

CASO CLINICO

CASE REPORT

Luca Ramaglia
Gabriele Capece
Filomena Sparaco
Fabio Morgese
Raffaele Saviano

ASPETTI ODONTOSTOMATOLOGICI DELLA SINDROME DI KLIPPEL-TRENAUNAY

Università degli Studi Napoli "Federico II"
Dipartimento di Scienze
Odontostomatologiche e Maxillo-
Facciali
Direttore: Prof. S. Matarasso

ODONTOSTOMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF KLIPPEL-TRENAUNAY SYNDROME

RIASSUNTO

Scopo del lavoro. La Sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS) è un disordine congenito caratterizzato dalla triade angiomi cutanei, vene varicose e ipertrofia di ossa e tessuti molli. Interessa solitamente gli arti inferiori, ma può colpire anche altri distretti come la regione cranio-facciale, inclusa la cavità orale. In questo distretto si manifesta con angiomi piani, iperplasia gengivale, ipertrofia dei tessuti molli e del tessuto osseo mandibolare.

Materiali e metodi. È riportato il caso di una paziente affetta da KTS con disodontiasi dei terzi molari inferiori, al fine di evidenziare la programmazione chirurgica exodontica relativamente al controllo dell'emostasi e della coagulazione.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da KTS una corretta analisi degli esami di laboratorio ed una attenta programmazione dell'intervento, sono necessari per prevenire il rischio di eventuali complicanze emorragiche. L'utilizzo di plasma ricco di piastrine consente non solo di favorire un ottimo controllo dell'emostasi ma anche un potenziamento dei meccanismi di guarigione tissutale.

PAROLE CHIAVE

Sindrome di Klippel-Trenaunay,
estrazione dentaria, emostasi.

ABSTRACT

Aim of the work. Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS) is a congenital disorder characterized by the triad of vascular nevi, venous varicosities and hyperplasia of bone and soft tissues. Usually affect the inferior limbs, but can also interest other district as craniofacial region including the oral cavity. In this region flat vascular nevi, gingival hyperplasia, hypertrophy of soft and hard mandibular tissues may show.

Materials and methods. A KTS patient requiring third molar extractions due to pericoronaritis is reported. Careful surgical planning regarding haemostasis and coagulation control was performed.

Conclusion. In KTS patients detailed preoperative haematological investigations and in-depth study of the surgical and post-surgical steps, should be evaluated to prevent any potential haemorrhagic complication. Platelet rich plasma allows both an optimal haemostasis control and tissues healing enhancement.

KEY WORDS

Klippel Trenaunay Syndrome, tooth
extraction, haemostasis

INTRODUZIONE

La Klippel-Trenaunay Syndrome (KTS), per la prima volta descritta nel 1900 (1), è un disordine congenito caratterizzato dalla triade angiomi cutanei, vene varicose e ipertrofia di ossa e tessuti molli. Viene diagnosticata sulla base della presenza di almeno due dei segni sopramenzionati ed è di solito riconosciuta alla nascita, anche se può evidenziarsi clinicamente nei primi cinque anni di vita. Non è riportata prevalenza di sesso o di razza (2). Rappresenta una patologia poco frequente (3), che rientra nel più ampio gruppo delle facomatosi pigmentovascolari.

L'etiologia è sconosciuta, ma si suppone possa riferirsi a una qualche alterazione mesodermica verificatasi nel corso dello sviluppo fetale e determinata da una noxa intercorsa durante la fase di differenziazione vascolare (4, 5) o da una mutazione genetica (6-9).

Si sviluppa rapidamente durante il periodo peripuberale, per poi arrestarsi senza ulteriore progressione (10). Interessa solitamente un arto, con prevalenza di quelli inferiori, ma può colpire anche altri distretti come cute, organi interni e regione cranio-facciale, inclusa la cavità orale.

Può presentare un quadro estremamente vario, con possibilità di asimmetria corporea, degli arti e della faccia, emangiomi piani e cavernosi, varici, linfoedema, linfoangioma, macrocefalia, macrodattilia, polidattilia, oligodattilia e sindattilia (11); il quadro classico, tuttavia, è limitato ai due o tre segni patognomonic.

La regione testa-collo risulta colpita nel 5% dei casi (11-13). In questo distretto, i pazienti possono presentare, con localizzazione per lo più unilaterale, angiomi piani con distribuzione trigeminale, eruzione dentaria precoce, iperplasia gengivale, ipertrofia dei tessuti molli con tumefazione di labbra, guancia o lingua, ipertrofia ossea mandibolare con conseguente asimmetria facciale, malocclusione e morso aperto anteriore, emangioma della mucosa orale. Non è necessaria la presenza simultanea di tutti i segni, così come possono mancare del tutto altre manifestazioni al di fuori di testa e collo (13, 14).

Nonostante esistano in letteratura casi clinici di KTS a localizzazione orale (13-24), risultano poco documentati gli eventuali problemi legati alle procedure di exodonzia, tra cui principalmente le complicanze emorragiche.

È riportato il caso di una paziente affetta da KTS che necessitava di estrazione dei terzi molari inferiori per disodontiasi.

CASO CLINICO

La paziente I.I., di anni 25, perveniva alla nostra osservazione, in buone condizione di salute generale, riportando una sintomatologia algica localizzata alle regioni retromolari inferiori, accentuata alla masticazione e alla pressione, soprattutto in regione 38.

Sulla base dei segni clinici e dell'esame radiografico, si poneva diagnosi

di pericoronarite da disodontiasi dei terzi molari inferiori.

La paziente riferiva che la lesione angiomatosa all'emilabro sinistro con tumefazione dell'emilabro dello stesso lato erano presenti sin dalla nascita, senza che fosse mai stata fatta, però, alcuna diagnosi specifica. Non presentava patologie sistemiche o alterazioni cutanee in altri distretti né vene varicose.

All'esame obiettivo locale si riscontrava una neoformazione angiomatosa di tonalità rosso-bluastro, localizzata al collo e alla guancia del lato sinistro, lungo il decorso della terza branca trigeminale (fig. 1), leggera asimmetria facciale e tumefazione dell'emilabro sinistro, che appariva bluastro per la congestione venosa (fig. 2).

Intraoralmente l'emangioma dimostrava distribuzione omolaterale sinistra, interessando mucosa genivale, palato duro, palato molle (fig. 3), pavimento orale e gengiva, che appariva lievemente ipertrofica.

L'inclusione dei terzi molari risultava di tipo parziale osteo-mucoso.

L'analisi dell'ortopantomografia rilevava la mesioversione obliqua dei terzi molari inferiori e una maggiore radiopacità mandibolare del lato interessato dalla sindrome (fig. 4), segno di probabile ipertrofia ossea. Per una più corretta valutazione di tale aspetto si eseguiva a tale livello un esame TAC con mezzo di contrasto, dopo negatività del test di Bence-Jones, che confermava un maggiore spessore osseo dal lato in esame.

Si decideva, con il consenso della paziente, di procedere all'avulsione



Fig. 1: aspetto clinico della lesione angiomatosa in visione laterale.



Fig. 2: visione frontale della lesione, che evidenzia la tumefazione labiale emilaterale.



Fig. 3: aspetto clinico intraorale con interessamento omolaterale del palato duro e molle.



Fig. 4: ortopantomografia iniziale con inclusione dei terzi molari inferiori.

del 38.

Considerato che pazienti affetti da KTS, per la peculiare ipervascolarizzazione dei tessuti, possono presentare problemi emorragici, si rendeva necessaria un'accurata pianificazione dell'intervento.

Esami di laboratorio di routine venivano condotti per escludere alterazioni dell'emostasi e coagulazione (tab. 1). Si riscontrava unicamente una leggera alterazione del D-Dimero, non significativa, comunque, vista la normalità degli altri valori e considerato che lievi alterazioni possono prodursi anche con stati flogistici aspecifici.

Per quanto riguarda la procedura chirurgica, si progettava un approccio minimamente invasivo e l'utilizzo per l'emostasi locale del plasma ricco di piastrine (PRP), in grado di agevolare notevolmente la guarigione oltre che di garantire un'elevata azione emostatica (25-28).

Si eseguiva un'incisione mucoperiostea dalla porzione distale dell'elemento dentario incluso, continuandosi nel solco gengivale del 37 senza alcun taglio di rilascio, così da minimizzare la sezione chirurgica dei tessuti. Si procedeva, dunque, a odontotomia coronale con fresa diamantata a grana grossa e osteotomia con Piezosurgery Device (Mectron, Italia). Essa è stata utilizzata poi, dopo la lussazione e l'estrazione dell'elemento dentario, anche per un accurato curettage endoalveolare.

L'utilizzo della chirurgia ossea piezoelettrica trovava il suo razionale nella possibilità di un approccio maggiormente conservativo nei confronti

del tessuto osseo, grazie all'azione micrometrica e selettiva (29-36). Avulso l'elemento dentario, per favorire l'emostasi e la stabilizzazione del coagulo, veniva utilizzato plasma ricco di piastrine, preparato in precedenza, e affrontati i margini mediante un punto di sutura incrociato in materiale riassorbibile (vicryl) (fig. 5). Controlli a distanza evidenziavano una corretta guarigione dell'alveolo post-estrattivo.

DISCUSSIONE

I primi casi riportati in letteratura relativi alla sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS) sono da ascrivere con tutta probabilità a Geoffroy-Saint Hilaire (37) nel 1832 e ad Adams (38) nel 1858.

È solo nel 1900 con Klippel e Trenaunay (1), tuttavia, che la triade sintomatologica viene identificata come evidenza di una specifica patologia.

È malattia poco frequente, con poco più di 1000 casi descritti in letteratura (3), di cui solo il 5% inerenti la regione di testa e collo (11-13).

L'eziologia è tuttora sconosciuta pur esistendo differenti ipotesi in merito.

Secondo alcuni autori (2, 4, 5) potrebbe trattarsi di un'alterazione mesodermica intercorsa durante lo sviluppo fetale, probabilmente secondaria a un insulto intrauterino tra terza e sesta settimana gestazionale durante la fase della differenziazione vascolare.

Altri autori (39) suggeriscono come possibile causa un danno ai gangli del sistema simpatico, che determina l'assenza di nervi vasomotori e aplasia vascolare periferica.

Le più moderne ipotesi (6-9) suggeriscono siano fattori genetici a contribuire alla patogenesi. L'aver riscontrato differenti difetti citogenetici associati alla sindrome (6-8) (due traslocazioni cromosomiche



Fig. 5: visione intraoperatoria con applicazione del plasma ricco di piastrine e sutura.

CASE REPORT

| Esame | Risultato | Valore di riferimento |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Eritrociti (RBC) | 4.18 x 10 ⁶ /μL | 4.0-5.4 |
| Emoglobina (HB) | 13.10 g/dl | 12.0-16.0 |
| Ematocrito (HCT) | 37.90 % | 35.0-48.0 |
| Volume Corpuscolare Medio (MCV) | 90.80 fl | 80.0-97.0 |
| Contenuto Medio di HB (MCH) | 31.40 Picogr | 25.0-34.0 |
| Concentrazione Media di HB (MCHC) | 34.50 g/dl | 32.0-38.0 |
| Coeff. Var. Distrib. Eritr. (RDW) | 12.60 % | 11.0-16.5 |
| Piastrine (PLT) | 301 x 10 ³ /μL | 130-400 |
| Piastrinocrito (PCT) | 0.20 % | |
| Volume Piastrinico Medio (MPV) | 6.50 fl | 7.1-10.0 |
| Coeff. Var. Distrib. Piastrine (PDW) | 50.90 % | |
| Attività (PT) | 90 % | 70-120 |
| Tempo (PT) | 13.6 sec | |
| PT INR | 1.07 INR | 0.8-1.3 |
| Tempo Tromboplastina APTT | 37.1 sec | 26-44 |
| Fibrinogeno | 325 md/dl | 160-350 |
| Antitrombina III | 98.0 % | 70-120 |
| D-Dimero | 0.77 ug/ml | Fino a 0.5 |

Tab. 1: risultati dei test ematologici.

t(5;11)(q13.3;p15.1) e t(8;14)(q22.3;q13) e un cromosoma 18 soprannumerario) sembra suggerire che la sindrome sia geneticamente eterogenea, che diversi geni possano essere coinvolti in differenti casi di KTS e che più fattori, genetici e non, possano contribuire all'insorgenza della malattia. L'ipotesi della possibile predisposizione genetica è stata recentemente validata da Tian (9), con l'identificazione di un gene suscettibile coinvolto nell'eziopatogenesi. Il gene VG5Q (o AGGF1) codificherebbe per un importante fattore angiogenetico. Secondo l'ipotesi di Timur e collaboratori (40) la traslocazione t(5;11) condurrebbe a un incremento dell'espressione del gene VG5Q, col risultato di produrre un'incrementata angiogenesi. Meccanismi analoghi potrebbero essere coinvolti nelle altre alterazioni genetiche. La diagnosi viene effettuata sulla base della presenza di due dei tre segni della triade classica: angiomi cutanei, vene varicose, ipertrofia di ossa e tessuti molli. Per la variabilità dei quadri clinici e la sporadicità della patologia, tuttavia, non ne è sempre agevole l'identificazione, specie nei casi di localizzazione orale.

Quando presente a tale livello, infatti, gli unici segni osservabili si rivelano essere l'angioma piano cutaneo unilaterale, la sua controparte intraorale e l'ipertrofia dei tessuti molli e duri. A differenza della localizzazione agli arti, raramente compaiono le vene varicose, probabilmente per la forza di gravità che ne garantisce un miglior drenaggio (13, 14). Per una corretta diagnosi è importante distinguere la KTS dagli altri disordini vascolari congeniti. La sindrome di Parkes Weber è tanto simile che alcuni autori parlano di sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber (17). Le due patologie si distinguono per la presenza nella Weber delle fistole atero-venose. Discorso analogo per la Sturge-Weber syndrome (SWS), che si presenta di frequente con emangiomi a distribuzione trigeminale: gli elementi per la diagnostica differenziale sono, in questo caso, la paralisi sensorimotoria, il ritardo mentale, i difetti permanenti nel campo visivo e l'evidenza radiografica di calcificazione dei vasi meningei a interesse esclusivo della SWS. Vengono comunque riportati casi in cui le due patologie si presentano simultaneamente (41). Nel caso da noi presentato, sulla scor-

ta dei dati raccolti, si è posta diagnosi di KTS. Dovendo procedere ad intervento di exodonzia, la problematica emergente consisteva nella valutazione e prevenzione di un'eventuale complicità di tipo emorragico: la KTS, infatti, appare spesso associata a problemi di facile sanguinamento, da relazionare non solo all'iperproliferazione e fragilità capillare ma anche ad altri fattori, quali alterazioni piastriniche o del fibrinogeno (15, 42). Sciubba (14) e Ita (15) riportano casi di stillicidio postestrattivo e ritardo della guarigione alveolare, anche se dai pochi dati presenti in letteratura possiamo intuire che nella maggior parte dei casi il sanguinamento, se presente, è lieve.

CONCLUSIONI

La sindrome di Klippel-Trenaunay è una patologia sporadica di difficile riscontro in ambito odontoiatrico: sebbene sia rara, l'evenienza di una complicanza emorragica in seguito a interventi chirurgici rende sempre necessario in tali pazienti effettuare una corretta analisi preliminare degli esami di laboratorio, sia di routine che specifici, e un'attenta programmazione dell'intervento. Al riguardo, l'esecuzione di lembi di minimo accesso, l'utilizzo di presidi quali il plasma ricco di piastrine e di attrezzature come la Bone Piezosurgery sembrano, allo stato attuale, soluzioni adeguate per la gestione di interventi di chirurgia orale nei pazienti affetti da KTS.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Klippel M, Trenaunay P. Naevus variqueux osteohypertrophique. Archives Generales de Medicine 1900; 77:641-72.
- 2) Terezhalmay GT, Riley CK, Moore WS. Klippel Trenaunay syndrome. Quintessence Int 2000;31:214-15.
- 3) Wiedemann H-R, Kunze J. Klippel-Trenaunay-Syndrom. In: Atlas der Klinischen Syndrome, 4th edn. New York: Schattauer; 1995. p. 408-09.
- 4) You CK, Rees J, Gillis AD. Klippel-Trenaunay syndrome: a review. Canadian Journal of Surgery

- 1983;26:399-03.
- 5) Leiber B. Klippel-Trenaunay-Symptomenkomplex. In: Die Klinischen Syndrome, 7th edn. Munchen, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1990. p. 391-92.
 - 6) Whelan AJ, Watson MS, Porter FD, Steiner RD. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with a 5:11 balanced translocation. *Am J Med Genet* 1995;59:492-94.
 - 7) Wang Q, Timur AA, Szafranski P, Sadgehour A, Jurecic V, Cowell J, Baldini A, Driscoll DJ. Identification and molecular characterization of de novo translocation t(8;14)(q22.3;q13) associated with a vascular and tissue overgrowth syndrome. *Cytogenet Cell Genet* 2001;95(3-4):183-8.
 - 8) Timur AA, Sadgehour A, Graf M, Schwartz S, Libby ED, Driscoll DJ, Wang Q. Identification and molecular characterization of a de novo supernumerary ring chromosome 18 in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Hum Genet* 2004 Jul;68(Pt 4):353-61.
 - 9) Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, Chen Q, Szafranski P, Rao S, Wu L, Housman DE, DiCorleto PE, Driscoll DJ, Borrow J, Wang Q. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004 Feb 12;427(6975):640-5.
 - 10) Strassburg M, Knolle G. Angio-osteohypertrophy syndrome (Klippel Trenaunay syndrome). *Diseases of the oral mucosa - a color atlas*, 2nd edn, Chicago: Quintessence; 1994. p. 81.
 - 11) Huang WJ, Crath CJ. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: literature review and case report. *Pediatr Dent* 1994;16:231-35.
 - 12) Gloviczki P, Stanson AW, Stickler GB, Johnson CM, Toomey BJ, Meland NB, Rooke TW, Cherry KJ Jr. Klippel-Trenaunay syndrome: the risks and benefits of vascular interventions. *Surgery* 1991 Sep;110(3):469-79.
 - 13) Bathi RJ, Aggarwal N, Burde KN. Klippel-Trenaunay syndrome (angio osteohypertrophy syndrome). A report of 3 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:276-80.
 - 14) Sciubba JJ, Brown AM. Oral-facial manifestations of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43:227-32.
 - 15) Ita M, Okafuji M, Maruoka Y, Shinozaki F. An unusual postextraction hemorrhage associated with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:205-07.
 - 16) Miteva LG, Dourmishev AI, Schwartz RA, Mitev VI. Oral vascular manifestations of Klippel-Trenaunay syndrome. *Cutis* 1998;62:171-74.
 - 17) Steiner M, Gould AR, Graves SM, Kuerschner TW. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:208-15.
 - 18) Mueller-Lessmann V, Behrendt A, Wetzel WE, Petersen K, Anders D. Orofacial findings in the Klippel-Trenaunay syndrome. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:225-29.
 - 19) Fait G, Daniel Y, Kupferminc MJ, Gull I, Peyser MR, Lessing JB. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with fetal growth restriction. *Hum Reprod*. 1996 Nov;11(11):2544-5.
 - 20) Leon-Casasola OA, Lema MJ. Anesthesia for patients with Sturge-Weber disease and Klippel Trenaunay syndrome. *J Clin Anesth* 1991;3:409.
 - 21) Hallett KB, Bankier A, Chow CW, Bateman J, Hall RK. Gingival fibromatosis and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995 May;79(5):578-82.
 - 22) Goodman HM, Gorlin RJ. The face in genetic disorder, 2nd edn, St. Louis: The CV Mosby Company; 1977. p. 464-65.
 - 23) Defraia E, Bacetti T, Marinelli A, Tollaro I. Biometric and magnetic resonance imaging assessment of dentofacial abnormalities in a case of Klippel Trenaunay Weber syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:127-32.
 - 24) Auluck A, Suhas S, Pai KM. Klippel-Trenaunay syndrome. *Oral Dis* 2005;11:255-58.
 - 25) Yazawa M, Ogata H, Kimura A, Nakajima T, Mori T, Watanabe N. Basic studies on the bone formation ability by platelet rich plasma in rabbits. *J Craniofac Surg* 2004;15:439-46.
 - 26) Yazawa M, Ogata H, Nakajima T, Mori T, Watanabe N, Handa M. Basic studies on the clinical applications of platelet-rich plasma. *Cell Transplant* 2003;12(5):509-18.
 - 27) Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Kluter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:615-619.
 - 28) Petrungaro PS. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22:729-736.
 - 29) Horton JE, Tarpley TM Jr, Wood LD. The healing of surgical defects in alveolar bone produced with ultrasonic instrumentation, chisel and rotary bur. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:536-46.
 - 30) Horton JE, Tarpley TM Jr, Jacoway JR. Clinical applications of ultrasonic instrumentation in the surgical removal of bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;51:236-42.
 - 31) Aro H, Kallioniemi H, Aho AJ, Kellokumpu-Lehtinen P. Ultrasonic device in bone cutting. A histological and scanning electron microscopical study. *Acta Orthop Scand* 1981;52:5-10.
 - 32) Vercellotti T, Obermair G. Introduction to piezosurgery. *Dentale Implantologie & Parodontologie* 2003;7:270-74.
 - 33) Eggers G, Klein J, Blank J, Hassfeld S. Piezosurgery: an ultrasound device for cutting bone and its use and limitations in maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:451-53.
 - 34) Vercellotti T. Technological characteristics and clinical indications of piezoelectric bone surgery. *Minerva Stomatol* 2004;53:207-14.
 - 35) Siervo S, Ruggli-Milic S, Radici M, Siervo P, Jager K. Piezoelectric surgery. An alternative method of minimally invasive surgery. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2004;114:365-77.
 - 36) Stubinger S, Kuttnerberger J, Filippi A, Sader R, Zeilhofer HF. Intraoral piezosurgery: preliminary results of a new technique. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1283-287.
 - 37) Hilaire G-S. Histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux. Paris: Baillière; 1832. 3 vol.
 - 38) Adams J. Singular case of hypertrophy of the right lower extremity with superficial cutaneous naevus of the same side. *The Lancet* 1858;2:140-41.
 - 39) Noh E, Steckenmesser R. Der angeborene Riesenwuchs klinische und arteriographische Befunde an Hand und Arm beim Klippel-Trenaunay-Syndrom. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 1974;112:243-52.
 - 40) Timur AA, Driscoll DJ, Wang Q. Biomedicine and diseases: the Klippel-Trenaunay syndrome, vascular anomalies and vascular morphogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1434-447.
 - 41) Harper PS. Sturge-Weber syndrome with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Birth Defects* 1971;7:314-18.
 - 42) Endo Y, Takahashi K, Mamiya S, Satoh M, Matsuda M. Factor XIII deficiency associated with Klippel-Weber disease, platelet dysfunction and cryofibrinogenemia. *Acta Haematol* 1983;69(6):398-403.