

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.036>

Klippel Trenaunay 综合征的研究进展

张红琴 综述 栗玉珍 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤性病科, 哈尔滨 150086)

[摘要] Klippel Trenaunay综合征(Klippel Trenaunay Syndrome, KTS)是一种毛细血管畸形、静脉曲张、肢体畸形、伴或不伴有淋巴管畸形的过度生长综合征。病因常与体细胞PIK3CA基因突变相关。其临床表现多样,从影响美容的鲜红斑痣到危及生命的静脉血栓栓塞均可见。本病尚无法根治,主要的管理目标应该是提高患者的生活质量和减少并发症,及早诊断、影像学评估及多学科管理可以有效改善患者生活质量。

[关键词] Klippel Trenaunay综合征; 影像学评估; 多学科管理

Research progress in Klippel Trenaunay Syndrome

ZHANG Hongqin, LI Yuzhen

(Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract Klippel Trenaunay Syndrome (KTS) falls into overgrowth spectrum. Symptoms of it include capillary malformation, phlebeurysma, limb deformity with or without lymphangion malformation. Its causes are mostly related to the genic mutation of somatic cell PIK3CA. KTS has various clinical manifestation, including Port-wine stains and venous thromboembolism—the former can affect appearance and the latter can endanger life. As KTS yet cannot be cured from root causes, the crucial method is to improve the quality of life for patients and reduce the incidence rate of complications. Early diagnosis, imaging assessment and multidisciplinary management can effectively improve the quality of life for patients.

Keywords Klippel Trenaunay Syndrome; imaging assessment; multidisciplinary management

Klippel Trenaunay综合征(Klippel Trenaunay Syndrome, KTS)是一种罕见的、复杂的先天性低流速脉管畸形综合征。Maurice Klippel和Paul Trenaunay在1900年首次描述了血管畸形和四肢肥大之间的联系,称之为静脉畸形骨肥大,后来该病被称为“Klippel-Trenaunay综合征”^[1]。KTS是一种遗传异质性疾病,其临床表现是可变的,可累及多个系统,并产生一系列并发症。KTS的病因和发病

机制尚不完全清楚,目前无有效的根治方法。本文从发病机制、临床表现、影像学评估、诊断及鉴别诊断和多学科管理等方面的研究进展进行综述,以期提高临床医师对本病的认识。

1 发病机制

本病发病机制不明,考虑与体细胞基因突变

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-02

通信作者 (Corresponding author): 栗玉珍, Email: liyuzhenchina@126.com

相关。遗传学研究的重大进展报告了5~11号染色体和8~14号染色体的偶发性易位^[2]。在2018年的国际血管异常研究协会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)分类中, KTS被归类为PIK3CA基因相关的过度生长谱(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS)。PROS是一组由体细胞PIK3CA基因激活突变引起的疾病谱系。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路是调节细胞周期、确保细胞正常生长和分化的重要细胞内信号通路。当体细胞发生PIK3CA基因突变时, 一类PI3K酶活性被激活, 导致细胞生长失调和血管通道畸形^[3]。AGGF1-PI3K-AKT信号轴在KTS的发病机制中扮演了重要角色。AGGF1 mRNA在内皮细胞中高表达, 使PI3K的P110 α 催化亚基和P85 α 监管子单元磷酸化增加, 导致AKT激活, 可导致KTS的发生^[4]。目前, 文献中概述了KTS的几种假设原因, 但没有一个可以完全解释整个临床谱系。

2 临床表现

KTS常表现为局限于单侧下肢、伴毛细血管畸形和静脉曲张的过度生长肢体, 伴或不伴淋巴管畸形、深静脉畸形, 也可累及上肢及躯干, 累及内脏器官少见。

2.1 毛细血管畸形

毛细血管畸形通常出生时即可发现, 表现为皮肤上的一块或者数块粉红色斑片, 颜色深浅不一、界限不清, 是KTS患者最容易观察到的临床表现。皮损通常不消退, 随着年龄增加, 颜色加深, 斑片变厚, 部分甚至可形成结节^[5]。有葡萄酒样色斑的患者更可能有相关的淋巴管畸形和并发症, 如蜂窝织炎、疼痛和出血^[6]。部分报导可见在原发皮损的基础上继发肿瘤^[7], 但两者之间的相关性有待进一步研究。

2.2 静脉畸形

胎儿血管发育的任何一个阶段出现发育停止或障碍, 均可导致KTS。可能与妊娠第3~6个周期间发生的子宫内损伤相关。静脉畸形在婴儿期和儿童早期常不明显, 在学龄期逐渐变得明显。浅静脉曲张可能与浅静脉畸形有关, 如发育不全。

静脉曲张通常出现在肢体的外侧, 由持续的胚胎静脉、浅表静脉畸形或深静脉异常(包括发育不全、节段性再生不全和动脉瘤变性)引起^[8]。KTS患者的胚胎静脉常不退化, 包括侧边缘静脉(也称Servelle静脉)和坐骨持续静脉。这些胚胎血管可扩张变形, 导致疼痛、感觉沉重、表面血栓性静脉炎、淋巴水肿、静脉淤积、溃疡和出血。深部静脉系统异常的发生与发生率存在争议。许多KTS患者并没有真正的深静脉发育不全, 其较小的体积是由于血流减少引起的^[9]。

2.3 淋巴管畸形

在淋巴管畸形中, 淋巴水肿常见, 淋巴管收集系统发育不全和囊性淋巴管畸形(包括大囊型、微囊型和混合囊型及皮肤淋巴管病变)也可发生。皮肤微囊型淋巴管畸形体积小, 颜色深, 呈出血性, 出血可反复发生。临床上乳糜漏少见^[10]。淋巴水肿可能是KTS患者肢体肥大的一个组成部分。在晚期, 患肢可发展为象皮病和慢性皮肤溃疡^[9]。

2.4 过度生长肢体

过度生长肢体是第二常见的临床表现, 在KTS临床三联征(葡萄酒色斑-静脉曲张-肢体骨与软组织肥大)中最易发生变化, 部分患者肢体无肥大, 甚至可发育不良。过度生长最常见于单侧下肢, 也可累及上肢、躯干及头颅。过度生长肢体是由软组织和骨骼的肥大引起的, 相关的淋巴管畸形可导致肢体巨人症的出现, 过度生长可表现为轴向和纵向^[11]。KTS也可见指趾畸形, 包括并趾、多趾和巨趾^[12]。

2.5 血管内凝血和静脉血栓栓塞事件

KTS患者易发生D-二聚体升高和纤维蛋白原降低的血管内凝血^[13]。大多数血管内凝血病是局部的[即局部血管内凝血病(localized intravascular coagulopathy, LIC)]。LIC可以发展为弥散型血管内凝血(disseminated intravascular coagulopathy, DIC), 在D-二聚体和纤维蛋白原水平异常的情况下, 伴有自发性出血、瘀点和凝血。

KTS患者发生静脉血栓栓塞事件, 包括可能致命的肺栓子, 在外科和放射介入手术和创伤后并不少见, 但是它们也可以自发发生^[14]。研究^[10,14]显示: 静脉血管栓塞事件发生的频率为4%~22%, 包括表浅和深静脉血栓形成, 4%的KTS患者发生肺栓塞。

2.6 其他临床变现

63.4%的KTS患者日常被疼痛困扰, KTS患者常见的疼痛原因包括慢性静脉功能不全、蜂窝织炎、浅表血栓性静脉炎、深静脉血栓、血管畸形钙化、生长痛、骨内血管畸形、关节炎和神经性疼痛^[15-16]。KTS患者具有更大的社会和精神压力, 精神共病可见于23.2%的KTS患者, 其中抑郁(15.1%)和焦虑(5.1%)最为常见, 心理发病率、疼痛与健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)相关性较差^[16-17]。KTS患者的胃肠道受累通常无症状, 但有时可导致严重的并发症, 如慢性胃肠道失血和大量的胃肠道出血^[18]。肠道病变以静脉为主, 有时可延伸至椎管、乙状结肠或降结肠。在某些情况下, 可能会累及整个结肠。在盆骨中, 肛门直肠及其周围的脂肪被畸形的淋巴管和静脉所累及, 常导致慢性直肠出血和疼痛^[10]。膀胱、尿道的黏膜和壁的类型累及, 特别是由静脉异常引起的, 可导致尿道慢性出血^[19]。研究^[20]显示: KTS患者可合并神经脊髓性海绵状瘤、颅内动脉瘤和半无脑儿畸形。PIK3CA的功能突变会产生1个致癌基因, 一项关于KTS患者的癌症风险的研究^[7]指出: 儿童和成人KTS患者发生肿瘤的风险并不明显高于一般人群, 可以肯定的是, 发生任何一种肿瘤的风险都小于5%, 不需要进行常规监测。对个别患者的癌症风险评估, 应根据病史和体格检查, 尤其要注意血管畸形部位和淋巴水肿部位的皮肤^[7]。此外, 在瘀滞的脉管系统中易发生感染, 甚至进一步发展为败血症。

3 影像学评估

影像学检查方法在KTS患者的诊断和治疗规划中起重要作用。计算机断层血管造影(computed tomography angiography, CTA)和磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)可以帮助术前定位血管病变。对比CTA和MRA的横断面成像有助于这些患者低流量的静脉淋巴畸形和其他相关肿块的诊断和定性, 多普勒超声可有效诊断静脉曲张, 鉴别血栓形成和反流。

多普勒超声可评估静脉曲张、浅静脉和深静脉系统瓣膜功能不全、低流量静脉畸形及相关静脉畸形的初始影像学形态, 筛查血栓形成^[21], 具有无创、便捷的优点, 但敏感性较低, 且依赖于操作者的熟练度。超声检查还可用于KTS患儿的产前诊断, 累及肢体的脉管畸形及肢体的肥大等主要超声征象在孕中后期, 甚至更早被筛查到, 超

声检查发现肢体发育异常或囊性改变且病因不明时, 应将KTS纳入鉴别诊断和观察随访^[22-23]。超声心动图可用于筛查脉管畸形导致的肺动脉高压。

X线平片有助于记录肢体肥大和筛查肢体长度差异。临床测量肢体长度的差异通常是有限的, 影像学评估是必要的^[21]。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对KTS患者的治疗规划具有重要意义。对比前后的MRI可以检测肌肉肥大、骨肥大和邻近的肌肉和关节的变化。弥散性MRI可以鉴别模拟病变引起的低流量静脉淋巴样畸形。磁共振静脉造影术可描述异常的静脉引流, 以及低流量血管形成的分类^[24]。婴儿期通常不需要常规的MRI。患儿早期或发病初期, 使用MRI评估腹部、骨盆及下肢的深部病变是有益的^[25]。

在MRI对血管和软组织的评估具有高度的特异性及敏感性情况下, CT和CTA存在辐射风险及使用造影剂而可能导致潜在的肾毒性, 其临床应用儿童患者时受到限制^[25]。目前还没有指南建议在成人患者中限制使用CT扫描。CT可用于筛查急性肺血栓栓塞性疾病和慢性血栓栓塞性肺动脉高压^[10]。

静脉造影术用于显示胚胎静脉、引流静脉和深静脉的静脉解剖。深静脉因灌注不足, 常难以显示。虽然有些静脉解剖可以用MRI和超声进行评估, 但所有进行血管内介入治疗的患者都需要详细的静脉造影术^[10]。

KTS是一个累及多系统的复杂的综合征, 单一的影像学检查往往难以有效评估。除针对KTS主要临床表现所需要的辅助检查外, KTS还涉及到泌尿、生殖、消化、颌面等专科, 需要进行相对应的专科辅助检查, 如胃肠镜等。所以针对患者的个体差异及干预需求, 选择多种影像学检查联合评估, 获得更加详尽的客观资料, 有助于临床医师制定管理方案。

4 诊断与鉴别诊断

2018年ISSVA对KTS的诊断标准包括患肢的毛细血管畸形、静脉畸形、骨骼和/或软组织过度生长。KTS三联征中出现2个及以上时可临床诊断。KTS归类于PROS, 这组临床谱系性疾病中的其他综合征具有许多相同的表型特征, 过度生长谱系性疾病也可涉及其他基因的突变, 通过临床表现、影像学检查和基因检测来区分鉴别这些疾病^[26]。KTS等综合征是体细胞基因嵌合突变, 基

因检测仍受限于基因突变的多样性、受影响的细胞数量和组织、病理取材和基因检测方法的精确性与灵敏性,液体活检及二代基因测序(next generation sequencing, NGS)为诊断、监测疾病的进展和靶向治疗提供可能^[27-28]。

4.1 CLOVES 综合征

CLOVES综合征的临床特征包括先天性脂肪瘤过度生长、脉管畸形、表皮痣、脊柱侧凸、骨骼或脊柱异常等,需筛检Wilm肿瘤,病因与PIK3CA基因突变有关。

4.2 Proteus 综合征

肢体不对称过度生长和脑回状结缔组织痣(典型见于的足跖部)是主要的诊断特征,临床表现特征在短时间内发生显著变化,与AKT1基因突变相关。

4.3 Parkes Weber 综合征

皮肤毛细血管畸形、肢体过度生长和动静脉畸形为特征,脉管畸形是高流量畸形,临床可表现为皮温升高,与RASAI基因突变相关。

5 多学科管理

KTS患者的症状临床变现多样,目前尚无统一的治疗标准,管理治疗该疾病通常需跨越多个医学亚专科。美国波士顿儿童医院KTS管理小组^[25]于2016年发表的临床实践指南可为治疗该疾病提供一些指导与建议,但KTS患者个体间临床异质性较大,仍需医务工作者对患者实施个体化管理,并建议转诊至有经验处理过度生长和脉管异常的专科中心,为患者提供多学科护理。

复杂的血管畸形患者主要由皮肤科医生、整形外科医生、血管外科医生和其他亚专科医生管理。皮肤科医生可以借助各类激光治疗毛细血管畸形,即鲜红斑痣。595 nm脉冲染料激光是常用的治疗方式,海姆泊分-光动力治疗打开了鲜红斑痣治疗的新篇章。尽早对毛细血管畸形进行干预,有利于其恢复。KTS患者的静脉曲张可通过间歇性休息、肢体抬高和穿着分级加压服保守治疗^[29]。放射介入科医生和外科医生可以对显著畸形的静脉进行血管内介入治疗或外科手术。当KTS患者接受外科和介入治疗时,需要仔细的计划,因为这些患者不仅有手术前后静脉血栓栓塞的风险,还有术中出血的风险。美国儿科血液学/肿

瘤学学会血管异常特别兴趣小组已经提出了血管畸形围手术期抗凝治疗的建议。靶向治疗如PIK3或mTOR选择性抑制剂仍处于发展阶段,部分研究^[30-32]显示:mTOR抑制剂可用于治疗伴复杂性淋巴管畸形的KTS患者,西罗莫司是一种长期口服药物,需要定期随访和监测潜在的西罗莫司相关并发症,衡量每个患者的风险效益,更多靶向药物的研究与开发将为治疗KTS开辟新的前景。

KTS患者过度生长的肢体可通过整形外科医生和骨科医生的管理获益,同时康复科医生和物理治疗师给予其非手术治疗也可以改善患肢功能。对于肢体长度差异小于2 cm时,可穿戴矫形鞋补偿肢体长度差异。2~3 cm或以上的差异可能会导致明显的行走困难、姿势异常和对侧肢体的代偿性改变。肢体长度差异应该在不可逆转前,通过手术缩短肢体解决^[29]。准确测量和充分评估后,在11~12岁时进行股骨远端或胫骨近端的髓骨干固定术被认为是患者有益的^[33]。病理性骨折与KTS患区的孤立的骨质疏松性骨相关。Redondo等^[34]推荐预防性双膦酸盐干预以预防这些骨折,但没有前瞻性研究评估这种治疗策略的有效性。手术干预可以显著改善疼痛和残疾。颌面部的过度生长目前尚无有效处置,需口腔科医生进行长期管理、对症治疗^[35]。

妊娠相关的生理变化可能会加重KTS的问题。过去,临床医生通常认为KTS是妊娠的相对禁忌证,因为从理论上来说,KTS会增加出血或静脉血栓栓塞的风险,这些风险是由生理变化引起的,如心输出量增加、腿部水肿和静脉压升高^[36]。然而,一项回顾性研究^[37]认为怀孕并不会增加静脉血栓和出血的风险。但使用低分子量肝素预防性抗凝对妊娠的KTS患者是有益的^[36]。及时的产前诊断KTS患儿非常重要,妊娠产检过程中的超声检查是筛查随诊KTS的首选方法,提供家庭和孕产妇是否继续妊娠及妊娠保健的咨询,分娩方式的选择和KTS新生患儿的护理需要多学科共同协作^[22-23]。

KTS患者及其家属的心理健康状况需要被关注。适当干预儿童患者适应、应对和焦虑相关的心理问题,帮助家庭应对诊断、心理健康及养育的问题,同样需要管理团队提供帮助。

6 结语

KTS目前无法根治,长期密切跟踪患者,有效的个体化影像学评估及多学科管理、对症处理、减少并发症是本病的管理目标。KTS虽然

属于PROS, 但仍有别于其他复杂脉管畸形, 如CLOVES综合征、Proteus综合征、伴过度生长的毛细血管静脉畸形、伴过度生长的弥漫性毛细血管畸形以及Parkes Weber综合征等。临床医师需要充分认识本病, 在特定的时期给与患者合适的建议与干预, 可有效改善患者生活质量。NGS和PI3K/AKT/mTOR信号通路的靶向治疗为治疗KTS提供了新的可能。

参考文献

- Klippel M, Trenaunay P. Du naevus variqueux osteohypertrophique[J]. Arch Gen Med, 1900, 185: 641-672.
- Oduber CEU, van der Horst CMAM, Hennekam RCM. Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Ann Plast Surg, 2008, 60: 217-223.
- Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J, et al. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(1): 17-19.
- Tian XL, Kadaba R, You SA, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Nature, 2004, 427(6975): 640-645.
- Kulungowski AM, Fishman SJ. Management of combined vascular malformations[J]. Clin Plast Surg, 2011, 38: 107-120.
- Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications[J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51: 391-398.
- Blatt J, Finger M, Price V, et al. Cancer risk in Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Lymphat Res Biol, 2019, 17(6): 630-636.
- Malgor RD, Labropoulos N. Diagnosis of venous disease with duplex ultrasound[J]. Phlebology, 2013, 28(Suppl 1): 158-161.
- Liu NF, Lu Q, Yan ZX. Lymphatic malformation is a common component of Klippel-Trenaunay syndrome[J]. J Vasc Surg, 2010, 52: 1557-1563.
- John PR. Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2019, 22(4): 100634.
- Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, et al. Vascular malformations. Part II: associated syndromes[J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 56: 541-564.
- Cohen MM Jr. Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Am J Med Genet, 2000, 93: 171-175.
- Hung JW, Leung MW, Liu CS, et al. Venous malformation and localized intravascular coagulopathy in children[J]. Eur J Pediatr Surg, 2017, 27(2): 181-184.
- Reis J 3rd, Alomari AI, Trenor CC 3rd, et al. Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trenaunay syndrome[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2018, 6(4): 511-516.
- Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, et al. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review[J]. Pediatrics, 2005, 115: 744-749.
- Harvey JA, Nguyen H, Anderson KR, et al. Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(5): 899-903.
- Nguyen HL, Bonadurer GF 3rd, Tollefson MM. Vascular malformations and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Dermatol, 2018, 154(6): 661-669.
- Jeong SH, Joo D, Lim TJ. Newly diagnosed Klippel-Trenaunay syndrome presenting with rectal polyposis in a male pediatric patient: a case report[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2020, 23(1): 115-120.
- Husmann DA, Rathburn SR, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: incidence and treatment of genitourinary sequelae[J]. J Urol, 2007, 177(4): 1244-1249.
- Saleem MA, Zahra NE, Hemani F, et al. Cerebral Cavernous angioma associated with Klippel Trenaunay syndrome treated with gamma knife radiosurgery: case report and literature review[J]. Cureus, 2019, 11(3): e4318.
- U. S. National Library of Medicine. Genetics home reference[EB/OL]. [2020-08-18]. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/meniere-disease#inheritance>.
- Ivanitskaya O, Andreeva E, Odegova N. Prenatal diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome: Series of four cases and review of the literature[J]. Ultrasound, 2020, 28(2): 91-102.
- Chadha R. Management of pregnancy with Klippel-Trenaunay-weber syndrome: a case report and review[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2018, 2018: 6583562.
- Wang SK, Drucker NA, Gupta AK, et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trenaunay syndrome[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2017, 5: 587-595.
- KTS Working Group. Clinical Practice Guidelines for Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS)[R]. Boston: Boston Children's Hospital, 2016.
- Bertino F, Braithwaite KA, Hawkins CM, et al. Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies[J]. Radiographics, 2019, 39(2): 491-515.
- Ten Broek RW, Eijkelenboom A, van der Vleuten CJM, et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of vascular malformations: a study of 319 cases[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2019, 58(8): 541-550.
- Palmieri M, Pinto AM, di Blasio L, et al. A pilot study of next generation sequencing-liquid biopsy on cell-free DNA as a novel non-invasive

- diagnostic tool for Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Vascular, 2020, Online ahead of print.
29. Capraro PA, Fisher J, Hammond DC, et al. Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Plast Reconstr Surg, 2002, 109: 2052-2060.
30. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies[J]. Pediatrics, 2016, 137(2): e20153257.
31. di Blasio L, Puliafito A, Gagliardi PA, et al. PI3K/mTOR inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by PIK3CA-activating mutations[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 45.
32. Henneon P, Mestre S, Nou M, Quere I. New nosological and therapeutic perspectives in syndromic vascular malformations with a vein-lymphatic component[J]. Rev Med Interne, 2018, 39(10): 800-804.
33. Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, et al. Wound-healing problems associated with combined vascular malformations in Klippel-Trenaunay syndrome[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2019, 8(6): 246-255.
34. Redondo P, Aguado L, Martínez-Cuesta A. Diagnosis, and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis[J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 65: 893-906.
35. Ogawa T, Cheng ES, Muramoto K, et al. Long-term management, and maxillofacial growth in a Klippel-Trenaunay Syndrome patient[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2020, 57(6): 782-790.
36. Horbach SE, Lokhorst MM, Oduber CE, et al. Complications of pregnancy and labour in women with Klippel-Trenaunay syndrome: a nationwide cross-sectional study[J]. BJOG, 2017, 124(11): 1780-1788.
37. Marvin EK, Schoch JJ, Nguyen H, et al. Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(6): 1277-1282.

本文引用: 张红琴, 栗玉珍. Klippel Trenaunay综合征的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1690-1695. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.036

Cite this article as: ZHANG Hongqin, LI Yuzhen. Research progress in Klippel Trenaunay Syndrome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(7): 1690-1695. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.036