

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i6.9315>

Síndrome de Klippel-Trénaunay, una afección infrecuente

Klippel-Trenaunay syndrome, an uncommon disease.

Alan García Hernández,¹ Elizabeth Citlalli Ramos López,¹ Gabriela del Pilar Morales Frausto,¹ Gloria Guadalupe Serrano,² Roberto Arenas Guzmán³

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Klippel-Trénaunay es un defecto del desarrollo embrionario de los tejidos mesodérmicos que afectan la angiogénesis en diferentes etapas, que se caracteriza por la tríada de malformación capilar, malformación venosa y sobrecrecimiento de las extremidades con o sin malformación linfática. Aparece con muy poca frecuencia en la adultez. Se ha descrito una incidencia de 2 a 5 casos por cada 100,000 habitantes, con predominio en varones. Algunos estudios sugieren mutaciones activadoras del mosaico en el gen PIK3CA en el desarrollo embrionario que implica la angiogénesis.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 23 años que inició su padecimiento desde el nacimiento con una "mancha roja" que abarcaba el muslo hasta la planta de la pierna izquierda. Refirió que hacía dos años comenzó con aumento de volumen de forma progresiva, acompañado de hipertermia e hiperestesia que la incapacitaron en la marcha, así como la aparición de várices en el tobillo. El ultrasonido Doppler destacó venas perforantes con datos de incompetencia a 10 cm de la rodilla y 38 cm del tobillo y reflujo safeno-femoral izquierdo.

CONCLUSIONES: El síndrome de Klippel-Trénaunay es una afección congénita compleja poco frecuente cuya incidencia y prevalencia se desconocen y que puede pasar inadvertida por el médico. Debemos considerar las complicaciones a futuro, como trastornos de la coagulación, tromboembolismo, sangrado, insuficiencia venosa, celulitis y dolor. Se requiere un enfoque multidisciplinario en el tratamiento, idealmente en un centro multidisciplinario de anomalías vasculares.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Klippel-Trénaunay; várices; hemangioma; hipertrofia ósea; mancha en vino de Oporto.

Abstract

BACKGROUND: Klippel-Trenaunay syndrome is an embryonic developmental defect of mesodermal tissues that affects angiogenesis at various stages, characterized by the triad of capillary malformation, venous malformation, and limb overgrowth with or without lymphatic malformation. It appears very infrequently in adulthood. An incidence of 2-5 per 100,000 inhabitants has been described, with a predominance in males. Mosaic activating mutations in the PIK3CA gene are suggested in studies in embryonic development involving angiogenesis.

CLINICAL CASE: A 23-year-old female patient who began her condition from birth with a "red spot" that covered thigh to the left leg sole. Two years ago, she began with a progressive increase in volume, accompanied by hyperthermia and hyperesthesia that have made her unable to walk, as well as the appearance of varicose veins at the ankle level. Doppler ultrasound evidenced perforating veins with data of incompetence at the level of 10 cm from the knee and 38 cm from the ankle and left saphenous-femoral reflux.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médica dermatóloga.

Clínica Hospital ISSSTE Irapuato. Universidad Quetzalcóatl de Irapuato, Irapuato, Guanajuato, México.

³ Médico dermatólogo. Departamento de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia

Alan García Hernández
algh061292@gmail.com

Este artículo debe citarse como: García-Hernández A, Ramos-López EC, Morales-Frausto GP, Guadalupe-Serrano G, Arenas-Guzmán R. Síndrome de Klippel-Trénaunay, una afección infrecuente. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (6): 837-842.

CONCLUSIONS: Klippel-Trenaunay syndrome is a rare complex congenital entity whose incidence and prevalence are unknown, which may go unnoticed by the physician. We must consider future complications such as coagulation disorders, thromboembolism, bleeding, venous insufficiency, cellulitis, and pain. A multidisciplinary approach is needed to treatment, ideally in a multidisciplinary vascular anomaly center.

KEYWORDS: Klippel-Trenaunay syndrome; Varicose veins; Hemangioma; Bone hypertrophy; Port-wine stain.

ANTECEDENTES

El síndrome de Klippel-Trénaunay, también llamado síndrome de angioosteohipertrofia o hipertrofia hemangiectasia, es un síndrome raro congénito que se caracteriza por una malformación vascular con afectación variable de capilares cutáneos, venas y vasos linfáticos acompañada de hipertrofia de tejidos blandos o huesos de la extremidad afectada.¹ Fue descrito por primera vez en 1900 por los médicos franceses Maurice Klippel y Paul Trénaunay, en dos pacientes que tenían dermatosis angiomasas asociadas con tejido blando asimétrico e hipertrofia ósea.²

Se ha descrito una incidencia de 2 a 5 casos por 100,000 habitantes, informándose con más frecuencia en varones, no se ha observado predilección racial en particular.³

Los estudios recientes sugieren asociación con mutaciones activadoras del mosaico en el gen PIK3CA (fosfatidilinositol-4-5-bisfosfato 3 cinasa, subunidad catalítica), que conducen al sobrecrecimiento excesivo de células por la disregulación de la vía mTORC2.⁴ Estas mutaciones ocurren en el desarrollo embrionario que implica la angiogénesis.⁵

El síndrome de Klippel-Trénaunay afecta principalmente la red capilar, venosa y linfática en diversos grados de hipertrofia de tejidos blandos, hueso o ambos, principalmente en los miembros inferiores de forma unilateral, raramente es bilateral o en otras localizaciones como la cabeza o el cuello.⁶ Las manifestaciones clínicas que el paciente puede experimentar son dolor y linfedema.⁷ A la exploración física podemos encontrar máculas capilares planas, rojas o violáceas en vino de Oporto, que se observan en el 90 al 100% de los casos, siendo el primer hallazgo en el nacimiento.⁸ Las malformaciones venosas se observan en el 70 al 100% y constituyen varicosidades en los sistemas venosos profundo y superficial, venas embrionarias persistentes y aplasia/hipoplasia con incompetencia valvular; en la exploración física se observan venas tortuosas dilatadas en la extremidad afectada, acompañadas de edema y cambio de coloración. Las malformaciones venosas también pueden aparecer en el tubo gastrointestinal.^{1,9} Las malformaciones linfáticas se observan en el 15 al 50%, con linfedema y colecciones quísticas. Los hallazgos musculoesqueléticos incluyen hipertrofia de tejido óseo, blando o ambos en una extremidad, observándose asimetría y en algunos casos puede observarse sindactilia, clinodactilia y polidactilia.^{10,11}

Se considera una enfermedad extremadamente rara, por lo que no existen criterios diagnósticos definidos ni pruebas de laboratorio o de gabinete patognomónicas, por lo que es un padecimiento de sospecha clínica.¹²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 23 años, intendente, originaria y residente de Irapuato, Guanajuato; católica y soltera. Tenía el antecedente de "hemangioma" en el miembro inferior izquierdo desde el nacimiento. Antecedente de eventos tromboembólicos: interrogados y negados. Alergias medicamentosas y alimentarias: interrogadas y negadas.

La paciente inició su padecimiento desde el nacimiento con una mancha rojiza en la extremidad izquierda que abarcaba por debajo de la rótula hasta la zona plantar; a los 10 años se realizó resonancia magnética con el hallazgo de insuficiencia venosa.

Hacia 2 años comenzó con aumento de volumen del miembro inferior izquierdo, acompañado de hipertermia e hiperestesia que se había vuelto incapacitante, de predominio verpertino, así como aparición de várices a nivel distal. A la exploración física se observó una dermatosis localizada en el miembro inferior izquierdo, constituida por una mácula vascular plana, irregular, que confluía abarcando desde el muslo hasta la planta izquierda, acompañada de red vascular del tercio distal del tobillo de la cara externa. **Figuras 1 y 2**

Los estudios de laboratorio reportaron lo siguiente: glucosa: 77, BUN: 15, creatinina: 0.6, urea: 32.1, sodio: 139, potasio: 4.2, cloro: 102.

El ultrasonido venoso Doppler del miembro inferior izquierdo mostró reflujo safeno femoral izquierdo, trayectos varicosos que desembocaban en la safena mayor en el tercio medio del



Figura 1. Dermatitis localizada en el miembro inferior izquierdo constituida por mácula vascular, que confluye acompañada de red vascular en la cara externa del tobillo.



Figura 2. A. Edema comparado con la otra extremidad. **B.** Extensión de la dermatosis hasta la planta.

muslo. Venas perforantes con datos de incompetencia a 10 cm de la rodilla y 38.5 cm del tobillo. **Figura 3**

DISCUSIÓN

El diagnóstico del síndrome de Klippel-Trénaunay se basa en las características clínicas que incluyen mácula vascular, varicosidades venosas y crecimiento excesivo de la extremidad afectada con o sin malformación. Es un síndrome poco frecuente, no existen criterios diagnósticos de-



Figura 3. Incompetencia safeno femoral en ultrasonido Doppler del miembro inferior izquierdo.

finidos, ni pruebas de laboratorio o de gabinete patognomónicas.

La evaluación radiológica y pruebas de laboratorio pueden ser decisivas para orientar el diagnóstico.

La ecografía Doppler y la resonancia magnética nuclear con o sin contraste intravenoso se recomiendan como imágenes iniciales de la sospecha de malformación vascular que se manifiesta con dolor o hallazgos de deformidad física.¹³ La ecografía Doppler identifica anomalías del sistema venoso superficial y profundo, observándose bajo flujo, canales vasculares comprimibles, incompetencia valvular y anomalías anatómicas, como atresia o aneurismas.¹⁴ El ultrasonido que se realizó a la paciente demostró anomalías del sistema venoso profundo, así como incompetencia valvular, además de ser un estudio relativamente barato que puede orientar al diagnóstico de síndrome de Klippel-Trénaunay.

La imagen por resonancia magnética proporciona mayor precisión diagnóstica en la evaluación de las anomalías venosas y linfáticas subyacentes, así como hipertrofia ósea y de tejidos blandos.¹³ En las malformaciones venosas se observa realce uniforme, en cambio, en las malformaciones linfáticas se visualiza un realce en borde o tabique de paredes de la dilatación.¹⁴

En todos los pacientes con sospecha de síndrome de Klippel-Trénaunay debe realizarse una serie de estudios de laboratorio, como hemograma completo, fibrinógeno, dímero D, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial. Deben realizarse estudios de coagulación repetidos ante procedimiento invasivo o durante el embarazo, por el riesgo mayor de tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda.^{14,15}

La biopsia de rutina no es necesaria para la confirmación histopatológica; sin embargo, puede

ser útil para pruebas moleculares y genéticas, en particular para la secuenciación de próxima generación y reacción en cadena de la polimerasa digital de gotas.^{16,17}

Los diagnósticos diferenciales que se incluyen son malformación capilar aislada, malformación capilar difusa con sobrecrecimiento, síndrome de Parkes-Weber y otros síndromes de sobrecrecimiento.^{18,19,20}

El manejo terapéutico del síndrome de Klippel-Trénaunay es multidisciplinario, se recomienda en centros multidisciplinarios de anomalías vasculares, con un equipo de dermatología, radiología intervencionista, cirugía plástica, cirugía ortopédica, angiología, terapia física y algología.

El principal síntoma que mencionan los pacientes es el dolor y edema de la extremidad afectada secundario a la insuficiencia venosa y linfática, por lo que deben incluirse medias de compresión que deben extenderse desde arriba del área afectada hasta cubrir los dedos distales; se recomienda también masaje linfático, fisioterapia y actividad física. La reducción del edema disminuye el riesgo de celulitis recurrente y de heridas crónicas.²¹

El manejo de dolor en pacientes con síndrome de Klippel-Trénaunay es un desafío, los medicamentos indicados regularmente son los antiinflamatorios no esteroideos y los opiáceos; sin embargo, sólo proporcionan alivio temporal. La última instancia es la reducción de carga de malformación vascular a través de intervención quirúrgica endovascular.²² La paciente del caso comunicado ingería un derivado xantínico como la pentoxifilina y paracetamol que disminuía el dolor de manera temporal cuando realizaba sus actividades laborales; se sugirió tomar un AINE de rescate en caso de que tuviera dolor incapacitante a pesar de los medicamentos que ya estaba tomando, con la precaución de no exceder su

administración por los efectos adversos renales y gástricos.

El manejo quirúrgico en estos pacientes es el tratamiento de elección de las varicosidades sintomáticas, con el objetivo de mejorar la función y la movilidad, reducir el riesgo de infección y ulceración, así como lograr el alivio completo del dolor. Se realiza extracción de venas, ligadura alta o flebectomía ambulatoria. Previo a realizar alguno de estos procedimientos debe verificarse la permeabilidad del sistema venoso, ya sea por resonancia magnética o venografía.²³ La paciente fue enviada a angiología para valoración del caso y realizar safenectomía del miembro inferior izquierdo para su manejo integral y reducción de complicaciones.

El pronóstico es variable y depende de la extensión de la malformación y de las complicaciones, principalmente tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda.²⁴ Algunos pacientes pueden llegar a padecer hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.²⁵ La paciente tiene un riesgo intermedio prequirúrgico por lo que debe someterse a tromboprofilaxis neumática y farmacológica para evitar complicaciones en el transoperatorio y posoperatorio.

REFERENCIAS

1. Wang SK, Drucker NA, Gupta AK, Marshalleck FE, Dalsing MC. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5 (4): 587-595. doi:10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
2. Asghar F, Aqeel R, Farooque U, Haq A, Taimur M. Presentation and management of Klippel-Trenaunay syndrome: A review of available data. *Cureus* 2020; 12 (5): e8023. doi:10.7759/cureus.8023.
3. Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, Wu WJ, et al. Radiological aspect of Klippel-Trénaunay syndrome: A case series with review of literature. *Curr Med Sci* 2018; 38 (5): 925-931. doi:10.1007/s11596-018-1964-4.
4. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol* 2016; 25 (1): 17-19. doi:10.1111/exd.12826.

5. Martínez-Lopez A, Salvador-Rodríguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sánchez J, Arias-Santiago S. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31 (6): 747-753. doi:10.1097/MOP.0000000000000812.
6. Sung HM, Chung HY, Lee SJ, Lee JM, et al. Clinical experience of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Arch Plast Surg* 2015; 42 (5): 552-558. doi:10.5999/aps.2015.42.5.552.
7. Redondo P, Bastarrika G, Aguado L, Martínez-Cuesta A, et al. Foot or hand malformations related to deep venous system anomalies of the lower limb in Klippel-Trénaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61 (4): 621-628. doi:10.1016/j.jaad.2009.04.027.
8. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (4): 541-564. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.066.
9. Yamaki T, Konoeda H, Fujisawa D, Ogino K, et al. Prevalence of various congenital vascular malformations in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013; 1 (2): 187-193. doi:10.1016/j.jvsv.2012.07.010
10. John PR. Klippel-Trenaunay syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol* 2019; 22 (4): 100634. doi:10.1016/j.tvir.2019.100634.
11. Abdel Razek AAK. Imaging findings of Klippel-Trenaunay syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2019; 43 (5): 786-792. doi:10.1097/RCT.0000000000000895.
12. Güngör Gündoğan T, Jacquemyn Y. Klippel-Trenaunay syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 706850. doi:10.1155/2010/706850.
13. Expert Panel on Vascular Imaging, Obara P, McCool J, et al. ACR Appropriateness Criteria® clinically suspected vascular malformation of the extremities. *J Am Coll Radiol* 2019; 16 (11S): S340-S347. doi:10.1016/j.jacr.2019.05.013.
14. Camarillo D, Hess C.H, Ilona J. F. Complex Vascular Malformations. In: Wynn L. Tom, editors. *Severe skin diseases in children: Beyond topical therapy*. Springer Science & Business Media, 2013; 157-172.
15. Martin JR, Pels SG, Paidas M, Seli E. Assisted reproduction in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome: management of thrombophilia and consumptive coagulopathy. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28 (3): 217-219. doi:10.1007/s10815-010-9526-0.
16. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015; 166 (4): 1048-54.e545. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.069.
17. Siegel DH, Cottrell CE, Streicher JL, Schilter KF, et al. Analyzing the genetic spectrum of vascular anomalies with overgrowth via cancer genomics. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (4): 957-967. doi:10.1016/j.jid.2017.10.033.
18. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015; 167A (2): 287-295. doi:10.1002/ajmg.a.36836.
19. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2010; 152A (12): 3101-3106. doi:10.1002/ajmg.a.33514.
20. Liu KX, Prajapati VH, Liang MG, Mulliken JB, Lee MS. A cross-sectional survey of long-term outcomes for patients with diffuse capillary malformation with overgrowth. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (5): 1023-1025. doi:10.1016/j.jaad.2017.11.044.
21. Gloviczki P, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: current management. *Phlebology* 2007; 22 (6): 291-298. doi:10.1258/026835507782655209.
22. Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans A. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics* 2005; 115 (3): 744-749. doi:10.1542/peds.2004-0446.
23. Malgor RD, Gloviczki P, Fahrni J, Kalra M, et al. Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *Phlebology* 2016; 31 (3): 209-215. doi:10.1177/0268355515577322.
24. Oduber CE, van Beers EJ, Bresser P, van der Horst CM, Meijers JC, Gerdes VE. Venous thromboembolism and prothrombotic parameters in Klippel-Trenaunay syndrome. *Neth J Med* 2013; 71 (5): 246-252.
25. Douma RA, Oduber CE, Gerdes VE, van Delden O, et al. Chronic pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (1): 71-77. doi:10.1016/j.jaad.2010.12.002.