem kończyn z lub bez występowania malformacji limfatycznych [2]. Przed opracowaniem wytycznych ISSVA [2] wielu autorów [1, 3–5] uważało, że do rozpoznania zespołu wystarczyło spełnienie 2 z 3 następujących kryteriów: występowanie naczynek płaskich na skórze, atypowych zmian żylakowatych lub malformacji żylnych oraz przerost tkanek miękkich i/lub kości. Zmiany w KTS najczęściej są obecne od

urodzenia lub pojawiają się we wczesnym dzieciństwie i zwykle dotyczą jednej kończyny (najczęściej dolnej) lub jednej połowy ciała [4, 6]. Chociaż typowo zmiany nie zajmują ośrodkowego układu nerwowego (OUN), to opisywano przypadki pacjentów z KTS z takimi objawami jak: występowanie epizodów migreny po zastosowaniu skleroterapii [7–9], ból głowy [10, 11], udar niedokrwienny [12, 13], udar krwotoczny [12], padaczka [14, 15], niedowład połowiczny [14, 16], paraplegia [16], encefalopatia [17], opóźnienie rozwoju [15], malformacje naczyniowe OUN [18], przerost półkuli mózgu [19].

Dzięki odkryciu mutacji genu *PIK3CA* w KTS zespół ten można przyporządkować do szerszej grupy zaburzeń nazwanej PROS (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*) [20]. Wiąże się to z częstym nakładaniem się objawów KTS z innymi zespołami takimi jak: zespół CLOVES (*congenital lipomatous over-growth, vascular malformation and epidermal naevi*), makrocefalia połączona z malformacjami kapilarnymi (ang. *macrocephaly-capillary malformation* – M-CM), zespół Parkesa-Webera (ang. *Parkes-Weber syndrome* – PWS) oraz choroba rozsianych malformacji kapi-

larnych z przerostem (ang. *diffuse capillary malformation with overgrowth* – DCMO) [20].

OPIS PRZYPADKU

Siedemnastoletnia pacjentka została po raz drugi przyjęta do Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w celu diagnostyki bólów głowy. U pacjentki w 6 roku życia rozpoznano KTS.

W porównaniu z poprzednim opisem z 2004 roku [1] poza bólami głowy typu napięciowego (ang. *tension type headache* – TH) oraz objawami związanymi z KTS u pacjentki dodatkowo wystąpiły epizody innych bólów głowy. Pacjentka od około 2 lat skarżyła się na napadowe bóle głowy o charakterze pulsującym, które trwały od 3 do 12 godzin i występowały obustronnie w okolicy skroniowej lub okolicy naczyń paski na skórze twarzy po stronie prawej. Bólom głowy poza charakterystycznymi objawami, takimi jak fotofobia i fonofobia oraz wymioty i nudności, towarzyszyły także objawy osmofobii oraz łzawienia. Aura wzrokowa najczęściej występowała w prawym oku lub obustronnie i ustępowała po około 15 minutach. U pacjentki zgodnie z kryteriami ICHD-3 beta [21] rozpoznano migrenę z aurą. Częstotliwość migrenowych bólów głowy wynosiła od 1 do 6 razy w miesiącu. Dolegliwości bólowe zmniejszały się po zastosowaniu typowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – NLPZ). Zdaniem pacjentki bóle głowy często były wywoływane przez narażenie na stres, skrócony czas snu oraz spożywanie produktów spożywczych, takich jak czekolada. Wywiad rodzinny u pacjentki w kierunku bólów głowy był obciążony, ponieważ mama dziewczynki chorowała na migrenę, a u starszej siostry występowały TH. U żadnego z członków rodziny nie stwierdzono objawów KTS. Ponadto u pacjentki występowały TH, które dziewczynka zgłaszała już podczas pierwszego pobytu w Klinice, tj. w wieku 6 lat. Pacjentka z powodu bólów głowy dotychczas była leczona iprazochromem, co przyniosło poprawę przez okres około 2 miesięcy, jednak chora nie kontynuowała leczenia. Po wypisie z Kliniki u pacjentki z powodu występowania częstych migren włączono do leczenia topiramatu, w dawce 15 mg raz dziennie wieczorem. Po kontakcie telefonicznym z pacjentką około 1 rok po ostatniej hospitalizacji uzyskano informację o częściowej poprawie, tj. zmniejszeniu częstości i natężenia bólów głowy. Podczas stosowania topiramatu pacjentka nie zgłaszała działań niepożądanych.

W badaniu przedmiotowym, podobnie jak 13 lat wcześniej, u pacjentki stwierdzono liczne malformacje naczyń włosowatych i żylnych na skórze twarzy po stronie prawej, na plecach i pośladkach po stronie prawej, a także na kończynach górnych i dolnych z przewagą po stronie prawej. Ponadto u dziewczynki, podobnie jak w opisie przypadku z 2004 roku [1], stwierdzono na podudziach widoczne żyłakowate poszerzenia żył powierzchownych. Wymienione powyżej objawy były obecne u pacjentki od drugiego dnia po urodzeniu. W porównaniu z obserwacją z pierwszego pobytu w Klinice u chorej stwierdzono pogorszenie się zmian związanych z KTS: powiększenie się malformacji naczyń włosowatych oraz zwiększenie obwodu i długości zaję-

tej kończyny. Pacjentka od momentu rozpoznania KTS była pod stałą opieką poradni chorób naczyń. Wcześniej u dziewczynki bez znaczących efektów zastosowano zabieg laseroterapii na zajętej kończynie, a w 2013 roku z niewielką poprawą zastosowano w prawej kończynie dolnej zabieg skleroterapii za pomocą preparatu Scleremo. W 2014 roku stwierdzono zapalenie żył kończyny dolnej lewej. Pacjentka na stałe w ciągu dnia stosowała uciskowe pończochy przeciwżyłakowe.

U pacjentki w prawej kończynie dolnej stwierdzono zwiększenie się obwodu oraz wydłużenie zajętej kończyny o 2 centymetry. Pomiary obwodu kończyn wykonano tak jak podczas pierwszej hospitalizacji pacjentki, na wysokości 10 centymetrów powyżej i poniżej górnego brzegu rzepki. W porównaniu z opisem z 2004 roku [1] stwierdzono, że różnica między długością i obwodem zajętej kończyny zwiększyła się o 1 centymetr. Ponadto, podobnie jak we wcześniejszym opisie, stwierdzono skrzywienie boczne kręgosłupa z wypukłością skierowaną w lewo i uniesienie miednicy po stronie prawej. W odróżnieniu od pierwszego badania neurologicznego stwierdzono symetryczne odruchy brzuszne oraz symetryczne osłabienie (+) odruchów ścięgniastych w kończynach dolnych. Poza tym nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy.

Badanie MRI głowy z programem naczyniowym przeprowadzone dwa miesiące przed ostatnim przyjęciem do Kliniki nie wykazało odchyleń od normy, analogicznie do tego samego badania wykonanego podczas pierwszego pobytu. Badanie ultrasonografii jamy brzusznej oraz badania laboratoryjne nie wykazały żadnych odchyleń od normy.

W wykonanym badaniu ultrasonografii dopplerowskiej żył kończyn dolnych wykazano obecność drobnych, poszerzonych, krętych naczyń żylnych na przedniej powierzchni prawej goleni, o wartościach przepływu granicznych dla rozpoznania refluksu. W badaniu nie stwierdzono cech zakrzepicy. W badaniu dopplerowskim przy pierwszym przyjęciu do Kliniki stwierdzono nieprawidłowe spektrum i zwiększoną prędkość przepływu w żyłę udową prawej oraz zwiększony przepływ w żyłę podkolanową po tej samej stronie. Podobnie jak w pierwszym opisie ultrasonografii dopplerowskiej tętnic i żył kończyn górnych nie stwierdzono odchyleń od normy.

W badaniu okulistycznym nie stwierdzono odchyleń od normy. W badaniu psychologicznym przy pomocy testu matrycy Ravena wykazano, że poziom funkcji intelektualnych mierzony zdolnością myślenia abstrakcyjno-logicznego na materiale niewerbalnym był powyżej normy dla wieku. Podczas pierwszego pobytu rozwój funkcji intelektualnych był w przedziale dla inteligencji przeciętnej.

OMÓWIENIE

Od czasu publikacji przypadku w 2004 roku chorej z rozpoznaniem KTS [1] wiedza na temat tego zespołu uległa znaczącemu poszerzeniu. Pomimo zmiany kryteriów rozpoznania KTS [2] prezentowany przypadek pacjentki spełnia kryteria rozpoznania KTS według ISSVA, tzn. występują malformacje naczyń włosowatych, malformacje żyłne oraz przerost kończyn. W uzyskanych wynikach badań obrazo-

wych trudno jednoznacznie stwierdzić, czy u opisywanej pacjentki współwystępują również malformacje naczyń limfatycznych, jednak te zaburzenia nie są niezbędne według ISSVA do rozpoznania KTS [2]. W kryteriach ISSVA brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących określenia wielkości przerostu kończyn, jednak zdaniem Jacob i wsp. różnica ta najczęściej jest większa niż 2 centymetry, zarówno jeśli chodzi o długość, jak i o obwód zajętej kończyny [4]. W przedstawionym przypadku wykonane pomiary wykazały, że różnica długości kończyn oraz różnica obwodu kończyn wyniosła 2 centymetry. W ciągu 13 lat obwód i długość kończyn zwiększyły się o 1 centymetr.

W przeglądzie piśmiennictwa na temat KTS nie znaleziono informacji o współwystępowaniu TH i migreny u dzieci z KTS. Zdaniem autorów jest to pierwszy opisany przypadek dziecka z współwystępowaniem TH i migreny. W literaturze opisy pacjentów z KTS i migreną były ściśle związane z zabiegami skleroterapii [8, 9]. W prezentowanym przypadku pacjentka potwierdziła zmniejszenie ilości epizodów migreny po włączeniu topiramatu, a także nie zgłaszała żadnych działań niepożądanych po włączeniu leku profilaktycznego. Współwystępowanie TH, migreny i KTS w prezentowanym przypadku może wiązać się z tym, że bóle głowy pojawiają się częściej u dzieci, które mają obciążony wywiad rodzinny, zwłaszcza wśród pierwszego lub drugiego stopnia pokrewieństwa [22–24]. Nachit-Ouinekh i wsp. odnotowali podczas 12-miesięcznej obserwacji u dzieci przekształcanie się i niestabilność pierwotnej diagnozy bólów głowy [25], co skłania nas do dalszej obserwacji współwystępowania TH i migreny u tej chorej. Większość opisywanych przypadków z KTS to chorzy, u których nie obserwowano pogorszenia się funkcji intelektualnych, co w opisywanym przypadku potwierdziły przeprowadzone testy psychologiczne.

GENETYKA

Mimo znacznego postępu, wciąż toczą się dyskusje i badania nad patogenezą KTS. KTS jest zespołem występującym zazwyczaj sporadycznie, chociaż istnieją przypadki rodzinnego występowania [26]. Częstość występowania KTS nie jest do końca znana, a dane na ten temat nie są jednoznaczne. Ocenia się, że KTS występuje od 1/20 000–40 000 [27] do 1/100 000–192 000 żywo urodzonych dzieci [28, 29].

Wśród różnych możliwych przyczyn genetycznych zgłaszano m.in. mutację genu *VG5Q* (obecnie nazwanego *AGGFI* [30]) – o którym wspomniano w poprzednim opisie przypadku – oraz nadliczbowy pierścień chromosomu 18 [31, 32]. Ostatecznie okazało się jednak, że mutacja genu *VG5Q* może być jedynie polimorfizmem genetycznym występującym także u zdrowych osób [33, 34]. Obecnie za przyczynę zespołu uważa się mutację genu *PIK3CA* kodującego jedną z podjednostek białka PIK3. *PIK3CA* koduje katalityczną podjednostkę PIK3, która w odpowiedzi na wiązanie ligandu receptora kinazy tyrozynowej zostaje zaktywowana i prowadzi do aktywacji AKT, co z kolei prowadzi do zwiększenia proliferacji komórek przez działanie mTOR. Mutacja ta występuje u większości pacjentów z tym zespołem [35]. Ma ona charakter raczej somatyczny niż germinalny, a uszkodzony gen znajduje się tylko w komórkach

zajętych tkanek. Do mutacji dochodzi prawdopodobnie podczas rozwoju embrionalnego. Nieprawidłowe białko PIK3 nadmiernie aktywuje kinazę proteinową B i poprzez nią oddziałuje na szlak mTOR, prowadząc do nadmiernej proliferacji komórek i angiogenezy. Badania nad patomechanizmem powstawania anomalii naczyniowych umożliwiły wykorzystanie leków blokujących szlak mTOR, takich jak sirolimus [20]. Z kolei Dimopoulos i wsp. w 2016 roku opublikowali wyniki pierwszej w historii analizy badań całego genomu u 17 pacjentów z KTS [29]. Poszukiwali oni wariacji liczby kopii, które mogłyby mieć znaczenie w powstawaniu zespołu KTS. Najważniejsze odnalezione przez nich zmiany dotyczyły stwierdzenia u dwóch pacjentów delecji w genie *HDAC9*, odpowiedzialnym za tworzenie i organizację naczyń krwionośnych. Ponadto Dimopoulos i wsp. [29] odkryli u jednego pacjenta z KTS duplikację w genie *SALL3*, istotnym w rozwoju embrionalnym, który reguluje transkrypcję jednej z metylotransferaz DNA, a także stwierdzili u jednego pacjenta z KTS duplikację genu *ING5*, który koduje koaktywator transkrypcji i regulator acetylacji histonu niezbędnego do przebudowy chromatyny i transkrypcji genomowej podczas rozwoju zarodkowego. Tego rodzaju zmiany w genomie mogą wpływać na zaburzenia w modyfikacji chromatyny w KTS. Zdaniem Dimopoulos i wsp. przyczyną występowania KTS jest nieprawidłowy rozwój naczyń podczas embriogenezy i dlatego zmiany genów modyfikujących chromatynę mogą przyczyniać się do patogenezы tego zespołu [29].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę również inne zespoły związane z malformacjami naczyniowymi, takie jak: zespół Parkesa-Webera (PWS), zespół CLOVES, zespół Proteusza (ang. *Proteus syndrome* – PS) (zespół Wiedemanna – *Wiedemann's syndrome*), makrocefalia połączona z malformacjami kapilarnymi (M-CM), choroba rozsianych malformacji kapilarnych z przerostem (DCMO) oraz zespół Servelle'a-Martorella (ang. *Servelle-Martorell syndrome* – SMS) [36]. W tabeli I zebrano najczęstsze zespoły związane z malformacjami naczyniowymi, jakie należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej KTS.

Objawami, które różnicują PWS od KTS są: obecność malformacji tętniczo-żylnych, zwiększone ucieplenie skóry, jasnoróżowy kolor zmian skórnych z towarzyszącym szybkim wypełnianiem się naczyń włosowatych, brak malformacji naczyń limfatycznych oraz rzadko występujące zmiany w naczyniach żylnych [2].

Zespół CLOVES w odróżnieniu od KTS charakteryzuje się występowaniem: asymetrii twarzy, znamion naskórkowych, malformacji tętniczo-żylnych, makrodaktylii z charakterystyczną przerwą sandałową (zwiększony odstęp pomiędzy paluchem a drugim palcem stopy) [2].

Zespół Proteusza w porównaniu z KTS charakteryzuje się asymetrycznym nieproporcjonalnym przerostem tkanek miękkich i kości oraz mutacją w genie *AKT1* [37]. Ponadto w zespole Proteusza mogą występować: padaczka, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, oponiaki, lizencefalia, wodogłowie, dysplazje, hemimegalencefalia, torbielogruczolak jajników, tłuszczaki, płamy kawy z mle-

Tabela I. Diagnostyka różnicowa zespołu KTS
Table I. Differential diagnosis of KTS

Objawy Symptoms	KTS*	PWS**	CLOVES	DCMO***	SMS****	Zespół Proteusza Proteus syndrome	M-CM*****
Malformacja naczyń włosowatych <i>Capillary malformation</i>	+	(kolor: ciemnoczerwony fioletowy; lokalizacja: głównie kończyny dolne)	+	+	-	+	+
		(kolor: jasnoróżowy)		(kolor: różowy, lokalizacja: zmiana rozlana)			(lokalizacja: zmiana rozlana, budowa siateczkowata)
Malformacja żylna <i>Venous malformation</i>	+	+/-	+	+/-	+	+	+/-
				(lokalizacja: kończyny)			
Malformacja limfatyczna <i>Lymphatic malformation</i>	+/-	-	+	-	-	+/-	-
Malformacja tętniczo-żylna <i>Arteriovenous malformation</i>	-	+	+	-	-	-	-
Przerost: najczęstsza lokalizacja i właściwości przerostu <i>Most common location and properties of overgrowth</i>	+	Kończyny, postępujący, występuje od urodzenia	Tułów, tłuszczakowaty, niepostępujący, występuje od urodzenia	Kończyny, niepostępujący	-	+	+
		Kończyny			-	Tkanki miękkie, kości, asymetryczny, nieproporcjonalny postępujący	Głowa, asymetryczny

Inne objawy <i>Other symptoms</i>	Ból w zajętych częściach ciała, zapalenie tkanki łącznej, zatorowość płucna, padaczka, ból głowy, opóźniony rozwój, udar mózgu, malformacje naczyń OUN, krwawienie z malformacji kapilarnych	Zwiększone ucieplenie skóry, przetoka tętniczo-żylna, szybkie wypełnienie naczyń włosowatych	Znamiona naskórkowe, anomalie układu szkieletowego, kręgosłupa, skolioza	Postępująca hipotrofia kości, kończyny	Padaczka, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, oponiaki, lizencefalia, wodogłowie, dysplazje, hemimegalencefalia, torbielogruzołak jajników, tłuszczaki, plamy kawy z mlekiem, torbiele płucne, zmiany łącznotkankowe, znamiona naskórkowe, skrzywienie kręgosłupa	Makrocefalia, syndaktylia, polidaktylia, opóźniony rozwój, padaczka, hipotonia, polimikrogyria, wodogłowie
Mutacja genu <i>Gene mutation</i>	PIK3CA <i>VG5Q</i> <i>HDAC9</i> <i>SALL3</i> <i>ING5</i>	<i>RASA1</i>	PIK3CA	<i>PIK3CA</i>	AKT1	PIK3CA

* KTS – zespół Klippela-Trénaunaya – Klippel-Trenaunay syndrome.

** PWS – zespół Parkesa Webera – Parkes Weber syndrome.

*** DCMO – choroba rozsianych malformacji kapilarnych z przerostem – diffuse capillary malformation with overgrowth.

**** SMS – zespół Servelle'a-Martorella – Servelle-Martorell syndrome.

***** M-CM – makrocefalia połączona z malformacjami kapilarnymi – macrocephaly-capillary malformation.

kiem, torbiele płucne, zmiany łącznotkankowe, znamiona naskórkowe, skrzywienie kręgosłupa [2, 37, 38].

Wielu pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano KTS spełnia również kryteria rozpoznania DCMO [39]. W DCMO nie występują jednak anomalie żył głębokich i naczyń limfatycznych, które często są obserwowane w KTS [36]. Ponadto w DCMO zmiany dotyczące naczyń włosowatych są bardziej rozległe, o mniej intensywnym kolorze i mniej wyraźnie odgraniczone niż w KTS [36].

W M-CM najważniejszym kryterium różnicującym z KTS jest występowanie objawu makrocefalii, co w KTS występuje bardzo rzadko [19].

Zasadniczym objawem odróżniającym SMS od KTS jest postępująca hipotrofia zajętej kończyny [36].

LECZENIE

Leczenie chorych z KTS wymaga interdyscyplinarnego podejścia wielu specjalistów z zakresu: dermatologii, chirurgii naczyniowej, ortopedii, hematologii i rehabilitacji. U większości pacjentów opieka koncentruje się głównie na zapobieganiu i leczeniu powikłań. W przebiegu KTS istnieje ciągle zagrożenie wystąpienia obrzęku zajętej kończyny i z tego względu pacjenci powinni stosować opatrunki uciskowe, masaż limfatyczny, a także pamiętać o odpowiednim ułożeniu chorej kończyny [40]. Ponadto u pacjentów z KTS z rozległymi zmianami naczyniowymi mogą występować objawy zakrzepowego zapalenia żył. Z tego powodu pomocne może być stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA), który dodatkowo może zmniejszyć ból i swędzenie [41]. W piśmiennictwie brak jest wytycznych dotyczących stosowania dawek ASA [36]. W razie ciężkich powikłań zakrzepowych konieczne może być stosowanie doustnie lub dożylnie antykoagulantów. Prezentowana pacjentka ze względu na obciążony wywiad w kierunku zapalenia żył kończyny dolnej oraz na objawy związane z KTS stosowała na stałe w ciągu dnia uciskowe pończochy przeciwżylakowe [36]. Innym objawem, który często występuje u pacjentów z KTS jest przerost zajętej kończyny. W przypadku wystąpienia różnicy długości między kończynami dolnymi powyżej 2 centymetrów zalecana jest konsultacja ortopedyczna. Zdaniem Enjolras, jeśli różnica długości wynosi więcej niż 2,5 centymetra między kończynami dolnymi należy rozważyć przeprowadzenie zabiegu epifizjodezy w celu zatrzymania dalszego wzrostu dłuższej kończyny [42]. Ponieważ w większości przypadków przerost zajętych kończyn przestaje zwiększać się pod koniec okresu dojrzewania, pacjenci z KTS powinni mieć okresowo wykonywany pomiar kończyn, zwłaszcza podczas okresu intensywnego wzrostu [43]. Kolejnym istotnym objawem jest występowanie przewlekłego bólu, który może występować u 37–88% chorych [4, 44]. Zdaniem Lee i wsp. do najczęstszych przyczyn występowania bólu w KTS są zaliczane: neuropatia, przewlekła niewydolność żylna, zapalenie stawów, zapalenie tkanki łącznej, zakrzepowe zapalenie żył, przykurcze, zwapnienia malformacji naczyniowych, bóle kończyn związane ze wzrostem [27]. Dlatego też wybór odpowiedniej terapii zwalczania bólu zależy od jego przyczyny. Złagodzenie objawów mogą

niekiedy przynieść zabiegi chirurgiczne i interwencje wewnątrznaczyniowe [36]. Spośród leków przeciwbólowych najczęściej stosuje się NLPZ i opiaty, jednak jest to leczenie wyłącznie objawowe i doraźne [36].

Dzięki odkryciu patomechanizmu powstawania KTS i roli, jaką odgrywa w występowaniu objawów KTS szlak mTOR istnieje potencjalna możliwość zastosowania sirolimusu. Pierwsze prospektywne badanie II fazy dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności sirolimusu w leczeniu złożonych anomalii naczyniowych opublikowali Adams i wsp. [45]. Leczenie polegało na podawaniu sirolimusu doustnie 2 razy dziennie, począwszy od 0,8 mg/m² do uzyskania należącego stężenia leku we krwi, tj. 10–15 ng/ml [45]. Skuteczność leczenia oceniano pod koniec 6 i 12 cyklu podawania sirolimusu, przy czym jeden cykl definowano jako 28 dni stosowania leku. W wynikach końcowych brano pod uwagę ocenę funkcjonalną, ocenę jakości życia, ocenę radiologiczną za pomocą rezonansu magnetycznego oraz działania niepożądane leku. Adams i wsp. stwierdzili, że pod koniec 6 lub 12 cyklu u żadnego pacjenta nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie [45]. Natomiast pod koniec 6 cyklu 47 pacjentów miało częściową odpowiedź, u 3 pacjentów stwierdzono zahamowanie postępu choroby, a u 7 chorych stwierdzono nasilenie dolegliwości [45]. Dwóch pacjentów zostało wyłączonych z badania z powodu działań niepożądanych leku, najczęstszym objawem niepożądanym była mielotoksyczność szpiku kostnego, która występowała u 27% pacjentów [45]. W celu określenia skuteczności, odpowiedniej dawki, optymalnego czasu i bezpieczeństwa leczenia sirolimusem wymagane są dalsze badania w tym kierunku [45].

Leczenie malformacji naczyniowych często związane jest z interwencją chirurgiczną. Jeżeli leczenie zmian w układzie żylnym lub limfatycznym terapią uciskową nie jest wystarczające, z dobrym skutkiem można zastosować wewnątrznaczyniową ablację laserową, radioterapię lub skleroterapię [46]. Dowiedziono jednak, że nawet wczesna ablacja nieprawidłowych naczyń żylnych nie zapobiega przerostom kończyn [47]. Skleroterapia jest szczególnie skuteczna w leczeniu torbieli limfatycznych [48]. Żyłaki mogą być również skutecznie leczone operacyjnie [49]. Resekcję chirurgiczną zmienionych naczyń żylnych zaleca się szczególnie w celu poprawy funkcjonowania pacjenta, zmniejszenia ryzyka infekcji oraz leczenia przewlekłych krwawień i owrzodzeń żylnych. Redukcja przerostu tej tkanki lub amputacja powinna być rozważana jedynie w sytuacjach szczególnych, gdy postępujący wzrost tkanek uniemożliwia pacjentowi chodzenie i normalne funkcjonowanie [50]. W prezentowanym przypadku zastosowanie u pacjentki skleroterapii przyniosło niewielką poprawę.

ROKOWANIE

Rokowanie w zespole KTS zależy od rozległości zmian i obecności powikłań. Należy pamiętać, że pacjenci z KTS obarczeni są licznymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, które mogą występować u 39% chorych [51]. Ponadto w KTS istnieje ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu zatorowości płucnej [52].

PIŚMIENICTWO

- [1] Żarowski M., Zgorzalewicz M., Steinborn B.: Zespół Klippel-Trenaunaya – opis przypadku. *Neurol Dziec* 2004; 13: 51–54.
- [2] Wassef M., Blei F., Adams D., et al.: Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: 203–214.
- [3] Falkowski A., Miernik M., Cnotliwy M., et al.: Zespół Klippel-Trenaunay – problem diagnostyczny i leczniczy. *Polish Journal of Radiology* 2002; 67: 45–47.
- [4] Jacob A.G., Driscoll D.J., Shaughnessy W.J., et al.: Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 28–36.
- [5] Volz K.R., Kanner C.D., Evans J., et al.: Klippel-Trenaunay Syndrome: Need for Careful Clinical Classification. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 2057–2065.
- [6] Jones K.L., Jones M.C., Campo M.D.: Smith's recognizable patterns of human malformation 7th. Elsevier Saunders, Philadelphia 2013.
- [7] Goldstein S.J., Lee C., Young A.B., et al.: Aplasia of the cervical internal carotid artery and malformation of the circle of Willis associated with Klippel-Trenaunay syndrome. Case report. *J Neurosurg* 1984; 61: 786–789.
- [8] Redondo P., Bastarrika G., Sierra A., et al.: Efficacy and safety of microfoam sclerotherapy in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome and a patent foramen ovale. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1147–1151.
- [9] Bergan J., Pascarella L., Mekenas L.: Venous disorders: treatment with sclerosant foam. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 9–18.
- [10] Renard D., Campello C., Taieb G., et al.: Neurologic and vascular abnormalities in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *JAMA Neurol* 2013; 70: 127–128.
- [11] Mokri B.: Klippel-Trenaunay-Weber syndrome (KTWS) and spontaneous spinal CSF leak: coincidence or link. *Headache* 2014; 54: 726–731.
- [12] Beume L.A., Fuhrmann S.C., Reinhard M., et al.: Coincidence of ischemic stroke and recurrent brain haemorrhage in a patient with Klippel-Trenaunay Syndrome. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1454–1455.
- [13] Renard D., Larue A., Taieb G., et al.: Recurrent cerebral infarction in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 1019–1020.
- [14] Kentab A.Y.: Klippel-Trenaunay and Sturge-Weber overlapping syndrome in a Saudi boy. *Sudan J Paediatr* 2016; 16: 86–92.
- [15] Howes J.A., Setty G., Khan A., et al.: A rare paediatric case of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *J Pediatr Neurosci* 2015; 10: 87–88.
- [16] Demir C.F., Yildiz M., Ozdemir H., et al.: Paraplegia in pregnancy: a case of spinal vascular malformation with Klippel-Trenaunay syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37: 1218–1220.
- [17] Yazaki M., Kaneko K., Tojo K., et al.: An unusual case of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome presenting with portosystemic encephalopathy. *Intern Med* 2008; 47: 1621–1625.
- [18] Verhelst H., Van Coster R.: Neuroradiologic findings in a young patient with characteristics of Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay syndrome. *J Child Neurol* 2005; 20: 911–913.
- [19] Torregrosa A., Marti-Bonmati L., Higuera V., et al.: Klippel-Trenaunay syndrome: frequency of cerebral and cerebellar hemihypertrophy on MRI. *Neuroradiology* 2000; 42: 420–423.
- [20] Vahidnezhad H., Youssefian L., Uitto J.: Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol* 2016; 25: 17–19.
- [21] Headache Classification Committee of the International Headache S.: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- [22] Aromaa M., Rautava P., Sillanpaa M., et al.: Familial occurrence of headache. *Cephalalgia* 1999; 25: 49–52.
- [23] Russell M.B., Ostergaard S., Bendtsen L., et al.: Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 207–210.
- [24] Anttila P., Metsahonkala L., Sillanpaa M.: School start and occurrence of headache. *Pediatrics* 1999; 103: 80.
- [25] Nachit-Ouinekh F., Chrysostome V., Henry P., et al.: Variability of reported headache symptoms and diagnosis of migraine at 12 months. *Cephalalgia* 2005; 25: 117–123.
- [26] Craven N., Wright A.L.: Familial Klippel-Trenaunay syndrome: a case report. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 76–79.
- [27] Lee A., Driscoll D., Gloviczki P., et al.: Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics* 2005; 115: 744–749.
- [28] Lorda-Sanchez I., Prieto L., Rodriguez-Pinilla E., et al.: Increased parental age and number of pregnancies in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Ann Hum Genet* 1998; 62: 235–239.
- [29] Dimopoulos A., Sicko R.J., Kay D.M., et al.: Copy number variants in a population-based investigation of Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 352–359.
- [30] Zhang T., Yao Y., Wang J., et al.: Haploinsufficiency of Klippel-Trenaunay syndrome gene *Aggf1* inhibits developmental and pathological angiogenesis by inactivating PI3K and AKT and disrupts vascular integrity by activating VE-cadherin. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 5094–5110.
- [31] Timur A.A., Sadegehour A., Graf M., et al.: Identification and molecular characterization of a de novo supernumerary ring chromosome 18 in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Hum Genet* 2004; 68: 353–361.
- [32] Tian X.L., Kadaba R., You S.A., et al.: Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004; 427: 640–645.
- [33] Gutierrez S., Magano L., Delicado A., et al.: The G397A (E133K) change in the *AGGF1* (VG5Q) gene is a single nucleotide polymorphism in the Spanish population. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2832–2833.
- [34] Barker K.T., Foulkes W.D., Schwartz C.E., et al.: Is the E133K allele of VG5Q associated with Klippel-Trenaunay and other overgrowth syndromes? *J Med Genet* 2006; 43: 613–614.
- [35] Luks V.L., Kamitaki N., Vivero M.P., et al.: Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in *PIK3CA*. *J Pediatr* 2015; 166: 1048–1054.
- [36] Frieden I.J., HChu D.: Klippel-Trenaunay syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and management. 2016. Address: www.upToDate.com/contents/klippel-trenaunay-syndrome-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?source=search_result&search=klippel%20trenaunay%20syndrome&selectedTitle=1~74.
- [37] Ogrodnik M., Sadowski K., Jóźwiak S.: Neurological manifestations of Proteus syndrome – review of the literature. *Neurol Dziec* 2015; 24: 47–53.
- [38] Nguyen D., Turner J.T., Olsen C., et al.: Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol* 2004; 140: 947–953.
- [39] Lee M.S., Liang M.G., Mulliken J.B.: Diffuse capillary malformation with overgrowth: a clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 589–594.
- [40] Gloviczki P., Driscoll D.J.: Klippel-Trenaunay syndrome: current management. *Phlebology* 2007; 22: 291–298.
- [41] Nguyen J.T., Koerper M.A., Hess C.P., et al.: Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 556–560.
- [42] Enjolras O., Chapot R., Merland J.J.: Vascular anomalies and the growth of limbs: a review. *J Pediatr Orthop B* 2004; 13: 349–357.
- [43] Sabharwal S., Kumar A.: Methods for assessing leg length discrepancy. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 2910–2922.
- [44] Baskerville P.A., Ackroyd J.S., Lea Thomas M., et al.: The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, radiological and haemodynamic features and management. *Br J Surg* 1985; 72: 232–236.
- [45] Adams D.M., Trenor C.C., 3rd, Hammill A.M., et al.: Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2016; 137: e20153257.
- [46] Sermathanasawadi N., Hongku K., Wongwanit C., et al.: Endovenous radiofrequency thermal ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy in treatment of klippel-trenaunay syndrome. *Ann Vasc Dis* 2014; 7: 52–55.
- [47] Gloviczki P., Stanson A.W., Stickler G.B., et al.: Klippel-Trenaunay syndrome: the risks and benefits of vascular interventions. *Surgery* 1991; 110: 469–479.
- [48] Burrows P.E., Mason K.P.: Percutaneous treatment of low flow vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 431–445.

- [49] Malgor R.D., Gloviczki P., Fahrni J., et al.: Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *Phlebology* 2016; 31: 209–215.
- [50] Kern S., Niemeyer C., Darge K., et al.: Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations. *Acta Radiol* 2000; 41: 453–457.
- [51] Oduber C.E., van Beers E.J., Bresser P., et al.: Venous thromboembolism and prothrombotic parameters in Klippel-Trenaunay syndrome. *Neth J Med* 2013; 71: 246–252.
- [52] Douma R.A., Oduber C.E., Gerdes V.E., et al.: Chronic pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 71–77.

Adres do korespondencji:

Jędrzej Fliciński, Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49
Poznań 60-355, e-mail: flicinski@ump.edu.pl