

Sirolimus in Klippel-Trenaunay Syndrome

ศิริวรรณ วนานุกูล

Klippel-Trenaunay syndrome (KTS) พบได้น้อย โดยเรียกกลุ่มโรคที่พบลักษณะทางคลินิก 3 อย่าง คือ port-wine stain, venous malformation และ lymphatic malformation ร่วมกับมีกระดูกและเนื้อเยื่อบริเวณที่มีรอยโรคใหญ่กว่าปกติ (hypertrophy) ว่าเป็น KTS ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1900¹ ถ้ามี arteriovenous malformation ร่วมด้วยเรียก Klippel-Trenaunay-Weber syndrome ในปัจจุบันจัด KTS เป็นโรคในกลุ่ม PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)²

พยาธิกำเนิด

ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัด ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่เป็น KTS มี gain-of-function PIK3CA gene mutations ของ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mammalian Target of Rapamycin (mTOR) ซึ่งมีความสำคัญมากกับการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell growth) และการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation) ซึ่งรวมทั้งหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลืองด้วย เมื่อมีการกระตุ้น PI3K/AKT/mTOR pathway มากกว่าปกติจะทำให้เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์ และการเพิ่มจำนวนของหลอดเลือด และหลอดน้ำเหลืองมากผิดปกติ ทำให้เกิดเนื้องอกของหลอดเลือด และหลอดน้ำเหลืองรวมถึงเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน¹⁻³

อาการและอาการแสดง

อาการแสดงทางคลินิกมี 3 ข้อ คือ 1) capillary malformation 2) venous malformation และ/หรือ lymphatic malformation 3) bone และ/หรือ soft tissue hypertrophy ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง มีลักษณะสำคัญดังนี้

- capillary malformation หรือ port-wine stain เป็นรอยโรคแบนราบบนผิวหนัง มีขอบเขตชัดเจน สีแดงปนม่วง รูปร่างไม่แน่นอน อาจมีเลือดออกจากบริเวณรอยโรคหรือมีตุ่มน้ำใส (vesicle) ซึ่งแสดงว่ามี lymphatic malformation ในรอยโรคร่วมด้วย ใน KTS พบ capillary malformation ในผู้ป่วยเกือบทุกราย³

- venous malformation และ/หรือ lymphatic malformation เห็นเป็นรอยโรคสีเดียวกับผิวหนังหรือ สีเขียวเป็นก้อนนูนใต้ผิวหนัง มักอยู่ใต้รอยโรคของ capillary malformation แต่ก็มีขนาดใหญ่กว่า อาจพบเพียง venous malformation หรือเป็น venous malformation-lymphatic malformation ที่ลึกลงไปถึงกล้ามเนื้อ ได้ใน KTS พบ venous malformation และ/หรือ lymphatic malformation ประมาณร้อยละ 76-100 ของผู้ป่วย
- Limb overgrowth ส่วนมากเป็นที่ขา แต่อาจเป็นที่แขนหรือส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย แต่ในรายที่เป็นที่ขาอาจมีปัญหาได้มาก ถ้าความยาวของขาไม่เท่ากัน (leg length discrepancy) โดยถ้าต่างกันเกิน 2 ซม. จะทำให้เดินลำบาก ปวดข้อเท้า ข้อเข่า ข้อสะโพกและหลัง⁴ นอกจากนี้ อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน คือ อาการปวด แผลที่ผิวหนัง (ulceration) เลือดออก (superficial bleeding), cellulitis, thromboembolism ได้บ่อยกว่าในตำแหน่งอื่น

การวินิจฉัย

อาศัยอาการและอาการแสดงทางคลินิกเป็นหลัก อาจส่งตรวจ duplex ultrasound, computed tomography (CT) หรือ MRI เพื่อดูขอบเขตความผิดปกติของหลอดเลือด

การดูแลรักษา

KTS ถ้ารอยโรคขนาดไม่ใหญ่ ตำแหน่งอยู่ที่แขน และไม่มีอาการ โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องรักษา แต่ควรได้รับการประเมินและเฝ้าติดตามการรักษา แต่ในกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อน หรือมีรอยโรคที่ขา ต้องคอยติดตามและวัดความยาวของขา ถ้าความยาวของขาต่างกันเกิน 2 ซม. ควรให้การรักษา โดยแพทย์สหสาขา ทั้งการประเมินจากรังสีแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์ศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์ และแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู

ในกรณีที่มีอาการปวดมาก จากภาวะเลือดแข็งตัวเป็นลิ่มเลือดในก้อน การให้ยาแอสไพริน (aspirin) ขนาดต่ำจะช่วยป้องกันภาวะเลือดแข็งตัวเป็นลิ่มเลือดในก้อน และช่วยลดอาการปวดลงได้

การรักษาด้วย compression stocking ไม่ค่อยได้ผลในเด็กและไม่ค่อยได้รับความร่วมมือ ส่วนการรักษาด้วย sclerotherapy และการผ่าตัดให้พิจารณาความเหมาะสมเป็นราย ๆ³

ในกรณีที่ก้อนใหญ่มากอาจพิจารณาให้ sirolimus ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors^{4,5} ที่ใช้ต้านเชื้อรา ได้จากเชื้อ Actinomycetes หลายชนิด ได้แก่ Streptomyces rapamycinicus (เดิมเรียก Streptomyces hygroscopicus), Streptomyces iranensis, และ Actinoplanes sp. ค้นพบใน ค.ศ.1964⁵ ที่ Easter Island หรือ Rapa Nui จึงใช้ชื่อ rapamycin ต่อมาพบว่ามียุทธวิธีดื้อภูมิคุ้มกัน องค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริการับรองให้ใช้สำหรับป้องกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านร่างกาย (graft versus host reaction) ในการปลูกถ่ายไตใน ค.ศ.1999 และนำมาใช้รักษา subependymal astrocytoma ในผู้ป่วย tuberous sclerosis⁶ ยา sirolimus ออกฤทธิ์โดยไปจับกับ FK506-binding protein 12 (FKBP12) เป็น FKBP12-rapamycin complex ไปยับยั้งการทำงานของ mTOR ทำให้หยุดยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ใน mid-to-late G1 phase¹

นอกจากนี้ยังพบว่า sirolimus มีฤทธิ์ anti-angiogenesis จึงเริ่มมีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกของหลอดเลือด เช่น Kasabach-Merritt Phenomenon ที่มีเกล็ดเลือดต่ำมาก พบว่าได้ผลดี เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นและก้อนเริ่มยุบลงใน 2 สัปดาห์⁷⁻¹⁰ และยังมีรายงานการใช้ในโรคที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง vascular anomalies ทั้ง lymphatic malformation และ vascular malformation ที่มีความผิดปกติของ PI3K/AKT pathway พบว่ายานี้ให้ผลการรักษาดี ต่อมาจึงได้นำมาใช้ในการรักษา KTW และ lymphangioma¹¹⁻¹³ รวมทั้งใช้ในโรคที่มีความผิดปกติของ PIK3CA ซึ่งทำให้มีการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อมากกว่าปกติ (PIK3CA-related overgrowth syndrome, PROS)¹⁴ โดยส่วนใหญ่เป็นการรายงานผู้ป่วย ยังไม่ได้มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial และยังไม่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยา

การรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ sirolimus ในการรักษา vascular anomalies แบบ systematic review ในค.ศ.2020¹¹ รวบรวมรายงานการใช้ sirolimus 73 รายงาน มีผู้ป่วย 373 รายพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sirolimus แบบรับประทาน 317 ราย ให้ผลดีมาก ผู้ป่วยที่เป็น Kasabach-Merritt Phenomenon ให้ผลดีร้อยละ 95.5 ผู้ป่วยที่เป็น vascular malformation ให้ผลดีร้อยละ 88.9 และผู้ป่วยที่เป็น lymphatic malformation ให้ผลดีร้อยละ 94.9 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ sirolimus แบบทาได้ผลไม่ดี^{11,14-15}

sirolimus เป็นยาที่ใช้รับประทาน ไม่ต้องฉีด แนะนำให้ขนาด 0.8 มก./ตร.ม. ทุก 12 ชั่วโมง โดยปรับยาให้ระดับยา trough level อยู่ที่ 10–15 นาโนกรัม/มล. อาจให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาเพรดนิโซโลน (prednisolone)^{3,4}

อาการข้างเคียงของยา sirolimus พบน้อย ขึ้นกับระดับยาในร่างกาย พบอาการปวดศีรษะมากที่สุด ร้อยละ 50 รองลงมา คือ อาการเพื่อย พบร้อยละ 48 นอกจากนี้พบผื่นที่ผิวหนัง รอยโรคการอักเสบของเยื่อเมือก (mucositis) คลื่นไส้/ท้องเสีย อย่างละร้อยละ 37 รวมถึงอาจพบผลต่อการทำงานของไตกระดูกมีผลให้การสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte และเกล็ดเลือดต่ำ ค่าเอนไซม์ของตับสูงขึ้น และไขมันในเลือดชนิดคอเลสเตอรอล (cholesterol) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) สูงขึ้น

ภาวะแทรกซ้อนของ KTS

อาจเกิดขึ้นได้หลายอย่าง ได้แก่

- การติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น cellulitis, ฝี (abscess) หรือการติดเชื้อในกระแสเลือด
- เลือดออกหรือน้ำเหลืองไหลออกมาจากรอยโรค
- อาการปวด จากการอุดตันของหลอดเลือด จากการที่เลือดไหลเวียนช้า ทำให้เกล็ดเลือดไปเกาะติดบนผนังหลอดเลือด เกิดการกระตุ้น coagulation และมี consumption ของ coagulation factor นอกจากนี้อาจเป็นรุนแรงจนเกิด thromboembolism, deep vein thrombosis หรือ pulmonary embolism
- ความยาวของขาข้างที่มีรอยโรคนานกว่าปกติ ทำให้เดินลำบากและแกนของร่างกายผิดปกติ

การพยากรณ์โรค

KTS ไม่หายเอง ถ้าเป็นไม่มากไม่จำเป็นต้องรักษา แต่ควรติดตามดูแลผู้ป่วยต่อเนื่อง เนื่องจากรอยโรคจะมีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น capillary malformation จะหนาขึ้นและอาจมีเลือดออกหรือน้ำเหลืองไหลออกจากรอยโรค โดยเฉพาะเมื่อมีการบาดเจ็บ กระทบหรือการขีดข่วน เนื้อเยื่อและกระดูกของข้างที่มีรอยโรค KTS จะยาวกว่าข้างที่ไม่มีรอยโรค อาจทำให้ความยาวของขาไม่เท่ากัน (leg length discrepancy) ต่างกันเกิน 2 ซม. ซึ่งจะทำให้เดินลำบาก ปวดข้อเท้า ข้อเข่า ข้อสะโพกและหลัง จำเป็นต้องให้การรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. John PR. Klippel-Trenaunay syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol* 2019; 22: 100634.
2. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol* 2016; 25: 17-9.
3. 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: 587-95.
4. Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 747-53.
5. Yoo YJ, Kim H, Park SR, Yoon YJ. An overview of rapamycin: from discovery to future perspectives. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2017; 44: 537-53.
6. Van Damme A, Seront E, Dekeuleneer V, Boon LM, Vikkula M. New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 657-68.
7. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2016; 137: e20153257.
8. Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 2017; 27: 86-90.
9. Peng S, Yang K, Xu Z, Chen S, Ji Y. Vincristine and sirolimus in the treatment of kaposiform haemangioendothelioma. *J Paediatr Child Health* 2019; 55: 1119-24.
10. Cashell J, Smink GM, Helm K, Xavier F. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon in an infant: Successful treatment with prednisolone, vincristine, and addition of sirolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e27305.
11. Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg* 2020; 71: 318-27.
12. 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. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 191.
13. Hughes M, Hao M, Luu M. PIK3CA vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32: 539-46.
14. Sandbank S, Molho-Pessach V, Farkas A, Barzilai A, Greenberger S. Oral and Topical Sirolimus for Vascular Anomalies: A Multicentre Study and Review. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 990-6.
15. Dodds M, Tollefson M, Leslie Castelo-Soccio L, et al. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series . *Pediatr Dermatol* 2020; 37: 272-7.