

# 遗传性出血性毛细血管扩张症 8 例及相关文献复习\*

## Hereditary hemorrhagic telangiectasia: 8 case report and literature review

胡健<sup>1</sup> 王剑<sup>1</sup> 许敏<sup>1</sup> 来育斌<sup>1</sup> 薛涛<sup>1</sup> 陈福权<sup>1</sup> 查定军<sup>1</sup> 陈晓栋<sup>1</sup>

[关键词] 遗传性出血性毛细血管扩张症;鼻出血

Key words hereditary hemorrhagic telangiectasia; epistaxis

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.11.015

[中图分类号] R543.7 [文献标志码] B

遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT), 又称为 Olser-Weber-Rendu 综合征, 是一种常染色体显性遗传疾病, 其典型临床表现为反复鼻出血、黏膜皮肤毛细血管扩张、内脏动静脉血管畸形。目前已报道的发病率为 1/5000<sup>[1]</sup>。鼻出血是 HHT 最常见的临床表现之一, 约 95% 的 HHT 患者最终会出现鼻出血病史<sup>[2]</sup>。本文旨在回顾性分析以鼻出血就诊于我院耳鼻咽喉头颈外科 HHT 患者的临床表现及术后效果, 以提高对本病的认识。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

回顾性分析 2015—2020 年因反复鼻出血就诊于我院耳鼻咽喉头颈外科, 出院诊断为鼻腔毛细血管扩张症的患者, 对患者的病史资料进行归纳整理, 并进行电话随访。所有患者术前均进行鼻内镜、鼻旁窦 CT 检查及血常规、肝肾功、心电图、心脏彩超等常规检查, 并对其中 1 例患者行基因检测。

#### 1.2 HHT 临床诊断标准

目前国内外对 HHT 的诊断主要依据 Curacao 临床诊断标准<sup>[3]</sup>: ①反复发作的自发性鼻出血; ②特征性部位出现毛细血管扩张表现, 如唇、鼻、手指、口腔黏膜等; ③内脏受累, 如消化道的毛细血管扩张, 肺、肝、脑的动脉畸形; ④阳性家族史。符合 ≥3 条者可临床确诊为 HHT, 2 条为疑似, 0~1 条基本可排除 HHT 诊断。

#### 1.3 手术方法

所有病例均在全身麻醉下完成, 并且术中采用控制性低血压。手术采用德国 Storz 鼻内镜系统完成, 术中尽量保护正常和轻度病变的黏膜, 采用单极或双极电凝烧灼出血点及毛细血管团块, 手术即将结束时将患者恢复至入室血压, 再仔细观察术腔有无出血点, 术腔局部采用小块明胶体海绵贴敷。

#### 1.4 基因检测方法

本研究中基因检测依托于北京迈基诺医学检验所完成, 患者签署知情同意后, 采集静脉血, 使用磁珠提取纯化试剂盒提取 DNA, 设计特异性扩增引物后利用多重 PCR 技术扩增目的片段构建文库, 磁珠纯化, Nanodrop 2000 和琼脂糖凝胶电泳对文库质检, 经过生物素标记的探针(全外显子探针为 P039-Exome)与文库 DNA 杂交, 抓取目的基因, 利用高通量测序仪 Illumination NextSeq 500 测序, 最后对变异位点进行筛选, 并行 Sanger 测序进行验证, 出具基因检测报告。

### 2 结果

#### 2.1 基本信息及临床表现

本研究纳入 8 例患者, 男 5 例, 女 3 例, 年龄 32~81 岁; 3 例患者住院 1 次, 3 例患者住院 2 次, 2 例患者住院 4 次; 截至 2021 年 1 月 1 日, 已有 1 例患者死亡。8 例患者中, 7 例有不同程度的贫血, 5 例患者有输血史, 5 例患者直系亲属有鼻出血, 1 例患者有肺部咯血病史, 1 例患者有内脏大血管畸形, 1 例患者肠镜可见明显出血点, 1 例患者有胃溃疡病史多年, 且口腔、手指黏膜可见明显出血点。现将 8 例患者按就诊时间分别编号为 1~8 号, 具体临床表现见表 1、2。

#### 2.2 基因检测结果

对 2 号患者行基因检测, 检测结果 SMAD4 c. 1081C>T(p. R361C) 杂合突变, c. 1081C>T(exon9, NM\_005359), 导致氨基酸改变 p. R361C, 为错义突变。见图 1。

### 3 典型病例报告

例 1 2 号患者, 男, 2016 年 10 月 25 日主因“双侧间断交替鼻出血 10 年余”入院, 首次入院年龄 22 岁, 既往外院诊断“肺出血”并行手术治疗(具体不详), 2015 年外院鼻科手术 1 次, 多次输血史, 家族史阴性。入院血常规检查提示: 血红蛋白 86 g/L, 红细胞计数  $5.25 \times 10^{12}/L$ ; 查鼻内镜检查提示鼻中隔前端穿孔, 周围黏膜糜烂, 可见多个毛细血管团块; 胸片、心电图、心脏彩超未见明显异常; 2016 年 10 月 26 日全身麻醉下行鼻内镜下双侧鼻腔探查止血术; 2018 年 7 月 17 日再次入院, 入院

\*基金项目: 西京医院助推项目-自由探索项目(临床研究类)(No: XJZT19ML46)

<sup>1</sup>空军军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安, 710032)  
通信作者: 陈晓栋, E-mail: xdcchen1981@139.com

后全身麻醉下行鼻内镜下鼻腔探查止血术,鼻中隔穿孔修补术;2019年1月11日、2020年1月19日分别行局部麻醉下鼻腔探查止血术。期间多次输血,家族史阴性。近期行基因检测提示 SMAD4 基因突变阳性。

例 2 5 号患者,男,2017年11月28日主因“双侧间断鼻出血半年”入院,首次住院年龄 48 岁,既往外院 2017 年行鼻科手术 1 次(具体不详),当地医院 3 次输血史,家族史阴性。入院后查血常规提示血红蛋白 54 g/L,红细胞数  $2.37 \times 10^{12}/L$ ;鼻内镜检查提示:双侧鼻腔黏膜干燥,有干痂附着,不易清理,双侧下鼻甲、鼻底及鼻中隔可见多个小毛细血管扩张团,中鼻甲稍苍白,鼻咽部未窥及(图 2a);鼻旁窦 CT 提示左侧上颌窦炎症,鼻中隔偏曲(图 2b);胸部 CT 平扫提示:双肺血管多发迂曲增

粗(图 2c);腹部 B 超提示:门静脉、肝静脉内径增宽,肝内门静脉分支走形迂曲;门静脉周围可见侧支循环;心脏 B 超提示:全心大,二尖瓣关闭不全(相对性),肺动脉压轻度升高,左室收缩功能正常;腹部 CT 提示肝内多发持续明显强化密度影(2d)。入院后予多次输血纠正贫血,行双侧鼻腔电凝灼烧止血。术后病情好转,准予出院。出院后鼻出血仍有发作,于当地医院输血 4 次。

2018 年 4 月 2 日,患者再次急诊入住我院,入院查血常规提示血红蛋白 3 g/L,红细胞计数  $1.68 \times 10^{12}/L$ ,鼻内镜检查提示鼻中隔大穿孔,双侧鼻腔散在毛细血管样突起,右侧鼻腔外侧壁 4 个搏动性出血点。入院后给予输血、输液等对症处理后急诊手术,术后病情平稳,准予出院。出院后鼻出血反复发作,2019 年 5 月 11 日死亡,死亡原因不详。

表 1 基本信息及临床表现

编号	性别	首次住院年龄/岁	病程/年	本院住院次数	首次入院血常规		家族史(关系)	是否输血(是/否)
					血红蛋白/(g · L <sup>-1</sup> )	红细胞数/( $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$ )		
1	女	55	15	1	81	4.0	妹妹	否
2	男	32	10	4	86	5.25	无	是
3	男	45	20	2	88	5.46	父亲	是
4	男	54	5	1	136	4.31	父亲、弟弟	否
5	男	48	2	2	54	2.37	无	是
6	女	54	29	2	65	3.41	儿子	是
7	男	58	3	1	99	4.81	母亲、兄、侄子	否
8	女	81	1	4	74	3.84	无	是

表 2 其他系统并发症、手术及术后随访结果

编号	其他系统并发症	外院手术史	手术方式	术后随访结果
1	心脏彩超提示房间隔瘤样膨出,大便转铁试验弱阳性	无	左侧鼻中隔骨膜黏膜部分切除,双下鼻甲射频止血	仍有鼻出血
2	肺部出血病史	1 次	鼻中隔穿孔修补,射频止血	出院后多次输血史
3	无	1 次	鼻腔黏连松解,射频止血	仍有鼻出血
4	无	1 次	电凝止血	仍有鼻出血
5	有,详见典型病例	1 次	电凝止血	2019 年 5 月死亡
6	全心大,肺动脉高压肠镜提示团状血管影	2 次	双全组鼻窦开放,双中甲成形,电凝止血	仍有鼻出血
7	无	2 次	左侧全组鼻窦开放,双侧鼻息肉切除,双侧毛细血管电凝	每天少量鼻出血
8	胃溃疡病史多年	1 次	鼻腔探查止血	暂未出血

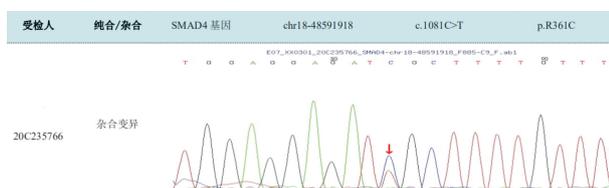


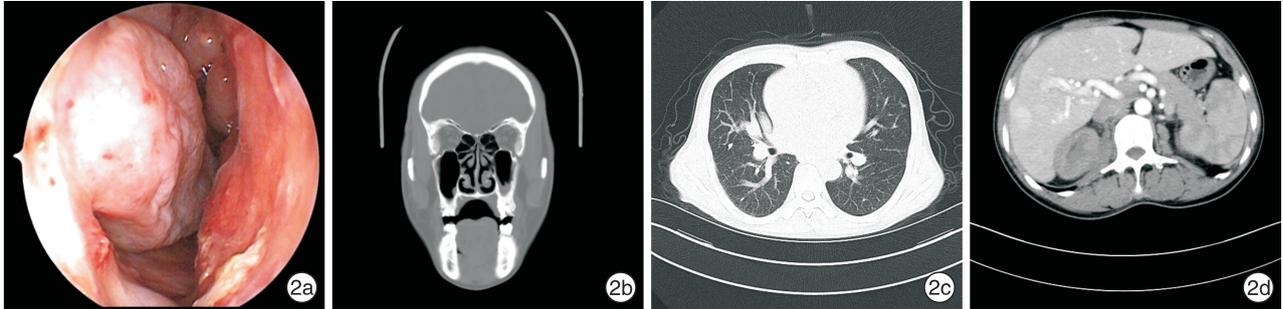
图 1 2 号患者基因检测结果

#### 4 讨论

HHT 典型临床表现为皮肤黏膜毛细血管扩张、动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVMs)、反复出血、缺铁性贫血,常伴有血浆转化因子  $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF) 升高<sup>[4]</sup>。鼻出血是耳鼻喉科常见的症状之一,可以由鼻部疾病引起,也可由全身性疾病引起。对于可疑 HHT 患者,应排除外伤、鼻中隔偏曲、肿瘤等局部因素所致的鼻出血,以及高血

压、出血性疾病、肝硬化等全身疾病。有关与 HHT 的诊断,主要依赖于 Curacao 临床诊断标准,对于高度可疑的患者,也可行基因检测。



2a:鼻内镜检查结果;2b:鼻旁窦 CT;2c:胸部 CT;2d 腹部 CT。

图 2 5 号患者临床表现

HHT 常见致病基因包括 *ENG*、*ACVRL1/ALK1*、*MADH4/SMAD4*<sup>[5]</sup>。*ENG* 基因定位于染色体 9q34,编码 endoglin 蛋白(CD105),由 *ENG* 基因突变引起的 HHT 为 HHT1 型;*ACVRL1* 基因定位于染色体 12q3,编码 ALK1 蛋白,突变所致的 HHT 为 HHT2 型;*MADH4* 基因编码 *SMAD4* 蛋白,*MADH4* 基因突变还会引起青少年息肉病(juvenile polyposis, JP)。80%临床确诊的 HHT 患者可以检测到基因突变,在所有基因突变的患者中,61%的患者是由 *ENG* 基因突变引起,37%的患者是由 *ACVRL1* 基因突变引起,2%的患者是由 *MADH4* 基因突变引起<sup>[6]</sup>。极少数患者有其他类型的基因突变,在染色体 5q31(HHT3)和染色体 7q14(HHT4)上都发现了 HHT 相关的基因座,*BMPq/GDF2* 基因突变导致的 HHT 被命名为 HHT5 型。另有个案报道 *RASA1* 基因突变也会引起 HHT<sup>[7]</sup>。

*ENG*、*ACVRL1/ALK1*、*MADH4/SMAD4* 都是通过 TGF- $\beta$ /BMP 信号通路参与信号传导<sup>[8]</sup>,该通路在细胞生长、凋亡、平滑肌分化及血管重塑和维持中发挥重要作用,当上述基因发生突变时,Endoglin 蛋白、ALK1 蛋白、BMP9 蛋白含量降低,导致 *ALK1* 信号转导降低、*ALK5* 信号转导增加,从而使得血浆 VEGF 升高,血管内皮增殖增加,最终表现为 HHT。其病理学的特征性表现为内皮不规则、肌动蛋白增加、基底膜卷曲。目前国内有关 HHT 的研究,多为散发个案报道<sup>[9-12]</sup>,缺乏关于 HHT 流行病学的相关报道,在北美 HHT 发病率约为 1/5000。对于耳鼻喉科医师,鼻出血是我们最为关注的临床表现,据文献报道,约 10%的患者在儿童时期会出现鼻出血,其严重程度和出血倾向随年龄和毛细血管扩张程度而增加,通常高发年龄

为 40 岁左右,最终 95%的 HHT 患者表现为复发性鼻出血<sup>[9]</sup>。约有 1/3 的患者会出现胃肠道出血,*MADH4* 基因突变患者儿童时期会出现幼年结肠息肉甚至结肠癌<sup>[13]</sup>。有研究表明 HHT 群体的寿命长短主要取决于疾病的严重程度,无内脏病变(如肝、脑、肺或者 AVMs)预期寿命正常或接近正常,但约 10%患者可能因并发症而死亡或身体衰竭<sup>[14]</sup>。本研究根据术前检测结果及术后电话随访,最常见的并发症为贫血,根据第 1 次入院血常规,只有 1 例患者入院血红蛋白正常,轻度贫血 1 例,中度贫血 5 例,重度贫血 1 例,有 5 例患者有输血史,且多数患者入院前已在其他医院反复输血。如上述文献所述,合并有内脏血管畸形的 5 号患者愈后极差,1 例目前无明显鼻出血,其余 6 例患者术后仍有鼻腔出血,反复发作的鼻腔出血严重影响生活质量。

HHT 患者的其他临床表现还包括肺部 AVMs、肝脏 AVMs、高排量心力衰竭、胃肠道出血、中枢神经系统表现、皮肤口腔点状出血、肠息肉等。5 号患者有肺部、肝脏血管畸形,6 号患者经肠镜检查发现肠道黏膜有团状血管影。因此在接诊可疑病变时,除专科检查外,应增加脑部 MRI/MRA、胸部 HRCT、结肠镜、腹部多普勒超声/CT/MRI、皮肤科血液科评估,以期排除其他系统的病变,以避免漏诊和误诊。

5 号患者根据其影像学及临床症状,我们怀疑可能是肝脏血管畸形导致恶性出血,最终心力衰竭死亡,对于这种患者,我们要提高警惕,及时请多学科会诊,综合性治疗。HHT 人群中,大概有 70%合并肝脏血管畸形,但只有 8%的患者有临床症状<sup>[15]</sup>。形成于肝脏动静脉之间的畸形或动静脉瘘,可引起高排量心力衰竭(high output cardiac

failure, HOCF)伴肺动脉高压,肝动脉和或肝静脉与门静脉之间的血管畸形,可引起门静脉高压、胆道缺血和肝性脑病<sup>[16]</sup>。动静脉畸形导致全身血流量增加,心排量增加,最终导致心力衰竭。对于终末期 HOCF 患者,目前唯一有效的治疗是肝脏移植,但同时伴随有大量并发症和不良反应。有学者建议贝伐单抗可作为一种治疗选择。有关 HHT 患者鼻出血的治疗,目前尚无统一的标准。第 2 版 HHT 国际指南<sup>[17]</sup>一类推荐局部保湿,其次口服氨甲环酸,对于局部保湿无效的患者,应采用消融疗法,包括激光治疗、射频消融、电外科手术、硬化治疗等,可以口服全身性抗血管生成药物,包括贝伐单抗、沙利度胺等,对于上述治疗都无效的患者,可酌情使用鼻腔封堵手术。本研究的 HHT 患者均行鼻内镜手术治疗,手术方式均为电凝止血,部分患者同时行鼻中隔偏曲矫正、鼻窦开放等手术。从电话随访结果来看,单纯手术治疗仍有鼻出血复发的风险,我们对 2 号患者同时进行口服沙利度胺 50 mg 每日 1 次治疗,目前患者规律服药 1 个月,鼻腔出血较前好转,不良反应表现为便秘、皮肤口腔黏膜干燥、轻度倦怠,其长期效果仍需继续随访。

综上所述,HHT 患者多首诊于耳鼻喉科,且鼻出血症状常迁延不愈,反复输血甚至反复手术治疗,影响生活质量,严重者甚至危及生命。一旦鼻腔有大量毛细血管团块的患者,要高度怀疑 HHT,并及时询问相关家族史,以期避免漏诊或误诊。有关 HHT 患者目前无特效治疗,主要为预防及对症处理。

#### 参考文献

- [1] Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective[J]. *Haematologica*, 2018, 103(9): 1433-1443.
- [2] Syed I, Sunkarani VS. Evidence-based management of epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. *J Laryngol Otol*, 2015, 129(5): 410-415.
- [3] Parambil JG. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia[J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3): 513-521.
- [4] Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 4.
- [5] Lam S, Guthrie KS, Latif MA, et al. Genetic counseling and testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Clin Genet*, 2021.
- [6] Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2018, 51(1): 237-254.
- [7] Hernandez F, Huether R, Carter L, et al. Mutations in RASA1 and GDF2 identified in patients with clinical features of hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Hum Genome Var*, 2015, 2: 15040.
- [8] Pomeranic L, Hector-Greene M, Ehrlich M, et al. Regulation of TGF- $\beta$  receptor hetero-oligomerization and signaling by endoglin[J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(17): 3117-3127.
- [9] 刘金荣, 刘辉, 王蓓, 等. 遗传性出血性毛细血管扩张症二例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(8): 674-678.
- [10] 冷辉, 张琦, 石磊. 以鼻出血为主要症状的遗传性出血性毛细血管扩张症基因诊断及治疗[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(7): 591-592, 598.
- [11] 王丽红, 张志华, 谷翠红, 等. 一个遗传性出血性毛细血管扩张症家系的基因分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(6): 476-479.
- [12] 周香香, 甄长青, 房孝生, 等. 遗传性出血性毛细血管扩张症伴重度贫血 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(2): 244-245.
- [13] Williams JCB, Hamilton JK, Shiller M, et al. Combined juvenile polyposis and hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2012, 25(4): 360-364.
- [14] Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, et al. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study[J]. *Neurology*, 2015, 84(18): 1886-1893.
- [15] Olsen LB, Kjeldsen AD, Poulsen MK, et al. High output cardiac failure in 3 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and hepatic vascular malformations, evaluation of treatment[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 334.
- [16] Xu L, Xu F, Wang Q, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with liver cirrhosis: a case report[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 343.
- [17] Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(12): 989-1001.

(收稿日期: 2021-04-20)