УДК 616-007.61-031.85-008.6

СИНДРОМ КЛИППЕЛЯ – ТРЕНОНЕ – ВЕБЕРА

Игушева Н.А., Кузнецова В.В.

*ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,
Пермь, e-mail: igusevan@rambler.ru*

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – состояние, влияющее на развитие кровеносных сосудов, кожи, мышц и костей. Данное расстройство имеет характерные черты в виде классической триады: капиллярную гемангиому, называемую винным пятном, гипертрофию мягких тканей и костей, пороки развития вен. Это состояние было впервые описано французскими врачами Морисом Клиппелем и Паулем Треноне в 1900 году, которое они его называли «nevus vasculosus osteohypertrophicus». Немецко-британский врач Фредерик Паркес Вебер описал случаи 1907 и 1918 годов, которые были похожи, но не идентичны тем, которые описывали Клиппель и Треноне. Врожденный дефект поражает мужчин и женщин в равной степени и не ограничивается в пределах какой-либо расовой группы. Не имеется абсолютного подтверждения, что патология носит генетический характер, хотя изучение ее все еще продолжается.

Ключевые слова: синдром Клиппеля – Треноне – Вебера, винное пятно, гипертрофия мягких тканей и костей, пороки развития вен, генная мутация, лимфостаз, PIK3CA, p110α, PI3K.

KLIPPEL – TRENAUNAY – WEBER SYNDROME

Igusheva N.A., Kuznetsova V.V.

*«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: igusevan@rambler.ru*

Klippel-Trenaunay syndrome is a condition that affects the development of blood vessels, soft tissues (such as skin and muscles), and bones. The disorder has three characteristic features: the capillary hemangioma called a port-wine stain, abnormal overgrowth of soft tissues and bones, and vein malformations. This condition was first described by French physicians Maurice Klippel and Paul Trénaunay in 1900; they referred to it as «naevus vasculosus osteohypertrophicus». The German-British physician Frederick Parkes Weber described cases in 1907 and 1918 that were similar but not identical to those described by Klippel and Trénaunay. The birth defect affects men and women equally and is not limited to any racial group. It is not certain if it is genetic in nature, although testing is ongoing.

Keywords: Klippel – Trenaunay – Weber syndrome, port-wine stain, hypertrophy of soft tissues and bones, venous malformations, gene mutations, lymphedema, PIK3CA, p110α, PI3K.

История

В 1900 году известные французские медики Клиппель и Треноне впервые описали синдром у 2-х пациентов с винным пятном, варикозным расширением вен конечности, а также с гипертрофией костных и мягких тканей пораженных конечностей. Они назвали синдром «naevus vasculosus osteohypertrophicus». В 1907 году Паркес Вебер, не подозревая об открытии Клиппеля и Треноне, описал пациента с тремя вышеупомянутыми симптомами, а также с артериовенозной мальформацией пораженной конечности. Он назвал этот процесс гемангиэктатической гипертрофией [1].

Определение и клиника

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – состояние, влияющее на развитие кровеносных сосудов, кожи, мышц и костей. Данное расстройство имеет характерные черты в виде классической триады: капиллярную гемангиому, называемую винным пятном, гипертрофию мягких тканей и костей, пороки развития вен [4].

Большинство людей с синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера с рождения имеют винное пятно, которое появляется в результате отека мелких кровеносных сосудов вблизи поверхности кожи [2]. Винные пятна плоские, имеют четкие границы, варьируются от бледно-розового до темно-бордового цвета, обычно локализируются на латеральной части одной конечности. С возрастом пораженный участок может стать светлее или темнее. Глубина гемангиомы может быть различной: она может быть ограничена кожей или проникать в низ лежащие слои, включающие мышцы и кости [1]. Висцеральные органы, такие как селезенка, печень, мочевого пузырь и толстая кишка, а также плевра, тоже могут быть вовлечены в патологический процесс [7].

Гипертрофия костных и мягких тканей является третьим признаком синдром Клиппеля – Треноне – Вебера. Гипертрофия конечности может быть вторичной по отношению к увеличенной длине (костное участие) и / или увеличению обхвата (вовлечение мягких тканей) [3]. Гипертрофия может быть

оценена при рождении, а также в первые годы жизни. Большую степень гипертрофии можно наблюдать у пациентов с имеющейся у них артериовенозной мальформацией [1].

Обычно паталогический рост ограничен одной конечностью, чаще всего ногой, однако, разрастание также может затронуть руки, реже шею, голову и поясницу [5]. Аномальный рост может вызывать боль, чувство тяжести, снижение объема активных движений в зоне поражения. Также чрезмерный рост одной ноги приводит к проблемам с ходьбой. Иногда вовлеченная в процесс конечность может быть атрофирована, а не гипертрофирована [6].

Пороки развития вен являются третьей важной особенностью клинического течения синдрома Клиппеля – Треноне – Вебера. В эту группу аномалий входят варикозные расширения вен (обычно на латеральных сторонах бедер и на икрах ног), которые иногда замечаются при рождении [7]. Варикоз может не визуализироваться до тех пор, пока ребенок не начнет ходить. Варикозы могут быть обширными, хотя чаще всего они локализируются в пределах подкожной вены ноги [2].

Глубокие вены конечностей также могут вовлекаться в патологический процесс, повышая риск возникновения тромбоза, называемого тромбозом глубоких вен. Впоследствии оторвавшийся тромб, проходя с током крови через легкие, может привести к развитию легочной эмболии. В редких случаях варикозное расширение сосудов наблюдаются в мочевом пузыре, толстой кишке и легких [4].

Варикозы могут остаться стабильными в размере или постепенно расширяться, о чем будут свидетельствовать появление болей и лимфостаз. Эти симптомы могут ухудшиться во время беременности [1].

Другими особенностями клинического течения этого синдрома являются: лимфатическая обструкция, расщепление позвоночника, гипоспадия, синдактилия, олигодактилия, полидактилия, гипергидроз, гипертрихоз, парестезии, декальцификация костей, хроническая венозная недостаточность, застойный дерматит, плохое заживление ран, изъязвление, тромбоз, ангиосаркома. Орофасциальные аномалии могут потребовать специализированного ухода за зубами и анестезию [2].

Эпидемиология

Синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера страдает не менее 1 на 100 000 человек по всему миру. Нет подтверждения о том, что данная патология развивается у представите-

лей определенной расы. Страдают как мужчины, так и женщины в равной степени [3].

Патофизиология

Точная причина синдрома Клиппеля – Треноне – Вебера неизвестна, хотя существуют несколько теорий. Близнак и Стэпл предложили теорию внутриутробного повреждения симпатических ганглиев или латерального промежуточного тракта, что приводит к дилатации микроскопических артериовенозных анастомозов [3]. Сервелль считал, что аномалии развития глубоких вен, с результирующей обструкцией венозного потока, приводят к венозной гипертензии, развитию варикоза и гипертрофии конечностей [6]. МакГрори и Амадио полагают, что лежащая в основе смешанная мезодермальная и эктодермальная дисплазия, вероятно, ответственны за развитие данного синдрома [7].

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера почти всегда является спорадическим, что означает, что он возникает у людей, не имеющих данной патологии в своей семье [2]. Исследования показывают, что это состояние является следствием генных мутаций, которые не наследуются. Эти генетические изменения, вызываемые соматическими мутациями, возникают случайным образом в одной клетке на ранних стадиях развития до рождения. По мере того как клетки продолжают делиться в период внутриутробного развития организма, одни дочерние клетки, возникшие от мутировавшей материнской, будут иметь мутации, а другие нет. Эта смесь клеток с генетической мутацией и без нее именуется понятием мозаицизм [1].

Также Кихичаком было высказано предположение, что синдром Клиппеля – Треноне – Вебера может быть вызван мутацией гена PIK3CA. Этот ген кодирует белок p110 α , который является субъединицей фермента, называемого фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K). PI3K играет важную роль в клеточной жизнедеятельности, в том числе влияние на их пролиферацию, миграцию и выживаемость.

При возникновении мутаций в гене PIK3CA, подвергается изменению как белок p110 α , так и фермент PI3K, вследствие чего у последнего неестественным образом повышается активность, позволяющая клеткам непрерывно расти и делиться. Повышенная клеточная пролиферация приводит к патологическому росту мягких тканей, костей и кровеносных сосудов [1].

Осложнения

- Осложнениями гемангиом являются повреждение и изъязвление кожи, кровотечение и присоединение вторичной инфекции [4].
- Варикозное расширение вен приводит к развитию парестезий, венозных язв, тромбозов легочной артерии, тромбозов, застойного дерматита, кровоизлияний, гнойного воспаления подкожной клетчатки, отеков, вызванных лимфостазом [7].
- Гипертрофия конечности может привести к последующему сколиозу позвоночника, нарушениям походки [3].
- Реже, осложнениями данной патологии являются сращения некоторых пальцев рук или ног (синдактилия) или увеличение их числа (полидактилия) [6].
- Также у пациентов с этим синдромом имеется склонность к развитию дегенеративных заболеваний суставов в раннем возрасте [1].

Список литературы

1. Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome: Genetics home reference. – 1995 [Электронный ресурс]. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klippel-trenaunay-syndrome#sourcesforpage> (дата обращения: 24.02.2018)
2. Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome: Cardiology news & opinion. – 1994 [Электронный ресурс]. URL: <https://reference.medscape.com/article/1084257-differential> (дата обращения 25.02.2018).
3. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, Rialon KL, Guevara CJ, Alomari AI, Greene AK, Fishman SJ, Kozakewich HP, Maclellan RA, Mulliken JB, Rahbar R, Spencer SA, Trenor CC 3rd, Upton J, Zurakowski D, Perkins JA, Kirsh A, Bennett JT, Dobyns WB, Kurek KC, Warman ML, McCarroll SA, Murillo R. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):1048-54.
4. Sfaihi L, Aissa K, Fourati H, Kamoun F, Mnif Z, Kamoun T, et al. Klippel Trenaunay syndrome in association with Sturge Weber syndrome about one case. *Tunis Med.* 2016 Feb. 92(2):173-4.
5. Sung HM, Chung HY, Lee SJ, Lee JM, Huh S, Lee JW, et al. Clinical Experience of the Klippel-Trenaunay Syndrome. *Arch Plast Surg.* 2015 Sep. 42 (5):552-8.
6. Upadhyay H, Sherani K, Vakil A, Babury M. A case of recurrent massive pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome treated with thrombolytics. *Respir Med Case Rep.* 2016. 17:68-70.
7. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol.* 2016 Jan;25(1):17-9.