

Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân hội chứng Klippel Trenaunay tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai

Doãn Hữu Linh¹, Trần Huyền Trang¹, Nguyễn Tuấn Hải², Đinh Thị Thu Hương²

¹ Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

² Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Doãn Hữu Linh

TÓM TẮT

Tổng quan: Hội chứng Klippel-Trenaunay (Klippel-Trenaunay syndrome, KTS) được coi là một bất thường bẩm sinh hiếm gặp. Mặc dù hiếm khi gây tử vong hay các biến chứng nguy hiểm, bệnh có thể ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống, khả năng lao động, vấn đề thẩm mỹ, và tâm lý của người bệnh. Phát hiện sớm bệnh, hướng dẫn cách tự chăm sóc, phục hồi chức năng vận động và tư vấn tâm lý, điều trị kịp thời các triệu chứng là các biện pháp cần thiết để cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh, góp phần làm giảm biến chứng.

Mục tiêu: Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu đánh giá kết quả điều trị KTS tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp: 29 bệnh nhân điều trị nội trú hoặc ngoại trú có đủ 2 trên 3 tiêu chuẩn của KTS được tuyển chọn vào nghiên cứu, được khai thác tiền sử, bệnh sử, đánh giá các triệu chứng lâm sàng, siêu âm tĩnh mạch chi dưới, chụp xquang chi dưới và chụp cộng hưởng từ.

Kết quả: Về triệu chứng lâm sàng: 96,6% bệnh nhân có dị dạng mao mạch kiểu bốt rượu vang, 100% có giãn tĩnh mạch nông, 96,6% có phì đại chi, 20,6% có phì đại xương. Về kết quả siêu âm mạch máu chi dưới và chụp cộng hưởng từ: 100% bệnh nhân trong nghiên cứu có bất thường hệ tĩnh mạch

ở các mức độ khác nhau, 58,6% còn tồn tại tĩnh mạch bờ ngoài, 23,8% còn tồn tại tĩnh mạch hông, 30,6% có bất thường hệ tĩnh mạch sâu, 64,6% có bất thường về hệ tĩnh mạch hiển. Về kết quả chụp cộng hưởng từ (24/29 bệnh nhân): 100% có các bất thường về tĩnh mạch, 24,2% có phì đại cơ, 13,8% có phì đại xương và 13,8% có phì đại lớp mỡ dưới da.

Kết luận: KTS là một hội chứng được chẩn đoán xác định hoàn toàn dựa vào lâm sàng với 2 trên 3 tiêu chuẩn. Phát hiện sớm và điều trị kịp thời giúp bệnh nhân cải thiện được các triệu chứng cũng như các biến chứng.

Từ khóa: Hội chứng Klippel Trenaunay, bốt rượu vang, phì đại chi, tĩnh mạch bờ ngoài, dị dạng tĩnh mạch.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Klippel-Trenaunay (KTS), còn được gọi là chứng tăng sinh mạch-xương, được nhận biết trên lâm sàng bởi bộ ba triệu chứng: (1) dị dạng mao mạch biểu hiện như một “bốt rượu vang”; (2) các giãn tĩnh mạch, thường xuất hiện ở mặt bên của chi dưới; và (3) phì đại xương và mô mềm, thường biểu hiện ở một bên chi dưới bao gồm có hoặc không có tổn thương hệ bạch huyết. Chẩn đoán KTS khi có ít nhất 2 trong số 3 đặc điểm này. Dị tật bẩm sinh này lần đầu tiên được mô tả vào năm 1900 bởi các bác

sĩ người Pháp Klippel và Trenaunay. KTS là sự phối hợp các dị dạng mạch máu dòng chảy chậm (mao mạch, bạch huyết và tĩnh mạch) ở một hoặc nhiều chi phát triển quá mức. KTS là nguyên mẫu của rối loạn phát triển quá mức phức tạp liên quan đến dị dạng mạch máu và là nguyên nhân phổ biến nhất trong số các rối loạn này. KTS có các dấu hiệu lâm sàng và Xquang đặc biệt giúp phân biệt nó với các hội chứng dị dạng mạch máu kết hợp phức tạp khác như phát triển quá mức u mỡ bẩm sinh, dị dạng mạch máu, bốt thượng bì, hội chứng dị tật cột sống/xương/cong vẹo cột sống (CLOVES), dị dạng tĩnh - mao mạch (CVM) phát triển quá mức, proteus, dị dạng mao mạch khuếch tán phát triển quá mức (DCMO) và hội chứng Parkes Weber.

Mặc dù hiếm khi gây tử vong hay các biến chứng nguy hiểm, KTS có thể ảnh hưởng lớn tới chất lượng cuộc sống, khả năng lao động, vấn đề thẩm mỹ và tâm lý của người bệnh. Phát hiện sớm bệnh, tư vấn và hướng dẫn cách tự chăm sóc, điều trị kịp thời các triệu chứng là các biện pháp cần thiết để cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh, phục hồi chức năng, góp phần làm giảm biến chứng.

Hiện nay trên thế giới đã có nhiều công bố liên quan đến đặc điểm lâm sàng của hội chứng Klippel Trenaunay, cũng như tổng kết các hướng điều trị mới cho bệnh lý này. Tuy nhiên, ở Việt Nam, bệnh mới chỉ dừng lại ở một số nghiên cứu trường hợp lâm sàng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Đối tượng nghiên cứu là tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán KTS khám và điều trị tại Viện Tim mạch Việt Nam, thống kê từ tháng 6 năm 2021 đến tháng 10 năm 2022.

Theo tiêu chuẩn của Trung tâm Mayo clinic (2018), bệnh nhân được chọn vào trong nghiên cứu khi có ít nhất 2 trong số ba đặc điểm lâm sàng của KTS.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện.

Địa điểm thực hiện nghiên cứu: Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai.

Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Khai thác tiền sử, khám lâm sàng, siêu âm Doppler mạch máu, chụp cộng hưởng từ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $35,8 \pm 15,9$ tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 73 tuổi và ít tuổi nhất là 9 tuổi, chiếm đa số trong nghiên cứu là các bệnh nhân từ hơn 20 đến 50 tuổi (69%).

Có 20 bệnh nhân nữ và 9 nam, tỷ lệ nữ/nam là 2,2/1.

Bảng 1. Tiền sử bệnh lý và điều trị

Bệnh lý	n	%
Klippel Trenaunay	5	17,2
Giãn tĩnh mạch	18	61,9
Dị dạng tĩnh mạch	5	17,2
Dị dạng tĩnh mạch+u máu	1	3,4
Chưa từng chẩn đoán	0	0
Phương pháp điều trị	n	%
Uống thuốc	23	79,3
Đeo tất áp lực	23	79,3
Tiêm xơ	4	13,8
Can thiệp (sóng cao tần, laser ...)	4	13,8
Phẫu thuật	5	17,2
Các phương pháp khác (chiếu laser, xạ tia ...)	2	6,8

Bảng 2. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể		n	%
Dị dạng mao mạch	Bớt rượu vang ranh giới rõ	21	72,4
	Bớt rượu vang ranh giới không rõ	7	24,1
Giãn tĩnh mạch	Giãn tĩnh mạch nông trên da	29	100
	Giãn TM dạng lưới, mạng nhện	12	41,3
Phì đại chi		28	96,6

96,6% bệnh nhân có dị dạng mao mạch kiểu bớt rượu vang, số bệnh nhân có bớt rượu vang ranh giới rõ chiếm đa số 72,4%, còn lại 24,2% là ranh giới bớt không rõ. 100% bệnh nhân có giãn tĩnh mạch nông hoặc búi dị dạng tĩnh mạch kiểu u mạch máu. 96,6% bệnh nhân có phì đại chi (bao gồm 27 bệnh nhân phì đại chi dưới chiếm 93% và 1 bệnh nhân phì đại chi trên chiếm 3,4%).

Bảng 3. Đặc điểm phim chụp XQ chi dưới

Đặc điểm	N	%
Phì đại xương	6	20,6
Tiêu xương	0	0
Phleboliths	4	13,8

Hai đặc điểm chủ yếu thấy trên chụp XQ xương chi dưới là phì đại xương và nốt vôi hoá của huyết khối cũ.

Bảng 4. Đặc điểm siêu âm Duplex mạch máu

Vị trí mạch máu và tính chất tổn thương		n	%
Tĩnh mạch sâu chi dưới	Thiếu sản hoặc bất sản	2	6,8
	Suy	7	24,1
	Giãn	7	24,1

Bảng 4. Đặc điểm siêu âm Duplex mạch máu (Tiếp)

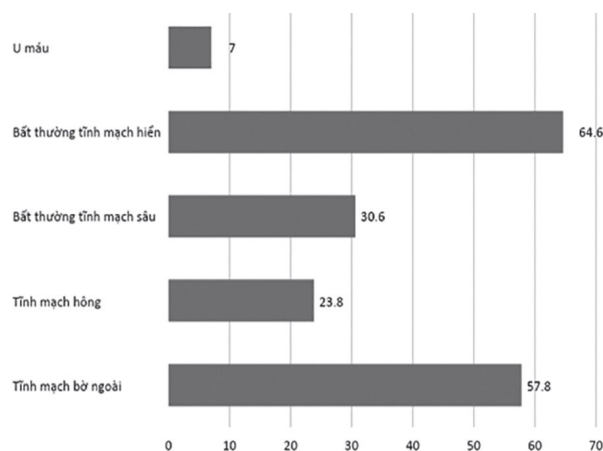
Vị trí mạch máu và tính chất tổn thương		n	%
Tĩnh mạch hiển lớn và/hoặc hiển nhỏ	Đã điều trị	6	20,4
	Suy	11	37,8
	Bình thường	7	23,8
	Thiếu sản hoặc bất sản	8	27,2
Tĩnh mạch bờ ngoài	Không suy	7	24,1
	Suy	10	34,5
	Không tồn tại	12	41,4
Tĩnh mạch hông	Không suy	6	20,4
	Suy	1	3,4
	Không tồn tại	22	74,8
Dị dạng tĩnh mạch khác (trong cơ, u mạch máu, búi)		10	34,4
Dị dạng tĩnh mạch chi trên		1	3,4
Huyết khối tĩnh mạch nông		4	13,8

Các tổn thương tĩnh mạch thường gặp trên các bệnh nhân trong nghiên cứu bao gồm: suy hoặc thiếu sản, bất sản các tĩnh mạch hiển lớn và hiển nhỏ. Tồn tại các tĩnh mạch bất thường từ thời kì phôi thai như tĩnh mạch bờ ngoài (58,6%), tĩnh mạch hông (24%).

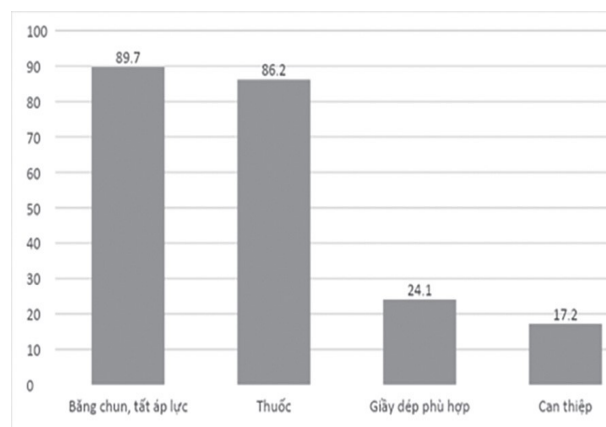
Bảng 5. Đặc điểm chụp cộng hưởng từ

Đặc điểm bất thường trên cộng hưởng từ		n	%
Dị dạng tĩnh mạch	Giãn tĩnh mạch	13	44,8
	Dị dạng tĩnh mạch trong cơ	10	34,5
	Thiếu sản tĩnh mạch	7	24,2
Phì đại	Xương	4	13,8
	Cơ	7	24,2
	Lớp mỡ dưới da	4	13,8
Phù bạch huyết		6	20,7

Cộng hưởng là thăm dò hình ảnh chính xác nhất chẩn đoán dị dạng tĩnh mạch sâu, gồm dị dạng tĩnh mạch trong cơ (34,5%) và thiếu sản tĩnh mạch sâu (24,2%). Ngoài ra, cộng hưởng từ còn giúp phát hiện bất thường mô mềm, bao gồm phì đại xương (13,8%), phì đại cơ (24,2%), phì đại lớp mỡ dưới da (13,8%) và phù bạch huyết (20,7%).



Biểu đồ 1. Đặc điểm dị dạng tĩnh mạch của BN nghiên cứu



Biểu đồ 2. Các phương pháp điều trị bệnh nhân nghiên cứu

Hầu hết các bệnh nhân đều được hướng dẫn đeo băng chun hoặc tất áp lực. Một số các trường hợp được điều trị bằng phương pháp can thiệp có kết quả ban đầu tương đối tốt.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân có độ tuổi từ hơn 20 đến hơn 50 tuổi chiếm đa số (69%). Đây là độ tuổi lao động bắt buộc người bệnh phải đi lại vận động nhiều, nên các dấu hiệu lâm sàng về dị dạng mạch máu trở nên rõ rệt và nặng hơn, do đó buộc bệnh nhân phải đi khám bệnh. Tỷ lệ nữ:nam trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,2:1. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Samuel là 1,2:1; của Jacob AG trên tổng số 252 bệnh nhân là 1,17:1. Có sự khác biệt rõ rệt về giới tính trong bệnh KTS ở nghiên cứu này. Sự hiếm gặp của bệnh là một trở ngại lớn trong việc tính toán tỷ lệ mắc bệnh của KTS và một lý do nữa có thể do nghiên cứu của chúng tôi có số bệnh nhân tương đối thấp (29 bệnh nhân). KTS có triệu chứng lâm sàng đa dạng. Bệnh nhân có thể khám ở nhiều chuyên khoa (da liễu, ngoại khoa, dị ứng, cơ xương khớp) với nhiều chẩn đoán khác nhau trước khi đi đến chẩn đoán cuối cùng. Nếu như không liên kết được các triệu chứng như bốt rượu vang, giãn tĩnh mạch, phì đại chi với nhau, bệnh nhân sẽ được chẩn đoán dựa vào dấu hiệu nổi bật nhất, như giãn tĩnh mạch, u máu (thực chất là búi dị dạng tĩnh mạch nông), dị dạng mạch máu, chân to không rõ nguyên nhân. Việc đánh giá không đúng mức bệnh, có thể dẫn đến bỏ sót triệu chứng, và ảnh hưởng tới quyết định điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu có các dị dạng mao mạch kiểu bốt rượu vang là 88,9%. Nghiên cứu của Alwalid O bệnh nhân KTS có dị dạng mao mạch kiểu bốt rượu vang trên da gặp ở 90-100% các bệnh nhân. Thống kê trên 252 bệnh nhân ở Trung tâm Mayo clinic, tỷ lệ bốt rượu vang là 98%. Mặc dù đây là biểu hiện ngoài da xuất hiện từ khi sinh, song gần như tất cả bệnh nhân và người nhà khi được hỏi bệnh đều ít chú ý đến, mà chỉ cho rằng đó là vết chàm trên da. Về chiều dài chi, chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê có lẽ do trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 29 bệnh nhân, mà số bệnh nhân có chiều dài

chi bằng nhau chiếm 20,7%, 79,3% là có khác biệt về chiều dài chi từ 1-2 cm (chênh lệch nhiều nhất là 3 cm). Đáng chú ý trong số này có 9 bệnh nhân (31%) bên chi bệnh lý lại ngắn hơn so với bên đối diện. 93% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có phì đại chi dưới. Có 1 bệnh nhân có phì đại chi trên chiếm 3,4%. Phì đại chi bao gồm phì đại mô mềm, được đánh giá bằng so sánh chu vi của chi, và/hoặc phì đại xương, được đánh giá thông qua so sánh chiều dài chi. 25/29 bệnh nhân (86,2%) có các chu vi chi dưới bên bệnh lớn hơn rõ rệt so với bên lành (loại trừ 3 bệnh nhân bị phì đại cả 2 chân), phì đại chi dưới rõ nhất ở vùng bàn – cẳng chân, với sự khác biệt rõ rệt so với bên chi lành. Chu vi vùng trên gối và vùng đùi giữa chân bên lành và chân bên bệnh cũng có sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Giãn tĩnh mạch nông, có thể phối hợp với các dị dạng tĩnh mạch khác kiểu u mạch máu, là dấu hiệu phổ biến nhất của các bệnh nhân trong nghiên cứu tại Viện Tim mạch. 100 % bệnh nhân có biểu hiện này trên lâm sàng. Tỷ lệ giãn tĩnh mạch nông của bệnh nhân trong nghiên cứu của Samuel là 79%, còn tại trung tâm MayoClinic là 72%. Có thể giải thích sự khác biệt trên dựa vào tuổi của bệnh nhân đến khám bệnh. Đáng chú ý là có 58,6 % bệnh nhân tồn tại tĩnh mạch bờ ngoài, 24,1 % bệnh nhân tồn tại tĩnh mạch hông. Sự tồn tại tĩnh mạch phối thai được coi là một dấu hiệu quan trọng nhận biết và chẩn đoán bệnh nhân bị KTS, tuy nhiên số liệu rất khác nhau giữa các nghiên cứu, Yamaki và cộng sự nghiên cứu trên 61 bệnh nhân KTS qua chẩn đoán lâm sàng, siêu âm Doppler và chụp cộng hưởng từ có kết quả: sự xuất hiện của tĩnh mạch bờ ngoài chiếm 53% trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu, dòng trào ngược có ở tĩnh mạch hiển lớn 20%, tĩnh mạch bờ ngoài 15%, tĩnh mạch hiển nhỏ 7%. Thiếu sản hoặc teo tĩnh mạch sâu 20%. 100% những dị dạng về tĩnh mạch của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được phát hiện trên cộng hưởng từ. Cộng

hưởng từ có giá trị chẩn đoán cao hơn hẳn siêu âm để phát hiện dị dạng tĩnh mạch sâu trong cơ. Về phì đại mô mềm và xương, kết quả chụp cộng hưởng từ trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 24,2% bệnh nhân có phì đại cơ, 13,8% phì đại xương và 13,8% phì đại lớp mỡ dưới da. Trong tổng số 54 bệnh nhân Klippel Trenaunay ở Trung tâm MayoClinic được chụp cộng hưởng từ, 68,5% bệnh nhân phì đại cơ, 62,9% phì đại lớp mỡ dưới da; 53,7% bệnh nhân tồn tại tĩnh mạch bờ ngoài và 40,7% tồn tại tĩnh mạch hông. Về điều trị, 89,7% bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị thuốc và tắt áp lực trong một thời gian khá dài từ 5 năm đến trên 10 năm. Điều trị nội khoa bao gồm uống thuốc trợ tĩnh mạch, đeo tắt áp lực và áp dụng các phương pháp phục hồi chức năng, tập luyện. Khi áp dụng phương pháp điều trị nội khoa bệnh nhân đỡ hoặc giảm các triệu chứng tức nặng chân, đỡ tê bì, đỡ bị chuột rút. Trong nghiên cứu có 4 bệnh nhân được can thiệp tại các cơ sở y tế khác trước khi tái khám tại bệnh viện Bạch Mai, các bệnh nhân này đỡ được một phần các triệu chứng sau can thiệp như đỡ đau, hay tức chân, không bị chuột rút nhưng tình trạng giãn, suy các tĩnh mạch nông vẫn tồn tại và tiến triển nặng lên theo thời gian, đây là lý do tái khám chính. Có 5 bệnh nhân được điều trị can thiệp bằng sóng cao tần (RF) tại Viện Tim mạch-Bệnh viện Bạch Mai, trong đó có 3 bệnh nhân bị giãn và suy nhiều nhánh hiển phụ trước cùng các nhánh bên, các nhánh này nối với các nhánh xuyên ở đùi và cẳng chân. Có 2 bệnh nhân bị giãn và suy nhánh bờ ngoài nhiều gây giãn nhiều các tĩnh mạch nông ở đùi và cẳng chân. Tất cả các bệnh nhân này có các triệu chứng nặng tức chân, đau chân, chuột rút, khó chịu khi đi lại nếu không đeo tắt áp lực. Đặc biệt có một bệnh nhân bị biến chứng huyết khối tĩnh mạch nông trong búi giãn liên quan đến tĩnh mạch bờ ngoài bị suy. Các bệnh nhân được can thiệp nhánh tĩnh mạch giãn và suy bằng sóng cao tần, với kết quả trong và ngay sau can thiệp tốt, các tĩnh

mạch được can thiệp được đóng kín, đồng thời đóng được dòng trào ngược tại một số nhánh xuyên bị suy có dòng trào ngược đổ ra, không có các biến chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, không có tổn thương thần kinh. Những bệnh nhân này được theo dõi ngắn hạn trong 1 tháng sau điều trị can thiệp cho thấy đã đỡ các triệu chứng tức nặng, đỡ đau chân và không còn chuột rút, giảm kích thước hoặc biến mất các búi giãn tĩnh mạch nông ở chân, không có biến chứng huyết khối hay tổn thương thần kinh sau đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 bệnh nhân được tiêm xơ bằng Aetoxisclérol mang lại các kết quả rất khả quan, các búi giãn tĩnh mạch nhỏ đi hoặc hết, bệnh nhân cải thiện nhiều các triệu chứng tức nặng, tê bì, chuột rút ở chân. Có 5 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã từng được phẫu thuật trong tiền sử. Tuy nhiên ở thời điểm phẫu thuật họ chưa hề được chẩn đoán là KTS, kỹ thuật điều trị là rút và cắt bỏ tĩnh mạch hiển lớn, cũng như một số búi giãn tĩnh mạch vùng gối và cẳng chân. Kết quả của phẫu thuật

khả quan, không thấy tái phát tĩnh mạch suy tại vị trí mổ, không có biến chứng tắc mạch hay thông động tĩnh mạch, bệnh nhân giảm các triệu chứng đau, tức nặng chân, không còn bị chuột rút.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 29 bệnh nhân bị hội chứng Klippel Trenaunay từ tháng 6 năm 2021 đến tháng 10 năm 2022 thấy số bệnh nhân nữ gấp hơn hai lần nam, hầu hết các bệnh nhân đều có bất rượu vang, giãn tĩnh mạch nông và phì đại chi. Trên siêu âm, 100% số bệnh nhân có bất thường hệ tĩnh mạch nông, bao gồm tồn tại tĩnh mạch bờ ngoài, tĩnh mạch hồng, thiếu sản hoặc bất sản tĩnh mạch sâu. Kết quả chụp cộng hưởng từ chi dưới của các bệnh nhân cho thấy 100% bất thường về tĩnh mạch, khoảng 1/4 số bệnh nhân bị phì đại xương. Các bệnh nhân được điều trị nội khoa, tiêm xơ, can thiệp nhiệt nội tĩnh mạch và phẫu thuật. Các biện pháp điều trị ban đầu cho thấy kết quả khả quan.

ABSTRACT

Overview: Klippel-Trenaunay syndrome is a rare congenital anomaly. KTS can have a significant impact on patients' psychological well-being, employment capacity, cosmetic concerns, and quality of life, despite the fact that it rarely results in death or serious consequences. Early disease detection, advice on self-care, and prompt symptom treatment are all critical steps to enhance patients' quality of life, restore function, and help lower consequences.

Objective: To study the clinical and imaging features of KTS and do a preliminary analysis of the therapy outcomes at the National Heart Institute of Bach Mai hospital.

Method: Individuals who meet the criteria for a clinical diagnosis are selected for the study.

Results: In terms of clinical symptoms, 96.6% of the study participants had varicose veins, 100% had venous dilatation, 20.6% had bone hypertrophy, and 96.6% had spider veins. According to the findings of lower extremity ultrasound examination and magnetic resonance imaging, all of the study participants had abnormal veins at various levels, including 58.6% persistent lateral marginal veins, 23.8% persistent pelvic veins, 30.6% abnormal deep veins, and 64.6% abnormal visible venous system. According to data from magnetic resonance imaging (24/29 patients), all patients exhibited venous anomalies, and there was muscle hypertrophy in 24.2% of them, bone hypertrophy in 13.8% of them, and subcutaneous fat hypertrophy in 13.8% of them.

Conclusion: The diagnosis of Klippel Trenaunay syndrome is made entirely on the basis of clinical criteria, with two of the three criteria being satisfied. Early diagnosis and prompt treatment can reduce the patient's symptoms and lower the risk of consequences.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019;22(4):100634. doi:10.1016/j.tvir.2019.100634.
2. Lorda-Sanchez I, Prieto L, Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias M. L. Increased parental age and number of pregnancies in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Annals of Human Genetics*. 1998; 62(3):235–239.
3. ISSVA International Society for the Study of Vascular Anomalies classification for vascular anomalies. <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf> (Accessed on March 16, 2020).
4. Vahidnezhad, H., Youssefian, L., & Uitto, J. (2015). Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Experimental Dermatology*, 25(1), 17–19. doi:10.1111/exd.12826
5. Głowiczki P, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: Current management. *Phlebology*. 2007; 22: 291-298
6. Ilona J Frieden, MD Klippel-Trenaunay syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and management.
7. Cohen MM Jr. Vascular updated: Morphogenesis, tumors, malformations and molecular dimensions. *Am J Med Genet* 2006; 140A:2013–38.
8. Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, Taute BM, and Rich NM. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg* 2000; 31:462–71.
9. 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. PMC free article PubMed Google Scholar
10. Alomari AI. Klippel-Trenaunay syndrome: imaging and treatment options. In: *Controversies and Updates in Vascular Surgery (Controverses et Actualités en Chirurgie Vasculaire)*, Edizioni Minerva Medica, Turin, Italy; 2010:433–441.
11. Christison-Lagay ER, Fishman SJ. Vascular anomalies. *Surg Clin North Am* 2006; 86 (2):393-425.
12. Yin, J., & Zhang, Xiansheng. (2019). Endovascular Treatment of Klippel-Trenaunay Syndrome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 58(6), e110–e112. doi:10.1016/j.ejvs.2019.06.648.
13. Computed tomography and magnetic resonance imaging in venous disease 177 Terri J. Vrtiska and James F. Glockner (Handbook of Venous and Lymphatic Disorders Guidelines of the American Venous Forum-CRD Press 2017.pdf)