

· 综述 ·

Klippel-Trenaunay 综合征的研究进展

刘纪兰¹ 刘海燕²¹ 临沂市妇幼保健院 上海交通大学附属上海儿童医学中心临沂医院小儿消化内科, 临沂 276000; ² 山东第一医科大学附属省立医院儿科, 济南 250021

通信作者: 刘海燕, Email: haiyan0326@163.com



全文二维码

【摘要】 Klippel-Trenaunay 综合征 (Klippel-Trenaunay syndrome, KTS) 是一种以毛细血管畸形、静脉畸形、肢体肥大为主要表现的过度生长综合征, 大多数于新生儿期、婴儿早期、儿童期被发现。目前其病因及发病机制正在进一步研究中, 多与体细胞 *PIK3CA* 基因突变相关。患儿临床表现多样, 不同脏器系统受累可引起相应的并发症。目前本病尚无法根治, 以保守治疗为主, 主要的管理目标是早期诊断, 尽早干预, 减少并发症, 促进患儿健康发育, 提高生活质量。

【关键词】 Klippel-Trenaunay 综合征; 静脉畸形; 管理; 淋巴管畸形; *PIK3CA* 基因

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2020MH144)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202111013-017

Research advances in Klippel-Trenaunay syndrome in children

Liu Jilan¹, Liu Haiyan²¹ Department of Pediatric Gastroenterology, Linyi Maternal & Children's Healthcare Hospital, Linyi Branch of Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Linyi 276000, China;² Department of Pediatrics, Affiliated Shandong Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Corresponding author: Liu Haiyan, Email: haiyan0326@163.com

【Abstract】 Klippel Trenaunay syndrome (KTS) is an overgrowth syndrome characterized by capillary malformations, venous malformations, extremity hypertrophy and with or without lymphatic malformations. It frequently occurs in neonates, infants and toddlers. Its etiology and pathogenesis have been associated with mutations in somatic *PIK3CA* gene. Its clinical manifestations are diverse and affect different organ systems. Currently there is no cure and conservative measures are applied. The major goals are early diagnosis, early intervention, reducing complications, promoting healthy development and improving quality-of-life.

【Key words】 Klippel-Trenaunay Syndrome; Venous Malformations; Management; Lymphatic Malformations; *PIK3CA* Gene

Fund program: General Project of Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2020MH144)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202111013-017

Klippel-Trenaunay 综合征 (Klippel-Trenaunay syndrome, KTS) 是一种罕见的、复杂先天性静脉畸形综合征, 被称为血管成骨肥大综合征或血管扩张性肥大。Klippel 和 Trenaunay 在 1900 年首次描述了血管畸形和四肢肥大之间的关系, 称之为静脉畸形骨肥大综合征, 后来该病被称为 KTS, 其发病率为 0.01%~0.05%^[1-4]。KTS 的病因和发病机制尚不明确, 其临床表现多样, 可累及多个脏器系统, 并导致一系列并发症。目前 KTS 以保守治疗为主, 辅以激光、放射等治疗手段, 病情严重者可考虑手术。

一、病因及发病机制

KTS 病因复杂, 且发病机制不明确, 文献中提出了多种

假设: 包括染色体发生易位及基因突变、深静脉闭锁、慢性静脉高血压、胚胎期血管系统不完全消退以及中胚层异常等^[2]。在遗传方面, *PIK3CA* 相关过度生长谱 (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS) 是一组由体细胞 *PIK3CA* 基因激活突变引起的疾病谱系, KTS 被归类于 PROS 中。di Blasio 等^[5] 在小鼠活胚胎中植入 *PIK3CA* 突变后, 发现其胚胎出现显著的血管缺陷和生长迟缓。Palmieri 等^[6] 在诊断 KTS 患者的过程中发现均携带 *PIK3CA* 突变基因。*PIK3CA* 基因中促丝裂原活化受体酪氨酸激酶突变, 可激活磷酸乙酰胺 3 激酶 (phosphoacetamide 3-kinase, PI3K), 从而促进磷脂酰肌醇二磷酸 (phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate, PIP2) 向磷脂酰

肌醇三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)转化, PIP3 作为蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)的对接支架, 通过磷酸化激活, 这种反应可以被肿瘤抑制蛋白基因 *PTEN* 逆转。在缺乏肿瘤抑制因子结节硬化蛋白的情况下, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的活性增强, 可导致体细胞功能改变和组织过度生长, 而西罗莫司可抑制 mTOR 活性^[7]。未来的研究可重点关注西罗莫司治疗 *PIK3CA* 突变致 KTS 的疗效^[8]。

二、临床表现

KTS 常被归为混合类型的血管畸形, 表现为皮肤毛细血管畸形(红葡萄酒样斑或瘤)、静脉曲张畸形、四肢软组织和(或)骨骼肥大的过度生长, 多累及单侧, 可能伴有淋巴管畸形、深静脉畸形, 很少累及双侧肢体和上肢, 少部分累及内脏器官而出现相应的临床表现(如深静脉血栓形成、肺栓塞、消化道出血、尿道下裂、少指、感觉异常、血管瘤、溃疡、淤血性皮炎、受累骨脱钙、骨折、脊柱裂等)^[2]。

(一) 皮肤毛细血管畸形(红葡萄酒样斑或瘤)

血管畸形主要包括动脉、静脉和动静脉混合畸形。红葡萄酒样斑或瘤大多在出生时分布在患肢和邻近躯干, 表现为不规则的红色或紫色样斑块, 其融合成片或散在分布, 部分边缘可能有线性边界, 如果血管畸形或血管瘤分布在躯干部位, 界限就会相对明显^[2]。此外, 在原发皮损的基础上有继发肿瘤的风险^[9]。

(二) 静脉曲张、畸形

静脉曲张通常出现在婴儿时期, 在青少年时期发展^[10]。静脉曲张可累及深静脉, 患肢深静脉系统可出现发育不全、闭锁、重复和静脉瓣膜形成异常, 最终形成异常静脉系统(如纤维韧带、肌肉异常、异常的动脉和静脉鞘压迫深静脉)。KTS 的严重程度可根据受累血管发育不良的类型分为 4 类: ①静脉发育异常; ②动脉发育不良; ③动脉和相关静脉发育不良, 静脉扩张(无动静脉分流); ④混合型血管发育不良(非典型 KTS)^[1,11]。

神经系统血管受累的情况均有文献报道^[12-14]; Covington 等^[14]依据国际脉管异常研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)标准筛选出 50 例 KTS 患者, 其中 34 例存在颅内神经血管异常, 8 例为多发性异常(主要累及静脉系统)。

(三) 骨和软组织肥大

骨和软组织的肥大是 KTS 的一个重要特征, 多数累及单侧下肢, 在 KTS 临床表现中最易发生变化; 部分患儿肢体无肥大现象, 反而表现为发育不良^[2,15]。肢体长度的增加与骨肥厚有关, 而肢体周长的增加则与软组织肥厚有关, 随着年龄的增长, 肢体长度的差异可能会逐渐增大^[16]。约 29% 的 KTS 患者出现并指、大指、多指和髋关节发育不良^[2]。

(四) 淋巴管畸形

淋巴管畸形(lymphatic malformation, LM)表现为囊性 LM 引起的局部或全身过度生长, 有时伴有淋巴水肿; 对侧足常有淋巴肿胀和脂肪沉积。LM 也可发生在骨盆、膀胱、下消化

道、脾脏。超声和(或)MRI 可以证实 LM, 淋巴造影检查可显示淋巴管减少或缺乏^[17]。因为乳糜回流到肢体, 很少会出现乳糜漏, 当淋巴管侵及或压迫直肠, 可能造成便秘, 也可见肠淋巴管扩张导致蛋白丢失性肠病^[16]。

(五) 静脉血栓形成

KTS 患者发生血栓事件的风险达 22% 左右, 这可能与血管畸形部位的高凝机制有关, 随着血液停滞与异常静脉曲张, 血栓形成消耗凝血因子, 表现为 D-二聚体升高, 凝血酶原时间延长, 纤维蛋白原、蛋白 C 和 S 降低以及血小板减少^[18-19]。形成的血栓一旦脱落, 有致重要脏器发生栓塞的风险, 在 KTS 中, 接受长时间手术治疗的患者应重视肺栓塞风险^[18]。肺栓塞后不完全解除血管阻塞可能会导致慢性血栓栓塞性肺动脉高压症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)^[19]。

(六) 并发症

KTS 最常见的并发症为疼痛、出血、蜂窝织炎。38%~88% 的患者可有明显的疼痛症状, 其主要原因包括: ①慢性静脉功能不全; ②蜂窝织炎; ③血栓性静脉炎; ④深静脉血栓形成; ⑤血管畸形钙化; ⑥生长性疼痛; ⑦骨组织内血管畸形; ⑧关节炎; ⑨神经源性疼痛^[20]。Harvey 等^[20]研究结果提示, 年龄较大患者的疼痛症状与下肢静脉畸形有关, 而年龄小于 5 岁的患儿疼痛发生率较低; 此外, 该研究发现少部分患者并发抑郁症和焦虑症。

不同脏器系统受累可引起相应的并发症。静脉血栓可能导致肺动脉高压和右心衰竭^[19-21]; 感染并发脓毒性浅表血栓性静脉炎、蜂窝组织炎和患肢溃疡^[22]; 胃肠道受累可出现腹痛、消化道出血、腹泻、肠淋巴管扩张致蛋白丢失性肠病、贫血等症状, 其中最常见受累的部位是乙状结肠和直肠^[23]; 泌尿生殖系统受累可能在膀胱、阴囊、阴茎、外阴和阴道等部位出现血管畸形及出血。

三、诊断及鉴别诊断

KTS 诊断主要依据临床特点, 结合查体, X 线平片、彩超、CT 平扫、MRI、淋巴管造影等辅助检查来明确。根据 2018 年 ISSVA 的标准, KTS 的诊断标准包括患肢的毛细血管畸形(红葡萄酒样斑或瘤)、静脉曲张、骨和(或)软组织过度生长。KTS 三联征中出现 2 个及以上表现时即可临床诊断, 但无法进行病理学确诊。*PIK3CA* 基因检测可能有助于确定诊断。X 线平片、深静脉造影、超声、CT、MRI 和淋巴管造影等影像学检查手段均可用于 KTS 的诊断, 并有助于发现相关异常和并发症, 如血管瘤、静脉血栓、血栓性静脉炎、深静脉血栓形成、动静脉瘤、骨发育异常、动脉畸形、淋巴结病、淋巴水肿等^[3,15,24]。Deka 等^[3]研究发现 KTS 最常见的影像学特征为静脉异常、肌肉肥大。Alwalid 等^[24]及徐涛等^[25]均发现彩色多普勒超声在识别异常静脉系统和静脉曲张以及相关血管瘤方面发挥了重要作用, 因此彩超有望成为临床诊断 KTS 的首选影像学检查方法。特定的临床表现及影像学特点使 KTS 有别于其他复杂的组合型异常综合征, 应注意鉴别(表 1)^[15,26]。

四、治疗及管理

保守治疗是 KTS 主要的治疗方式(如分级压缩服或弹

表 1 Klippel-Trenaunay 综合征的鉴别诊断

Table 1 differential diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome

特征	Klippel-Trenaunay 综合征	毛细血管畸形伴组织过度生长	帕克斯韦伯综合征	CLOVES 综合征	巨脑毛细血管综合征
毛细血管畸形	+	+	+	+	+
静脉畸形或曲张	+	+/-	+/-	+	+/-
动静脉畸形	-	-	+	+/-	-
淋巴管畸形	+/-	-	-	+	-
过度生长	+	+	+	+	+
基因异常	+	-	-	+	+
表皮痣	-	-	-	+	-

力带,硬化治疗,栓塞、消融和激光,药物治疗等),旨在减少局部皮肤感染和出血,降低静脉栓塞事件的风险,并在发生栓塞时进行抗凝治疗^[15-16]。廖貽雨等^[27]及 Sung 等^[28]分别报道了患者患肢穿医用弹力袜、抬高患肢,患侧鞋垫内增高鞋垫及结合穿弹力服装或绷带等保守治疗是有效的,适用于肢体肥大、静脉淤滞和静脉炎的较大患儿,但对于婴幼儿而言,该方法有一定局限性^[28]。Lambert 等^[29]指出,静脉内机械化学消融术(mechanochemical endovenous ablation, MOCA)也是治疗 KTS 患者静脉曲张的一种安全有效的技术。此外,经皮介入治疗也为患者提供了一种新的治疗方法^[19]。

在药物治疗方面,Hammer 等^[30]对接受西罗莫司治疗的 KTS 患者进行随访,结果显示,在随访 12 个月的时间里所有患者的症状及生活质量均得到明显改善。西罗莫司可有效阻止血管畸形的发展,并改善 KTS 患者的生活质量^[16,30];其治疗成人 KTS 是安全有效的,但在儿童中应用较少,需同时密切监测患者的不良反应^[31]。

对于病情严重、不适合接受微创技术治疗的患者,可选择外科手术,主要包括持续胚胎静脉高位结扎、静脉剥脱及静脉切除术,同时辅以弹力服装治疗^[31]。然而,对于特殊病例,需个体化治疗。张坤等^[32]为诊断 KTS 伴脊髓动-静脉瘘、蛛网膜下腔出血的 1 例 12 岁患儿行全身麻醉下脊髓动-静脉瘘栓塞术,术后予脱水 and 抗凝治疗,未出现并发症。Ivanitskaya 等^[33]报告了 4 例在产前诊断出 KTS 的胎儿病例,这有助于帮助胎儿父母决定是否继续妊娠,并及时选择在具备相应医疗条件的医院分娩,以确保新生儿能够得到及时救治。

KTS 患者的血管异常程度、并发症、预后与病变部位之间密切相关,临床表现多样且个体差异较大。血管畸形、持续过度生长和静脉功能不全等问题随着时间的推移可能会逐渐进展、恶化,特别是胃肠道血管畸形引发的急性出血如未能及时治疗,可导致出血性休克,甚至危及生命。我们应充分关注 KTS 患儿及其家庭成员的心理健康状况。针对患儿可能出现的适应困难和焦虑等心理问题,应及时进行干预,帮助家庭正视心理健康及养育过程中遇到的问题,同时需要管理团队提供适当帮助。因此需多学科团队协作进行综合管理及治疗。

五、小结

KTS 的典型表现包括毛细血管畸形(红葡萄酒样斑或

瘤)、静脉畸形、骨和(或)软组织过度生长。本病是临床性诊断,但可辅以非侵入性检查明确血管情况,以指导后续的临床治疗。目前 KTS 以非手术治疗为主,但手术治疗的效果也逐渐被认可。由于 KTS 的临床表现和症状多样,其诊断具有较大挑战性。因此,我们需保持警惕,多学科协作,为患者提供个体化治疗,包括产前诊断、早期发现,及时干预及尽早治疗,以预防并发症的发生,确保实施适当治疗。尽管 KTS 目前无法根治,但长期密切跟踪随访,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。研发针对治疗靶点的药物可能会成为未来治疗的方法。临床医师应充分认识本病,特别是对婴幼儿及儿童期诊断病例,给予合适的建议与干预,可有效改善患者今后的生活质量。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Volz KR, Kanner CD, Evans J, et al. Klippel-Trenaunay syndrome: need for careful clinical classification[J]. J Ultrasound Med, 2016, 35(9): 2057-2065. DOI: 10.7863/ultra.15.08007.
- [2] Asghar F, Aqeel R, Farooque U, et al. Presentation and management of Klippel-Trenaunay syndrome: a review of available data[J]. Cureus, 2020, 12(5): e8023. DOI: 10.7759/cureus.8023.
- [3] Deka JB, Deka NK, Shah MV, et al. Intraneural hemangioma in Klippel-Trenaunay syndrome: role of musculo-skeletal ultrasound in diagnosis-case report and review of the literature[J]. J Ultrasound, 2020, 23(3): 435-442. DOI: 10.1007/s40477-020-00434-1.
- [4] Bertino F, Braithwaite KA, Hawkins CM, et al. Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies[J]. Radiographics, 2019, 39(2): 491-515. DOI: 10.1148/rg.2019180136.
- [5] 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. DOI: 10.1038/s41419-017-0064-x.
- [6] 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, 2021, 29(1): 85-91. DOI: 10.1177/1708538120936421.
- [7] Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syn-

- drome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25 (1) : 17-19. DOI: 10.1111/exd.12826.
- [8] Le Cras TD, Boscolo E. Cellular and molecular mechanisms of PIK3CA-related vascular anomalies [J]. *Vasc Biol*, 2019, 1 (1) : H33-H40. DOI: 10.1530/VB-19-0016.
- [9] Blatt J, Finger M, Price V, et al. Cancer risk in Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Lymphat Res Biol*, 2019, 17 (6) : 630-636. DOI: 10.1089/lrb.2018.0049.
- [10] Al-Najjar RM, Fonseca R. An atypical case of Klippel-Trenaunay syndrome presenting with crossed-bilateral limb hypertrophy and postaxial polydactyly: a case report [J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19 (1) : 95. DOI: 10.1186/s12887-019-1480-0.
- [11] Sharma D, Lamba S, Pandita A, et al. Klippel-Trenaunay syndrome-a very rare and interesting syndrome [J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015, 9: 1-4. DOI: 10.4137/CCRP.M.S21645.
- [12] Brimley C, Griessenauer CJ, Schirmer CM, et al. Moyamoya syndrome in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Cureus*, 2020, 12 (12) : e11906. DOI: 10.7759/cureus.11906.
- [13] Oda K, Morimoto D, Kim K, et al. Spinal cavernous angioma associated with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: case report and literature review [J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: 333-337. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.040.
- [14] Covington TN, Anderson KR, Tollefson MM, et al. Intracranial and extracranial vascular manifestations of patients with a clinical diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63 (3) : 409-415. DOI: 10.1007/s00234-020-02560-3.
- [15] 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 (4) : 587-595. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
- [16] John PR. Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2019, 22 (4) : 100634. DOI: 10.1016/j.tvir.2019.100634.
- [17] Gupta U, Sarker P, Chowdhury T. Klippel-trenaunay syndrome: a rare disorder with multisystemic clinical attributes [J]. *Cureus*, 2021, 13 (11) : e19776. DOI: 10.7759/cureus.19776.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.jvsv.2018.01.015.
- [19] Seferian A, Jaïs X, Savale L, et al. Klippel-Trenaunay syndrome as a rare cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Respir Med Res*, 2019, 76: 48-53. DOI: 10.1016/j.resmer.2019.06.002.
- [20] 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. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.1245.
- [21] Kigawa I, Aiba M, Ito A. Intravenous ablation for lower extremity varices to prevent recurrent pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay syndrome: report of a case [J]. *Kyobu Geka*, 2017, 70 (7) : 504-506.
- [22] Galyfos G, Kastrisios G, Giannakakis S, et al. Septic superficial thrombophlebitis in Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Acta Chir Belg*, 2019, 119 (2) : 137-138. DOI: 10.1080/00015458.2018.1534394.
- [23] Han L, Chen SF, Jiang SP. Gastrointestinal bleeding with Klippel-Trenaunay syndrome: a case report [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21 (1) : 315. DOI: 10.1186/s12876-021-01891-6.
- [24] Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, et al. Radiological aspect of Klippel-Trenaunay syndrome: a case series with review of literature [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38 (5) : 925-931. DOI: 10.1007/s11596-018-1964-4.
- [25] 徐涛, 张云山, 李馨, 等. 彩色多普勒超声评价 Klippel-Trenaunay 综合征静脉畸形 [J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33 (7) : 1119-1120. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201610120.
- Xu T, Zhang YS, Li X, et al. Role of color Doppler ultrasonography in evaluating venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2017, 33 (7) : 1119-1120. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201610120.
- [26] Yilmaz OK, Smithson LE. Klippel-Trenaunay syndrome: a case report of a rare vascular disorder identified in a rural Canadian hospital [J]. *Rural Remote Health*, 2019, 19 (4) : 5348. DOI: 10.22605/RRH5348.
- [27] 廖貽雨, 韦拔, 蒋永江, 等. 1 例婴儿 Klippel-Trenaunay-Weber 综合征报告 [J]. *中国实用医药*, 2019, 14 (31) : 125-126. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.31.067.
- Liao YY, Wei B, Jiang YJ, et al. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a case report [J]. *China Pract Med*, 2019, 14 (31) : 125-126. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.31.067.
- [28] Sung HM, Chung HY, Lee SJ, et al. Clinical experience of the Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Arch Plast Surg*, 2015, 42 (5) : 552-558. DOI: 10.5999/aps.2015.42.5.552.
- [29] Lambert G, Teplisky D, Cabezas M, et al. Mechanochemical endovenous ablation of varicose veins in pediatric patients with Klippel-Trenaunay syndrome: feasibility, safety, and initial results [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2021, 32 (1) : 80-86. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.08.019.
- [30] Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13 (1) : 191. DOI: 10.1186/s13023-018-0934-z.
- [31] Yuan F, Bailey CR, Khalil A, et al. Emerging role of sirolimus in the treatment of diffuse venous malformation in a Woman with Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44 (10) : 1672-1674. DOI: 10.1007/s00270-021-02902-5.
- [32] 张坤, 薛绛宇, 白卫星, 等. Klippel-Trenaunay 综合征伴脊髓动-静脉瘘、蛛网膜下腔出血 1 例并文献复习 [J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27 (2) : 175-177. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.02.018.
- Zhang K, Xue JY, Bai WX, et al. Klippel-Trenaunay syndrome complicated by spinal arteriovenous fistula and subarachnoid hemorrhage: one case report with a literature review [J]. *J Interv Radiol*, 2018, 27 (2) : 175-177. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.02.018.
- [33] 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. DOI: 10.1177/1742271X19880327.

(收稿日期: 2021-11-07)

本文引用格式: 刘纪兰, 刘海燕. Klippel-Trenaunay 综合征的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2025, 24 (3) : 292-295. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202111013-017.

Citing this article as: Liu JL, Liu HY. Research advances in Klippel-Trenaunay syndrome in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24 (3) : 292-295. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202111013-017.