

VASCULAR MALFORMATIONS ASSOCIATED WITH RARE SYNDROMES IN CHILDREN

Rozeta Sokolova

University Clinic for Pediatric Surgery, Skopje, North Macedonia, sokolovaroza@yahoo.com

Njomza Lumani Bakiji

University Clinic for Pediatric Surgery, Skopje, North Macedonia, njomzalumani@gmail.com

Abstract: The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) classifies vascular anomalies into two major groups: vascular tumors and vascular malformations. Most vascular tumors are hemangiomas, representing benign vascular proliferations. Vascular malformations, on the other hand, are divided into two major categories. The first includes simple lymphatic, venous, capillary malformations and their combinations, while the second comprises vascular malformations associated with specific syndromes. These conditions are extremely rare and require highly individualized therapeutic approaches. This study presents children with rare syndromes associated with vascular anomalies who were treated at the University Clinic for Pediatric Surgery in the period 2019–2025, including Sturge–Weber syndrome, Proteus syndrome, Coffin–Siris syndrome, FAVA syndrome, and Klippel–Trenaunay syndrome. Advanced imaging techniques were utilized to characterize the extent and hemodynamic characteristics of each lesion. The therapeutic focus was directed primarily on the vascular anomaly. Treatment modalities varied among patients and included surgical intervention, conservative management, sclerotherapy, combined approaches, and expectative management. *Results* showed satisfactory outcomes regarding the vascular anomaly, with regression of up to 90%. This resulted in reduced expected complications and improved quality of life, supported by measures such as oral analgesic and/or anticoagulant therapy, compression, and skin-protective care. Early intervention can significantly influence long-term outcomes in these patients.

A multidisciplinary approach is essential in managing these children, involving pediatric surgeons, specialized pediatricians, anesthesiologists, radiologists, ophthalmologists, orthopedic surgeons, and other specialists. Such coordinated care improves early diagnostic accuracy and supports optimized therapeutic decision-making. Detailed long-term follow-up improves clinical assessment and supports the development of individualized treatment strategies. The *aim* of this study is to present rare syndromes associated with vascular malformations, their diagnostic challenges, and treatment specificities. *Recommendations* emphasize the importance of early recognition of the syndrome, timely referral to specialized centers, and the application of modern minimally invasive techniques whenever appropriate. *Additional information* highlights that the diagnostic process is complex and, in addition to standard evaluations, often requires advanced diagnostic methods, including genetic testing, due to the clinical variability and rarity of these conditions.

Keywords: Vascular anomalies, syndromes, treatment, multidisciplinary approach.

ВАСКУЛАРНИ МАЛФОРМАЦИИ ПОВРЗАНИ СО РЕТКИ СИНДРОМИ КАЈ ДЕЦА

Розета Соколова

ЈЗУ Универзитетска клиника за детска хирургија, sokolovaroza@yahoo.com

Њомза Лумани Бакији

ЈЗУ Универзитетска клиника за детска хирургија, njomzalumani@gmail.com

Апстракт: Меѓународното здружение за васкуларни аномалии ISSVA ги дели васкуларните аномалии на две поголеми групи: васкуларни тумори и васкуларни малформации. Во групата на васкуларни тумори најголем дел се хемангиомите како бенигни васкуларни промени. Васкуларните малформации, од своја страна, се делат на две поголеми групи. Првата група ги опфаќа едноставните лимфатични, венски, капиларни малформации и нивни комбинации. Втората група ги опфаќа васкуларните малформации поврзани со одредени синдроми. Истите се многу ретки и бараат посебен третман кој е индивидуален за секој пациент. Во овој труд се прикажани деца со редок синдром поврзан со васкуларни аномалии, третиран на Клиниката за детска хирургија во периодот од 2019 до 2025 година, вклучувајќи ги Sturge–Weber sy, Proteus sy, Coffin–Siris sy, FAVA sy и Klippel–Trenaunay sy. Кај сите пациенти беа применети современи радиолошки методи за прецизна проценка на анатомските карактеристики и обемот на малформацијата. Акцентот на лекување е ставен на васкуларната аномалија. Методот на лекување е

различен за секој пациент и се состои од хируршки третман, конзервативен третман, метод на склерозација, комбиниран третман и експектативен став. Резултатите се задоволителни во поглед на васкуларната аномалија, што значи постигната регресија на истата до 90%. Со тоа се постигнува намалување на очекуваните компликации и подобрување на квалитетот на животот на овие пациенти (перорална аналгетска и/или антикоагулантна терапија, бандажирање, креми за заштита на кожата и др.). Раната интервенција може значително да влијае на долгорочниот исход кај овие пациенти.

Потребен е мултидисциплинарен пристап за лекување на овие деца, кој се состои од различни профили, вклучувајќи детски профилирани хирурзи, профилирани педијатри, анестезиолози, радиолози, офталмолози, ортопеди и други специјалности. Овој пристап овозможува поставување на раната дијагноза и поддржува донесување прецизни терапевтски одлуки. Деталното следење на овие пациенти овозможува подобрување на клиничката проценка и развој на индивидуализирани стратегии за третман. *Целта* на овој труд е да ги прикаже ретките синдроми поврзани со васкуларни малформации, нивната дијагноза и специфичноста во лекување. **Препораките укажуваат на значењето на рано препознавање на синдромот, навремено упатување во специјализирани центри и примена на современи минимално инвазивни техники каде што е соодветно.** *Дополнителните информации* упатуваат дека дијагностичкиот процес е комплексен и, покрај стандардните испитувања, често бара користење на напредни дијагностички методи, вклучувајќи генетски анализи, поради клиничката варијабилност и реткоста на овие состојби.

Клучни зборови: васкуларни аномалии, синдроми, третман, мултидисциплинарен пристап.

1. BOBED

Меѓународното здружение за васкуларни аномалии (ISSVA) ја утврдува современата класификација на васкуларните лезии (2018), правејќи јасна разлика меѓу васкуларни тумори и васкуларни малформации (Kunimoto, Yamamoto, & Jinnin, 2022). Оваа поделба е значајна за правилна диференцијална дијагноза и избор на терапија. Според ISSVA, васкуларните малформации може да бидат едноставни или комбинирани, а дел од нив се асоцирани со генетски синдроми како Klippel-Trenaunay, CLOVES, Maffucci, Proteus, Sturge-Weber и FAVA.

Wassef ја проширува класификацијата на васкуларни аномалии во две главни групи: (1) Васкуларни малформации – едноставни (капиларно-венски, капиларно-лимфатични, лимфатично-венски и др.) и комбинирани со синдроми;

(2) Васкуларни тумори – бенигни, локално агресивни и малигни;

Дијагнозата може да се постави пренатално или постнатално со клинички преглед, лабораториски анализи и радиолошка евалуација (Gupta & Mulliken, 2024). Пренатално, феталната ехографија и магнетната резонанца овозможуваат идентификација на 50–65% од промените, особено при присутен мекоткивен оток, а по потреба се применува и амниоцентеза. Лабораториската проценка ги вклучува крвната слика, воспалителни маркери, коагулациски параметри и Д-димери. Радиолошката дијагностика се базира на ултразвук и магнетна резонанца како метод на избор, додека биопсија и цитопункција се ретко потребни. Екстензивноста на лезијата се пресметува со формулата: должина $\times$ ширина $\times$ длабочина $\times 0.52$, за проценка на волуменот на лезијата.

2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во оваа ретроспективна студија се опфатени пет пациенти со ретки васкуларни и конгенитални синдроми (Proteus syndrome, FAVA, Coffin–Siris syndrome, Sturge–Weber syndrome, Klippel–Trenaunay синдром), третирани и следени на Универзитетската клиника за детска хирургија во периодот од 2019 до 2025 година. Податоците беа добиени од медицинска документација, оперативни протоколи, радиолошки и лабораториски извештаи, како и од патохистолошки наоди.

Дијагнозите беа потврдени преку клиничка проценка, ултразвук, магнетна резонанца и генетски анализи. Третманот на пациентите се спроведуваше мултидисциплинарно, со употреба на конзервативни, минимално инвазивни и хируршки методи според современите протоколи. Следењето на пациентите вклучуваше редовни контроли, проценка на клиничката слика, следење на терапевтскиот одговор и дополнителни дијагностички испитувања според потреба.

3. РЕЗУЛТАТИ / ПРИКАЗ НА СЛУЧАИ

Приказ на случај бр.1 – Proteus Syndrome

Протеус синдром е ретко, мозаично генетско заболување, карактеризирано со прогресивен асиметричен раст на коските, меките ткива и васкуларните структури, со присуство на бенигни и понекогаш малигни тумори

(Lindhurst, Sapp, Teer, et al., 2011). Клинички се манифестира со хипертрофија на екстремитетите, туморозни формации, кожни аномалии и васкуларни малформации.

Пациентка на 4 години, женски пол, се јавила поради мекоткивен оток во десната пекторална регија и аксила, со болка при движење. Во втората година од животот се забележал раст на малиот прст и подлактицата на десната рака. Дијагнозата била потврдена со генетско испитување. Применет бил хируршки третман со ексцизија на туморозната формација и поставена дренажа; патохистолошкиот наод покажал липоматоза со лимфатична малформација. Поради постоперативна секреција, изведена е склеротерапија со блеомицин.

Во текот на следењето од две години, се забележал прогресивен раст на прстите на раката, што резултирало со втор хируршки зафат за редукција на ткивото. Постоперативниот тек бил уреден, движењата на раката нормализирани, а патохистолошкиот наод потврдил бенигна липоматозна промена.

Приказ на случај бр.2 – FAVA (Fibro-adipose vascular anomaly)

FAVA е ретка интрамускуларна васкуларна малформација, која се манифестира со болка, ограничено движење и контрактури на засегнатите мускули (Hori, Hirose, Aramaki Hattori, et al., 2022). Лезиите се состојат од инфилтрација на фибро-адипозно ткиво и васкуларни промени. Дијагнозата се поставува преку клиничка процена, ултразвук, магнетна резонанца и хистопатолошка анализа. Пациентка, 2 години, првично дијагностицирана со фибролипом врз основа на хистопатолошки наод од оперативен материјал. Поради неповлекување на лезијата, извршен е ултразвучен преглед кој покажал ограничена, септирана, анехогена промена на дисталната третина од подколеницата. Клиничката слика, ултразвукот и MPT потврдиле дијагноза на интрамускуларна фибро-адипозна васкуларна аномалија (FAVA). Третманот бил мултидисциплинарен, со минимално инвазивна склеротерапија со блеомицин. Вториот хистопатолошки наод покажал видливо фибромасно ткиво со ангиоматозно променет крвен сад, од типот на кавернозен хемангиом.

Приказ на случај бр.3 – Coffin–Siris Syndrome

Coffin–Siris синдром е ретко генетско заболување присутно уште од раѓање, со краниофацијални малформации, хипертрихоза, кратки прсти со отсуство или хипоплазија на нокти, мускулни и когнитивни нарушувања, урогенитални аномалии и можни васкуларни промени (Lu, Shen, Huang, et al., 2021). Машко дете, 2 години, било упатено поради хемангиом на скротум. Клинички се забележани мускулна хипертонија, хипертелоризам, брахидактилија, крипторхизам и развојни доцнења. ЕЕГ покажал доминантен алфа-ритам со неспецифични остри бранови; ултразвук на тестисите покажал намалени димензии, а MPT на мозокот открил проширени окципитални рогови и парцијална агенезија на корпус калозум. Генетското тестирање утврдило присуство на патогена варијанта во ARID1B генот, во хетерозиготна форма, настаната de novo.

Васкуларната лезија на скротумот (34×20 mm) била третирана конзервативно со пропранолол маст, со постепена регресија. Пациентот бил следен мултидисциплинарно од педијатар, невролог, детски хирург, офталмолог, кардиолог, ортопед и логопед.

Приказ на случај бр.4 – Sturge–Weber синдром

Sturge–Weber синдромот е спорадично неврокутано заболување со класичен тријас: капиларна малформација на лицето (port-wine stain), капиларни васкуларни аномалии на мозокот и менингите, како и окуларни промени (Solomon & Comi, 2024). Дополнително, можни се коскени аномалии и хипертрофија на меките ткива.

Пациент, 2-годишно дете, имал проширени капиларни крвни садови на лицето кои зафаќаат повеќе од половина од лицето. Присутни биле окуларни промени и претходно третирани, но со незадоволителен исход. Пациентот бил опериран и поради крипторхизам. Кожната васкуларна малформација е индицирана за ласерски третман, а когнитивниот развој е во тек на дополнително испитување.

Приказ на случај бр.5 – Klippel–Trenaunay синдром

Klippel–Trenaunay синдром (KTS) е ретка вродена васкуларна аномалија со капиларни, венски и лимфатични малформации и варијабилен хипертрофичен раст на меките ткива и коските. Кај дел од пациентите е идентификувана соматска мутација на генот PIK3CA (Sasaki, Ishikawa, Hatanaka, et al., 2023). Машко дете, 7 години, имал венски, лимфатични и капиларни промени на долниот екстремитет, придружени со зголемен обем и болка. Третманот бил конзервативен со антикоагулантна терапија и аналгетици, а започната е минимално инвазивна склерозација. Третманот продолжува согласно клиничката динамика.

4. ДИСКУСИЈА

Во оваа студија беа опфатени пет пациенти со ретки васкуларни и конгенитални синдроми. Терапевтскиот пристап се базираше на мултидисциплинарен третман, во согласност со современите препораки од литературата.

Proteus Syndrome: Нашиот пациент со Proteus синдром беше третиран со хируршка ексцизија и склеротерапија со блеомицин. Ова е во согласност со современите случаи прикажани во литературата, каде се користи хируршки третман за локализиран туморозни формации, додека за системски или прогресивни лезии се применува АКТ инхибитор (miransertib) со позитивен терапевтски ефект (Ours et al., 2021; Keppler-Noreuil et al., 2020; Yin et al., 2023). Нашиот мултидисциплинарен пристап е во согласност со овие препораки, иако кај нашата пациентка не беше неопходна системска терапија.

FAVA (Fibro-adipose vascular anomaly): Кај пациентката со FAVA применет е минимално инвазивен третман со блеомицин, кој ја намали болката и ограничениот движење. Според современите публикации, терапијата со sirolimus или минимално инвазивни методи, како склеротерапија и криоаблација, се ефикасни и безбедни кај деца со FAVA (Wang et al., 2023; Li, 2023; Journal of Vascular Anomalies, 2021). Нашиот пристап со блеомицин е во согласност со препораките за конзервативно и минимално инвазивно лекување на оваа аномалија.

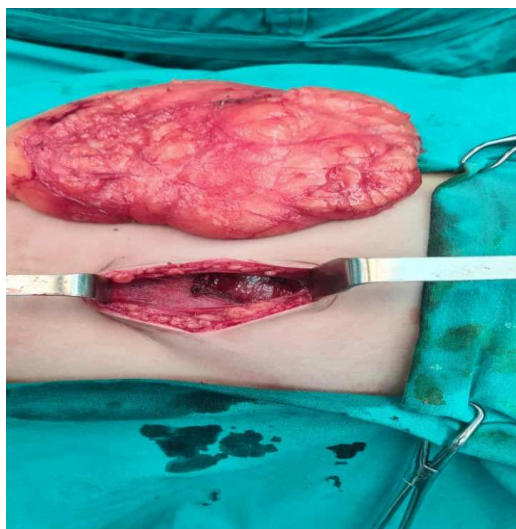
Coffin-Siris Syndrome: Терапевтскиот пристап кај пациентот со Coffin-Siris синдром беше конзервативен, со употреба на пропранолол маст за васкуларната лезија. Во литературата се наведува дека третманот е индивидуализиран, најчесто конзервативен или локално насочен, бидејќи синдромот обично има мал број на васкуларни промени и системска терапија не е потребна (Lu et al., 2021).

Sturge-Weber Syndrome: Пациентот со Sturge-Weber синдром доби ласерска терапија за порт-вајн макула, што е во согласност со препорачаните методи за локализиран васкуларни промени (Solomon & Comi, 2024). Овој пристап се смета за стандардна терапија за контрола на козметички и функционални ефекти на синдромот.

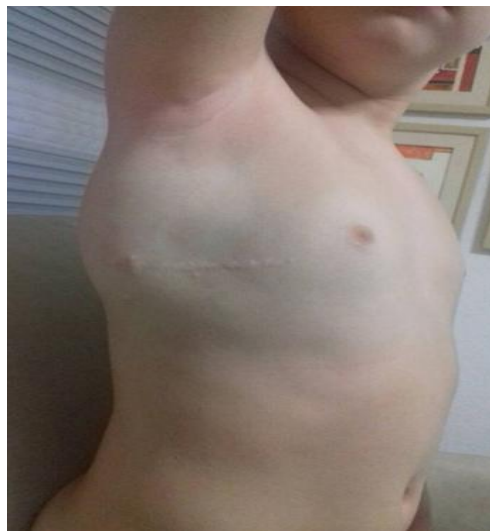
Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS): Кај пациентот со KTS применета е конзервативна терапија со антикоагуланти, аналгетици и минимално инвазивна метода склерозација. Според современата литература, третманот обично е конзервативен или минимално инвазивен, а хируршки зафати се резервираат за големи или симптоматски лезии; PIK3CA мутацијата го одредува потенцијалот за таргетирана терапија во иднина (Sasaki et al., 2023).

Генерално, терапевтските пристапи кај нашите пациенти се усогласени со современите препораки од литературата, нагласувајќи важноста на мултидисциплинарен третман, индивидуализиран избор на методи и користење на минимално инвазивни техники кога е можно.

Слика бр.1 Протеус синдром



Слика бр.2 FAVA синдром



Слика бр.3 Coffin–Siris синдром



Извор: ЈЗУ Клиника за детска хирургија

Слика бр.4 Sturge–Weber синдром



Извор: ЈЗУ Клиника за детска хирургија

Слика бр.5- Klippel–Trenaunay синдром



Извор: ЈЗУ Клиника за детска хирургија

5. ЗАКЛУЧОК

Ефективното управување со ретките васкуларни и генетски синдроми бара мултидисциплинарен пристап кој ги комбинира конзервативните, минимално инвазивните и хируршките методи. Индивидуализираната терапија овозможува оптимален контролен исход, намалување на симптомите и подобрување на квалитетот на животот на пациентите, при што изборот на третман зависи од видот на синдромот, екстензивноста на лезијата и клиничката динамика.

РЕФЕРЕНЦИ

- Gupta, R., & Mulliken, J. B. (2024). Pediatric vascular anomalies: A clinical and radiological review. *Seminars in Pediatric Surgery*, 33(2), 151–162. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1774391>
- Hori, Y., Hirose, K., Aramaki Hattori, N., Ichikawa, K., & Ohnishi, T. (2022). PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA). *Diagnostic Pathology*, 17, 19. <https://doi.org/10.1186/s13000-022-01199-3>
- Keppeler Noreuil, K. M., Sapp, J. C., Lindhurst, M. J., Parker, V. E., Blumhorst, C., Darling, T., ... & Biesecker, L. G. (2020). Clinical management of Proteus syndrome: Recommendations and review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(12), 2931–2940. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61844>
- Kunimoto, K., Yamamoto, Y., & Jinnin, M. (2022). ISSVA classification of vascular anomalies and molecular biology. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms23042358>
- Li, H. (2023). Management of fibro-adipose vascular anomaly: Recent advances in pediatric care. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1045678. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1045678>
- Lindhurst, M. J., Sapp, J. C., Teer, J. K., Johnston, J. J., Finn, E. M., Peters, K., ... & Biesecker, L. G. (2011). A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *New England Journal of Medicine*, 365(7), 611–619. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104017>
- Lu, Y., Shen, L., Huang, Y., Yan, F., & Liu, Y. (2021). Coffin–Siris syndrome: Clinical spectrum and genetic features in a cohort of 143 patients. *BMC Medical Genomics*, 14, 270. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01119-2>
- Ours, C., Lindhurst, M. J., & Keppeler Noreuil, K. M. (2021). Targeted therapy for Proteus syndrome: AKT inhibitor miransertib. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 174. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01852-6>
- Sasaki, Y., Ishikawa, K., Hatanaka, K. C., Oyamada, Y., Sakuhara, Y., Shimizu, T., ... & Sasaki, S. (2023). Targeted next-generation sequencing for detection of PIK3CA mutations in archival tissues from patients with Klippel–Trenaunay syndrome in an Asian population. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02893-1>
- Solomon, C., & Comi, A. (2024). Sturge–Weber syndrome: Updates in translational neurology. *Frontiers in Neurology*, 15, 1493873. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1493873>
- Wang, S., Chen, Q., & Li, J. (2023). Therapeutic strategies in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): Minimally invasive approaches in pediatric patients. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 11(2), 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.09.008>
- Yin, Z., Zhang, H., & Li, X. (2023). Multidisciplinary management of Proteus syndrome: A case series and literature review. *Journal of Pediatric Surgery*, 58(4), 756–763. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.11.012>