

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Una plica cutanea sospetta... il primo passo verso la diagnosi di sindrome di Klippel-Trenaunay

S. Esposito, P. Ercolini, T. Montini, G. Rasca

Pediatr di famiglia, Napoli

Indirizzo per corrispondenza: tom.montini@libero.it

A suspicious cutaneous plica... the first step towards the diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome

Key words: Klippel-Trenaunay syndrome, case report, diagnosis, guidelines

Abstract

We describe a case of Klippel-Trenaunay syndrome (KTS) diagnosed to a one-year female child followed by our ambulatory of general paediatrics. We diagnosed the KTS on the basis of a (pseudo) hemihypertrophy of the legs and of a large capillary angioma of the whole right leg. We also debate on the difficulty to find clear guidelines for the diagnosis and follow-up of KTS in the literature.

SUMMARY

CASO CLINICO

La piccola L. è nata da parto cesareo d'elezione a 39 settimane di età gestazionale dopo una gravidanza normocondotta. Il peso alla nascita è stato di 2630 g con indice di Apgar 8 (ad 1') e 9 (a 5'). Alla prima visita effettuata presso il nostro ambulatorio viene riscontrato un angioma capillare piano superficiale, serpiginoso, di grosse dimensioni, esteso a tutto l'arto destro (Figura 1), e un altro di piccole dimensioni a livello della palpebra sinistra. Alle visite successive la crescita della bambina è apparsa sempre soddisfacente; allattamento materno, normale svezzamento, adeguato sviluppo psicomotorio.

L. viene al nostro ambulatorio all'età di un anno per un bilancio di salute. La mamma ha notato una piega cutanea al terzo distale della gamba sinistra, asimmetrica rispetto alla destra (Figura 1) e chiede se è "normale". Alla visita la bambina è in perfette condizioni generali e la piega sembra effettivamente "strana" per la sua asimmetria rispetto all'arto controlaterale. L'impressione è che i due arti siano lievemente diversi di dimensione, e la piega sembra dovuta ad una maggiore presenza di tessuto sottocutaneo; non si avverte pastosità alla digi-
topressione, non c'è storia di edemi; i polsi femorali sono

normopulsanti da entrambi i lati. Decidiamo di misurare gli arti: l'arto sinistro è leggermente più lungo del destro (circa 4-5 mm), la circonferenza della coscia e della gamba leggermente più grandi e anche il piedino è di pochi millimetri più lungo del controlaterale.

Ci prendiamo un giorno per studiare.... angiomatosi più emiipertrofia è uguale a sindrome di Klippel-Trenaunay. La consulenza genetica conferma la diagnosi.

DISCUSSIONE

La **sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS)**, nota anche come **sindrome angio-osteoiipertrofica**, è descritta come una malattia rara. In letteratura non siamo riusciti a trovare alcun accenno all'incidenza, ma tra il 1970 e il 2005 presso la Mayo Clinic ne sono stati osservati 218 casi¹, e un altro lavoro ne descrive oltre 700 casi², quindi, tanto rara non sembrerebbe. La triade di manifestazioni cliniche, così come descritte originariamente da Maurice Klippel e Paul Trenaunay nel 1900, include malformazioni capillari cutanee, ipertrofia ossea e dei tessuti molli e varici venose, anche se la triade coesiste soltanto in circa il 60% dei casi³. Successivamente Parkes Weber aggiunse alla descrizione la presenza di fistole arterovenose, e dopo una lunga diatriba in letteratura, oggi la sindrome di Parkes-Weber è considerata un'entità separata che include la triade della KTS associata a fistole arterovenose.

La **malformazione vascolare** è presente alla nascita e di solito coinvolge un arto, preferenzialmente inferiore (come nel caso della nostra piccola L.); più raramente coinvolge più arti, il tronco, il volto o, raramente, il corpo intero^{3,4}. La malformazione vascolare (capillari telengectasici dilatati) è tipicamente rappresentata da un nevo color vinoso, generalmente localizzato nell'area ipertrofica (come nel nostro caso), che a differenza degli emangiomi non ha la tendenza a regredire spontaneamente con l'età⁵. Va sottolineato che, mentre la maggior parte degli studi è concorde nel ritenere che la malformazione vascolare sia sempre presente, uno studio su 614 pazienti ne riporta la presenza soltanto in un terzo dei casi².

Le varicosità venose diventano invece tipicamente evidenti omolateralmente alla malformazione vascolare dopo che il bambino ha iniziato a camminare. Anche su questo punto la letteratura è discorde: varicosità venose compaiono dal 50 al 100% dei casi, ma non è ben chiaro fino a che età possano iniziare a comparire (nella nostra bambina, a tutt'oggi non sono evidenti). Tali varicosità possono riguardare anche l'intero arto inferiore (in alcuni pazienti è descritta la vena di Klippel-Trenaunay) che compare alla nascita e si estende dal piede fino alla regione gluteale, drenando nella femorale profonda o nel sistema iliaco⁶. Nel nostro caso abbiamo eseguito una valutazione vascolare ecodoppler degli arti inferiori che non ha mostrato anomalie. Sono state descritte (l'incidenza non è condivisa) varici venose negli organi interni (vescica,

colon). Un'ecografia addominale (difficile dire quanto sia in assoluto dirimente) non ha mostrato anomalie nella piccola L.

Diversi lavori riportano **complicanze vascolari**, da emorragie (anche severe) a tromboflebiti, fino ad embolie polmonari. La sensazione è che la severità di tali complicanze sia inversamente proporzionale alla loro frequenza; in ogni caso, anche se non vi sono specifiche indicazioni in letteratura su questo punto, abbiamo ritenuto opportuno escludere, nella nostra piccola, la presenza di predisposizione trombofilica che potrebbe render più frequenti o severe tali complicanze, attraverso la valutazione della proteina C ed S, dell'antitrombina III, del fattore V di Leyden e della mutazione G20210A della protrombina (che non sono risultati alterati), ben consapevoli di aver esplorato soltanto una piccola parte dei fattori genetici di tipo protrombotico.

L'ipertrofia ossea e/o dei tessuti molli è un altro elemento tipico della KTS, e riconosce una patogenesi non nota ma indipendente dall'alterazione vascolare. E' talora evidente alla nascita, ma spesso si apprezza dopo il primo anno di vita (come nel caso della nostra piccola L.); l'ipertrofia ossea è spesso causa di un allungamento dell'arto (più raramente di un accorciamento). Nel nostro caso una radiografia comparativa degli arti inferiori ha mostrato un'uguale lunghezza dei segmenti ossei permettendo di attribuire la dismetria alla sola ipertrofia dei tessuti molli. Nei casi descritti in letteratura, l'emiipertrofia è tipicamente omolaterale rispetto alla lesione angiomatica. Il caso descritto è in questo senso atipico poiché l'ipertrofia, per quanto lieve, è localizzata all'arto controlaterale, ma anche questa è un'evenienza possibile.

Altre caratteristiche, meno costanti, della malattia sono³:

- macrocefalia con viso asimmetrico (assente nella nostra piccola);
- emangiomi del volto (idem);
- glaucoma (una visita oculistica nel nostro caso ha escluso glaucoma e cataratta); andrà ripetuta? Con che cadenza? Dalla letteratura non è chiaro se queste complicanze possono comparire tardivamente;
- mani e piedi grandi con macrodattilia (assenti nel nostro caso); osteosclerosi ed osteoperosi, calcificazioni endocraniche (escluse nel nostro caso da una radiografia del cranio);
- edema ed ulcere cutanee (assenti nella piccola L.);
- complicanze renali, inizialmente ritenute rare, poi documentate in circa il 30% dei pazienti; una review su una rivista del settore le descrive fin troppo in dettaglio; peccato che l'unica indicazione che non si riesce a evincere da quel lavoro (retrospettivo) è il tipo di monitoraggio che

andrebbe effettuato ad un nuovo paziente, e soprattutto se vi è un'età in cui si potrà "abbassare la guardia".

Molto interessante la genetica della KTS: tra le tante teorie proposte, e tra l'eterna diatriba tra i fautori della predisposizione genetica (concordanza in gemelli monozygotici, casi familiari multipli, etc..) e i fautori della malattia sporadica (discordanza in gemelli monozygotici e scarsa incidenza di casi familiari multipli!)⁷ abbiamo imparato che esiste un'eredità di tipo "paradominante"⁸; in altri termini gli individui affetti dalla sindrome nascerebbero con una mutazione in eterozigosi a livello di un gene codificante una proteina coinvolta con l'angiogenesi⁹ o con la vasculogenesi, ma la malattia si manifesta soltanto nei casi in cui si verifica una seconda mutazione somatica (ciò spiegherebbe sia il pattern "a mosaico" riscontrato nella maggior parte dei pazienti, sia gli sporadici casi familiari). Nel caso della nostra bambina, l'anamnesi familiare è risultata negativa.

COMMENTO

La nostra difficoltà non è stata quella di formulare la diagnosi (in questo le moderne risorse d'aggiornamento ci sono state preziose) ma trovare delle linee guida univoche e chiare (in letteratura, o presso qualche struttura di secondo o terzo livello) che ci suggerissero il monitoraggio più adeguato delle possibili complicanze della malattia. Ottenuta la diagnosi siamo andati in cerca di qualche ausilio bibliografico che ci guidasse nella gestione della piccola paziente. Una ricerca in "Medline" non ha evidenziato nessun lavoro di metaanalisi sulla sindrome, e delle circa 90 review pubblicate sulla malattia, nessuna di esse descrive in maniera organica la gestione clinica della KTS e delle sue eventuali complicanze, e nessuna review è presente su riviste di pediatria generale. *Medico e Bambino* dedica un piccolo paragrafo alla malattia nel corso di un aggiornamento monografico intitolato "Emangiomi e malformazioni vascolari" di oltre 10 anni fa¹⁰. La maggior parte dei lavori si sofferma su aspetti specifici della sindrome, come quelli di interesse dermatologico, di chirurgia plastica, sulle complicanze urologiche o ortopediche, sulla diagnostica radiologica o sulle peculiarità genetiche della malattia.

Il management della KTS, così come le indagini diagnostiche ausiliarie da effettuare dovrebbe essere personalizzato, e guidato dalla valutazione clinica multidisciplinare del paziente³. Il trattamento è generalmente conservativo.

In conclusione: la piccola L. presenta (per ora) soltanto l'angiomatico e l'ipertrofia dell'arto inferiore sinistro; riteniamo che il profilo delle indagini effettuate sia sufficiente ad escludere (per ora) le più comuni complicanze della malattia.



Figura 1. Angioma capillare piano superficiale, serpiginoso, di grosse dimensioni, esteso a tutto l'arto destro

Bibliografia

- Husmann DA, Rathburn SR, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: incidence and treatment of genitourinary sequelae. *J Urol* 2007;177:1244-9.
- Servelle M. Klippel and Trenaunay's syndrome, 768 operated cases. *Ann Surg* 1985;201:365-73.
- Kihiczak GG, Meine JG, Schwartz RA, et al. Klippel-Lindau syndrome: a multisystem disorder possibly resulting from a pathogenic gene for vascular and tissue overgrowth. *Int J Dermatol* 2006;45:883-90.
- Berry SA, Peterson C, Mize W. Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet* 1998;79:319-26.
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-22.
- Roebuck DJ. Pictorial review: the imaging features of lower limb Klippel-Trenaunay syndrome. *Clin Radiol* 1994;49:346-60.
- Aelvoet GE, Jorens PG, Roelen LM. Genetic aspects of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Br J Dermatol* 1992;126:603-7.
- Happle R. Klippel-Trenaunay syndrome: is it a paradigmatic trait? *Br J Dermatol* 1993;128:465-6.
- Tian XL, Kadaba R, You SA, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004;427:640-5.
- Dalmonte P, Bava G, Camassa N, Zannini L. Emangiomi e malformazioni vascolari. *Medico e Bambino* 1997;5:293-300.