

遗传性出血性毛细血管扩张症 1 例及家系报告

林家峰¹ 陈剑秋¹ 王宝东¹ 叶犇¹

[关键词] 毛细血管扩张, 遗传性出血性; 鼻出血

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.03.021

[中图分类号] R765.23 [文献标志码] D

A case and pedigree report of hereditary hemorrhagic telangiectasia

Summary A case of hereditary hemorrhagic telangiectasia was reported. Repeated hemorrhage in nasal and digestive system are main clinical manifestation. Capillary expanded on tongue and finger is the main physical sign. Main clinical manifestation and typical physical signs, combined with family history, can help to establish a diagnosis.

Key words telangiectasia, hereditary hemorrhagic; epistaxis

患者,男,47岁。因左侧鼻腔反复出血1个月于2009年11月入院。患者有反复鼻出血病史10余年,每次出血10~20 ml,常因感冒或打喷嚏而诱发。近1个月来左侧鼻腔出血频繁,每次出血20~100 ml。于外院反复行鼻腔填塞,但效果不佳并多次输血。患者有高血压病史及IgA肾病病史,曾在肾活检时出现大出血。家族中8人有反复鼻出血病史。查体:贫血貌,血压170/110 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。左侧鼻腔已填塞,口咽部仍有鲜血流下,并积有血凝块。双手手指腹侧可见散在的钉状毛细血管扩张,鲜红色,压后退色(图1)。实验室检查:HGB 46 g/L, WBC $10.21 \times 10^9/L$, PLT $31 \times 10^9/L$,肌酐 $690 \mu\text{mol/L}$,大便潜血阴性。患者入院后行鼻内镜检查,查找出血点,见左侧鼻腔黏膜糜烂,表面多处渗血,麻黄碱棉片收敛后出血不能停止,以双极电凝电灼烧灼渗血点,同时给予止血药物、输血等治疗,出血停止。出院后继续进行肾病治疗。

此后患者鼻出血反复发作,每3~15 d发作一次,出血部位多位于双侧利特尔区,有时为下鼻甲前端、鼻底和鼻腔深部;有时同时出现多个部位出血,多为渗血;有时为波动性出血。感冒、打喷嚏后或输血量大时也容易诱发出血;有时无明显诱因。每次出血并不剧烈,但出血不易自止,在检查鼻腔时触碰黏膜容易引发新的出血,麻黄碱棉片收敛亦不能有效止血,需经双极电凝或射频烧灼止血。

因反复出血导致患者长期严重贫血,血红蛋白一直在4~5 g/L,需依靠输血或肌肉注射促红细胞生成素维持,每1~2周输血一次,每次输血或肌肉注射促红细胞生成素后血红蛋白可升至5~6 g/L。至2012年2月,患者鼻出血次数减少,但出现柏油样便,粪便潜血实验阳性,血红蛋白维持在

3~4 g/L,诊断为消化道出血,于消化内科静脉滴注止血药物和定期输血治疗,血红蛋白虽可暂时升至5~6 g/L,但2~3 d后又降至2~4 g/L。行电子胃镜检查见胃肠黏膜表面毛细血管扩张,有多处渗血点。至2012年5月该患者因严重贫血导致多脏器衰竭死亡。

家系四代人中共有8例发病,其中男7例(第1、2代各1例,第3代5例),女1例(第2代)。发病者均以鼻出血为主要症状,常于感冒或打喷嚏后诱发。患者哥哥手指腹侧亦可见紫红色毛细血管扩张(图2),母亲双侧中指腹侧及舌体均可见集簇状的毛细血管扩张(图3)。除患者外,家系中母亲病情相对较重,并有缺铁性贫血,家系中第1代和第2代男性患者均已去世。通过患者母亲对其家系调查,其父亲和一个哥哥有相同的症状和体征,根据Shovlin等^[1]提出的诊断标准,已去世的第1代和第2代男性患者可以诊断为发病者。

讨论 遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)是一种遗传性疾病,为常染色体显性遗传性血管发育异常。其发病率世界各地报道不一^[2-3],我国尚无HHT流行病学调查方面的资料,仅有少数个案报道。发病年龄多在20~30岁,儿童期亦可发病,1/3患者出现在10岁左右。病理变化为鼻黏膜毛细血管、小动脉及小静脉管壁结构缺乏正常血管壁的弹力纤维及平滑肌成分,仅有一层内皮细胞,异常菲薄,外围包裹一层疏松结缔组织,有的黏膜基层血管结构紊乱,动静脉畸形。该病主要临床表现:①最常见的症状是反复自发性鼻出血。鼻出血在儿童期可以出现,到青春期可渐好转,而内脏出血概率增加。内脏以胃肠道出血最为常见,约占25%,多见于50岁以上的患者,出血通常是慢性且持续性,且随年龄的增长而加重。患者可伴有肺、脑及肝脏的动静脉畸形或动静脉瘘。肺动静脉畸形可导致

¹ 济南军区总医院耳鼻咽喉科(济南,250031)

通信作者:林家峰, E-mail: linjiafeng_90@sina.com



图 1 患者左手食指和中指的腹侧可见鲜红色毛细血管扩张；图 2 患者哥哥右手无名指指腹处可见明显的紫红色毛细血管扩张；图 3 患者母亲双侧中指腹侧及舌体表现 3a: 双手中指腹侧可见紫红色毛细血管扩张；3b: 舌体表面可见集簇状紫红色毛细血管扩张，高出黏膜表面。

咯血和反复肺部感染。脑动静脉畸形可导致脑血管破裂并发急性脑出血。25%的患者可有内脏毛细血管扩张，部分患者可累及 2 个以上的脏器，脏器受累随年龄增长而加重。该患者曾在肾活检时发生大出血，考虑有肾脏毛细血管扩张。患者常因频繁大量出血而导致缺铁性贫血。该患者血红蛋白一直低于 6 g/L，最低不足 3 g/L。患者在出现难以控制的消化道出血前，主要表现为反复鼻出血，且随着年龄的增长加重。因鼻出血多位于鼻腔前端，较易发现出血点，经过电凝等处理出血较易控制。消化道出血可发生于全消化道，必须在胃镜或肠镜下才能发现出血点，而且出血点广泛，止血检查常难以像鼻内镜检查那样常规进行，止血药物效果不佳，出血较难控制。患者经过长期的治疗，虽鼻出血得到一定得控制，最终因消化道出血难以控制，导致严重贫血而死亡。②体征：常在鼻黏膜、唇、舌黏膜、手指及脚趾的腹侧可见针尖到小豌豆大小的集簇状的毛细血管扩张，常呈斑疹样，也可为丘疹或蜘蛛样，鲜红色或紫红色，压后退色，不高出皮肤，但常高出黏膜表面。束臂试验阳性。本研究中患者及其哥哥和母亲均具有上述典型的体征。第 1 代和第 2 代男性患者均已去世，无法得到阳性体征资料，通过对患者母亲的询问调查，其父亲和一个哥哥均有相同的症状和体征，结合家族史可以诊断为该病。③影像学检查：肺、脑或肝脏 CT 或 MRI 检查可显示血管的扭曲、扩张或异常交通血管。④实验室检查：多数患者除缺铁性贫血外，通常都正常。

Shovlin 等^[1]对 HHT 提出了 4 条诊断标准：①反复自发性鼻出血；②多个特征性部位的毛细血管扩张，如唇、舌、鼻黏膜、口腔黏膜、手指或脚趾等处；③内脏受累，如消化道毛细血管扩张(有或无出血)，肺、脑或肝脏的动静脉畸形；④阳性家族史，直系亲属中出现 HHT 患者。上述诊断标准少于 2 项者可以排除该病，具备 2 项为可疑，具备 3 项可明确诊断。

因 HHT 患者最常见的症状是反复自发性鼻出血，所以多首诊于耳鼻咽喉科。对于 HHT 治疗

目前尚无根治方法，主要是进行止血处理，而 HHT 患者出血的原因主要是血管壁的发育异常，如果处理方法不当，不但达不到止血的目的，可能会加重出血。通过对该患者长期的观察和治疗，我们对 HHT 引起的鼻出血特点和治疗有以下几点体会：①出血部位多在利特尔区，多为一个出血点，但有时同时有多个出血点，鼻腔深部出血少见。出血量不大，多为渗血，有时也可呈波动性出血。出血虽不剧烈，但麻黄碱或肾上腺素棉片收敛不能有效止血，考虑与血管缺少平滑肌，药物不能使血管收缩有关。②应尽量避免填塞止血，尤其是应用油纱条填塞止血。因为在填塞和抽取填塞物的时候难免造成鼻腔黏膜的损伤，由于 HHT 患者的鼻黏膜毛细血管管壁结构缺乏正常血管壁的弹力纤维及平滑肌成分，血管不能依靠自行收缩止血，所以填塞可能会引起黏膜损伤而加重出血或造成新的出血。出血时可使用双极电凝或射频进行烧灼止血。对于鼻腔深部出血前鼻镜不能发现出血部位时，应在鼻内镜下找到出血点进行烧灼止血或使用明胶海绵等可吸收材料填塞止血，应避免使用油纱条等进行盲目填塞。该例患者曾就诊于外院以油纱反复多次鼻腔填塞，造成鼻腔黏膜广泛损伤而引起出血加重。③严重贫血患者进行输血治疗，一次输血量不能过多。该患者在开始输血时每次输血 600~800 ml，但每次输完血后第 2~3 天又发生鼻出血。可能是因为患者的血管壁菲薄，一次性大量输血使血管内压力升高，导致血管破裂，后改成每次输血 200~400ml，出血状况明显改善。因此建议采用少量多次的原则进行输血治疗。④鼻内镜下鼻腔皮成形术。何明强等^[4]报道采用鼻内镜下鼻腔皮成形术治疗 HHT 所致的严重鼻出血可有效地控制鼻出血。鼻腔皮成形术适用于严重的 HHT 患者。

参考文献

- [1] SHOVLIN C L, GUTTMACHER A E, BUSCARINI E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-osler-Weber syndrome) [J]. Am J Med Genet, 2000, 91: 66-67.

耳鼻咽喉科常见慢性咳嗽的诊断与治疗*

赵晨¹ 董震^{1△} 陈明星¹ 郎金琦¹ 李琳¹ 孟粹达¹ 朱冬冬¹

[关键词] 咳嗽;鼻后滴漏综合征;胃食管反流

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.03.022

[中图分类号] R441.5 [文献标志码] A

Diagnosis and treatment of chronic cough associated with the otolaryngologist

Summary Chronic cough is a multi-factorial symptom, postnasal drip syndrome(PNDS) and gastro-esophageal reflux disease(GERD) are common causes of chronic cough, which is closely associated with the otolaryngologist. The aim of this paper is to highlight the issues in clinical features, diagnosis and management of chronic cough from the otolaryngologist perspective.

Key words cough; postnasal drip syndrome; gastroesophageal reflux

咳嗽是人体呼吸道重要的生理防御反射动作,但持续不断的咳嗽给患者带来痛苦,也是患者就医或转诊的常见原因。患者不明原因的慢性咳嗽(简称慢性咳嗽)的概念:咳嗽是唯一或主要症状,持续 8 周以上,胸部 X 线检查无明显异常^[1-2]。与慢性咳嗽相伴随的症状及并发症包括失眠、疲劳、焦虑,以及少见的尿失禁、咳嗽性晕厥甚至生活无法自理等。由于慢性咳嗽症状单一、病因涉及多个学科,因此诊断较为困难,也易引起误诊误治,给患者带来较大痛苦和沉重的经济负担。

近 20 年来,欧美学者对慢性咳嗽的病因分布做了大量研究,多数研究表明:引发慢性咳嗽的前 3 位病因分别是鼻后滴漏综合征(postnasal drip syndrome, PNDS)、咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)及胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD),这三类病因导致的慢性咳嗽占病例总数的 67%~94%^[3-4]。近年研究表明:嗜酸性粒细胞性支气管炎(eosinophilic bronchitis, EB)

及变应性咳嗽(atopic cough, AC)亦是很多慢性咳嗽的病因^[5-6]。赖克方等^[7]于 2006 年完成的慢性咳嗽病因诊断研究显示,我国慢性咳嗽的前 4 位病因分别为 EB(22%)、PNDS(17%)、CVA(14%)和 GERD(12%)。而上述病因中,与耳鼻咽喉科关系最为密切的即 PNDS 和 GERD,它们在慢性咳嗽的病因分布中占据重要位置。近年来,耳鼻咽喉科接诊的慢性咳嗽患者数量明显增加,使专科医师熟悉慢性咳嗽的诊疗成为一种必然趋势。本文将对 PNDS 和 GERD 引发的慢性咳嗽的临床特征、诊断及治疗做一综述。

1 慢性咳嗽与 PNDS

1.1 定义及病因

PNDS 是指鼻腔或鼻窦的炎性分泌物流至鼻后及咽喉部,引起咳嗽、咽部不适、咽异物感等症状的一种综合征。可以引起鼻腔、鼻窦分泌物增多的一系列疾病如急、慢性鼻-鼻窦炎、变应性鼻炎、非变应性鼻炎、鼻息肉、药物性鼻炎、妊娠期鼻炎等为 PNDS 的常见病因。PNDS 导致咳嗽的发病机制目前仍不清楚。现有医学证据无法解答咳嗽是由鼻后滴漏直接刺激转归而来,还是鼻后滴漏造成上气道炎症,激活咳嗽受体从而诱发咳嗽。因此,近些

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:81100702)

¹ 吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科(长春,130033)

△ 审校者

通信作者:朱冬冬, E-mail: zhudd@jlu.edu.cn

[2] PAU H, CARNEY A S, MURTY G E. Hereditary haemorrhagic telangiectasia(Osler-Weber-Rendu syndrome): otorhinolaryngological manifestations [J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2001, 26: 93-98.
[3] DAKEISHI M, SHIOYA T, WADA Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of

Japan[J]. Hum Mutat, 2002, 19: 140-148.

[4] 何明强, 刘亦青, 许彤, 等. 鼻内镜下鼻腔皮成形术治疗遗传性出血性毛细血管扩张症所致严重鼻出血[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(9): 703-704.

(收稿日期: 2013-01-27)