

肝脏遗传性出血性毛细血管扩张症的诊断和治疗

宋颢 徐万峰 葛英辉 李彩英 李红光 高海女 刘恩宇 陈雨信

【摘要】 目的 总结肝脏遗传性出血性毛细血管扩张症(HHHT)的诊断和治疗经验。**方法** 回顾性分析 2002 年 1 月至 2010 年 9 月山东大学齐鲁医院、山东省临沂市蒙阴县人民医院、山东省聊城市人民医院、河南省人民医院、河北医科大学第二医院、浙江大学医学院附属第一医院收治的 15 例 HHHT 患者的临床资料。总结该病的临床表现、影像学及实验室检查,探讨该病的诊断、治疗和预后。**结果** HHHT 患者早期无特异性临床表现,多表现为上腹痛、气短、贫血、肝区杂音等,但病情可迅速进展并出现门静脉高压症、肝硬化等并发症;彩超、CT 检查示肝内毛细血管扩张、动静脉瘘、肝动脉瘤;数字减影血管造影检查对多支肝动脉的 HHHT 患者,血管显影欠佳,而 CT 血管造影检查则显示清晰。15 例患者根据病变程度和发病阶段被分为无症状型、简单型和复杂型,针对不同患者采用个体化治疗。6 例患者采用手术治疗,其中 5 例接受肝动脉结扎或缩扎手术,随访效果满意。3 例患者采用介入治疗,其中 1 例复杂型患者介入栓塞失败,药物治疗 30 个月后死亡。6 例患者采用内科保守治疗,2 例起始无症状,21 个月、35 个月后分别出现肝功能异常、腹腔积液等,其中 1 例死亡;4 例仅行药物治疗的患者,随访示肝脏病变逐渐加重。**结论** 依据肝内毛细血管扩张、动静脉瘘、肝动脉瘤三大特征,影像学检查具有重要诊断意义;HHHT 为进展性疾病,早期、积极的个体化治疗具有较好的临床效果;保留肝周韧带及胆道供血的肝动脉结扎或缩扎手术疗效满意。

【关键词】 肝脏疾病; 毛细血管扩张,遗传性出血性; 诊断; 治疗

Diagnosis and treatment of hepatic hereditary hemorrhagic telangiectasia SONG Xie*, XU Wan-feng, GE Ying-hui, LI Cai-ying, LI Hong-guang, GAO Hai-nü, LIU En-yu, CHEN Yu-xin. * Department of Hepatobiliary Surgery, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China
Corresponding author: CHEN Yu-xin, Email: yxchen@sdu.edu.cn

【Abstract】 Objective To summarize the experiences in the diagnosis and treatment of the hepatic hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHHT). **Methods** The clinical data of 15 HHHT patients who were admitted to the Qilu Hospital, People's Hospital of Mengyin, People's Hospital of Liaocheng, Henan Provincial People's Hospital, the Second Hospital of Hebei Medical University, First Affiliated Hospital of Zhejiang University were retrospectively analyzed. The clinical manifestation, features of imaging and laboratory examination were summarized, and the diagnosis, treatment and prognosis of the disease were investigated. **Results** HHHT patients had nonspecific symptoms in the early stage, and some patients presented with right upper quadrant discomfort, shortness of breath, anemia and liver bruit. The condition of HHHT patients could be worsened by liver cirrhosis or portal hypertension rapidly. The results of color doppler ultrasound and computed tomography showed intrahepatic telangiectasia, arteriovenous fistula and hepatic artery aneurysm in the 15 patients. Digital subtraction angiography was not clear enough for 2 HHHT patients with more than 1 enlarged hepatic arteries, but computed tomographic angiography was feasible. According to the degree and stages of the HHHT, all the 15 patients were divided into asymptomatic HHHT, simple HHHT and complex HHHT. Among the 6 patients who underwent surgical treatment, 5 received ligation or banding of the enlarged hepatic arteries with subsequent disappearance of symptoms. Three patients received interventional treatment, and the treatment for 1 patient with complex HHHT was failed, and the patient died 30 months after medical treatment. Six patients were treated by conservative treatment, 2 patients of them had no symptoms at the beginning, then they suffered from hepatic

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.06.019

作者单位: 250012 济南,山东大学齐鲁医院肝胆外科(宋颢、刘恩宇、陈雨信); 276200 山东省临沂市蒙阴县人民医院放射科(徐万峰); 450000 郑州,河南省人民医院放射科(葛英辉); 050000 石家庄,河北医科大学第二医院放射科(李彩英); 252000 山东省聊城市人民医院肝胆外科(李红光); 310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院传染病科(高海女)

通信作者: 陈雨信, Email: yxchen@sdu.edu.cn

dysfunction and ascites at 21 and 35 months, respectively, and 1 of them died 6 months later. Four patients received medical treatment, and the results of color doppler ultrasound and computed tomography showed the pathological changes were aggravated gradually. **Conclusions** Telangiectasia, intrahepatic arteriovenous fistula and hepatic artery aneurysm are the main imaging characteristics of HHHT, and imaging diagnosis has significant value in the diagnosis of HHHT. HHHT is a progressive disease, early, active and individualized treatment is beneficial to the patients. The outcome of ligation or banding of the hepatic arteries is satisfactory.

【Key words】 Liver diseases; Telangiectasia, hereditary hemorrhagic; Diagnosis; Therapy

遗传性出血性毛细血管扩张症是一种较少见的血管形成发育障碍性遗传病,可累及肺、胃肠道、皮肤等全身器官、组织^[1]。国外相关研究报道中,最高 73% 的遗传性出血性毛细血管扩张症患者累及肝脏^[2]。近年来,国内肝脏遗传性出血性毛细血管扩张症(hepatic hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHHT)报道亦逐渐增多,应该引起临床医师重视。我们联合 6 家医疗单位回顾性分析 2002 年 1 月至 2010 年 9 月收治的 15 例 HHHT 患者的临床资料,旨在探讨该病的诊断、治疗和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

6 家医疗单位共诊断和治疗 HHHT 患者 15 例,男 7 例,女 8 例;年龄 35 ~ 65 岁,中位年龄 46 岁。男性患者中位年龄 59 岁,女性患者中位年龄 45 岁。其中患者来自山东大学齐鲁医院 8 例、山东省临沂市蒙阴县人民医院 2 例、山东省聊城市人民医院 1 例、河南省人民医院 2 例、河北医科大学第二医院 1 例、浙江大学医学院附属第一医院 1 例。

1.2 检查项目

本组患者均检测血常规、肝功能、肾功能、血生化、凝血四项;均行胸部 X 线片、心脏及腹部彩超、腹部 CT 检查。

1.3 治疗方法

与患者及家属充分沟通后,依据患者主要临床症状采取个体化治疗方式。

(1)手术治疗:6 例患者采用手术治疗。其中 1 例行肝中、肝右动脉结扎 + 肝左动脉缩扎术;2 例行脾切除 + 肝动脉结扎或缩扎术;1 例行肝囊肿切除 + 肝动脉结扎或缩扎术;1 例行胆囊切除 + 肝动脉结扎或缩扎术;1 例行单纯脾切除术。术中可见肝脏硬化样改变,多支肝动脉明显迂曲扩张。见图 1。

(2)介入栓塞治疗:3 例患者采用介入栓塞治疗。其中 1 例有超过 3 条明显增粗、迂曲的肝动脉,血管栓塞失败,放弃外科手术,行保守治疗;1 例介入血管造影显示肝动脉和胃十二指肠动脉增粗,分支紊乱,

实施了胃十二指肠动脉栓塞术;1 例术前考虑为弥漫型肝肿瘤,行肝动脉介入治疗,术中见肝内弥散分布血管团影,肝静脉早显,结合临床症状、体征,考虑为 HHHT,介入治疗后肝功能逐渐减退,予以保守治疗。

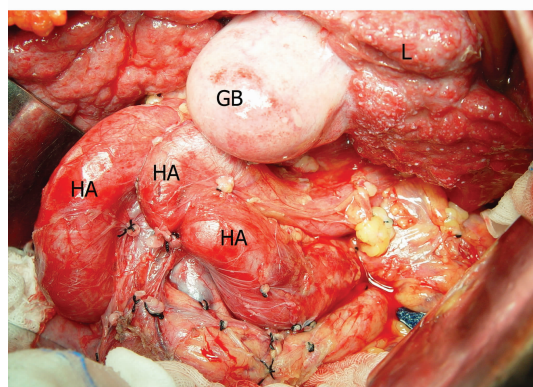


图 1 术中见肝脏硬化样改变,多支肝动脉明显迂曲扩张
L:肝脏;GB:胆囊;HA:肝动脉

(3)内科对症治疗:6 例患者采用内科对症治疗。其中 2 例无临床症状者,仅随访观察;2 例临床表现为鼻衄、贫血者,接受相应对症治疗;1 例确诊时已发生肝硬化失代偿,接受保守治疗;1 例临床表现为重度肺动脉高压,给予阿魏酸钠、地尔硫卓对症治疗。

1.4 随访

本组患者通过门诊和电话进行随访,随访截至 2012 年 4 月。

2 结果

2.1 临床表现

本组患者就诊时主要临床表现为上腹部疼痛、贫血、气短、脾脏肿大、消化道出血等。12 例患者存在皮肤、唇或舌等体表毛细血管扩张灶;10 例患者表现为鼻衄症状或有反复鼻衄史;6 例患者具有明确家族史。6 例患者上腹痛,其中 3 例存在气短症状,2 例伴脾脏肿大,1 例伴有胆囊结石而高热,除伴有胆囊结石者外,其余患者均为持续性隐痛;5 例患者贫血,均伴有鼻衄,其中 2 例伴有消化道出血;4 例患者脾脏肿大;3 例患者腹胀、腹腔积液、肝功能

异常;1 例患者仅表现为活动后气短;2 例患者无症状,为体格检查发现。

2.2 实验室检查

本组患者中 5 例贫血者 Hb 及 RBC 不同程度降低;11 例患者 ALP 升高,最高达 311 U/L;4 例 GGT 升高,最高达 232 U/L;3 例 ALT 及 AST 轻度升高;3 例 TBil 轻度升高,最高者达 35 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.3 影像学检查

胸部 X 线片检查:5 例患者心影增大,其中 1 例心胸比率达 72%。心脏彩超检查:4 例患者示肺动脉高压,其中 1 例肺动脉收缩压估计值达 71 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。腹部彩超检查表现为不同程度的肝动脉增粗、肝门处血流紊乱、肝内多发畸形血管团;血流频谱呈现“高速低阻”特点;9 例患者表现出不同程度的不典型性肝硬化。

CT 检查:肝实质内局限性或弥漫性的斑点或斑片状毛细血管扩张灶、肝内动静脉瘘、肝动脉走行紊乱并不同程度增粗。门静脉、肝静脉在动脉早期“早显”,间接提示肝动脉-门静脉瘘、肝动脉-肝静脉瘘。CT 血管成像示每例患者至少有 1 条增粗的肝动脉,3 例有多条起源于腹主动脉明显增粗、迂曲的肝动脉。1 例患者彩超和 CT 检查均示肝右叶渐大性囊性占位性病变。见图 2。

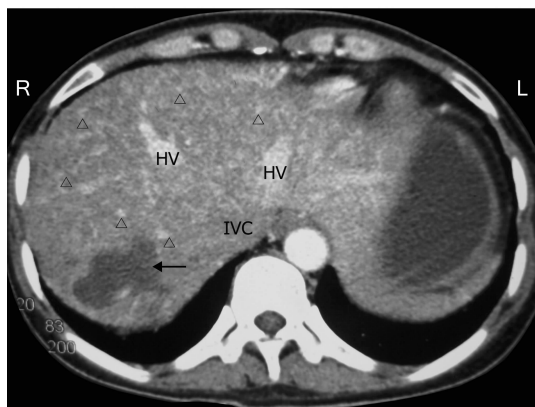


图 2 腹部 CT 动脉期扫描示肝内弥漫分布斑片状或斑点状毛细血管扩张灶 (Δ);下腔静脉主干(IVC)未显影时出现肝静脉分支早显(HV),提示肝内动静脉瘘存在;肝内不断增大的囊性占位性病变($\leftarrow$)

数字减影血管造影检查:4 例患者存在腹腔动脉及肝门区多条迂曲扩张动脉血管,血流速度明显加快,分支显示不清,其中 2 例迂曲扩张肝动脉数目 ≥ 3 条。

2.4 治疗效果和随访结果

依据患者临床症状和影像学检查结果分为无症状型、简单型(肝动脉单支)和复杂型(肝动脉多支)。

6 例接受手术治疗的简单型和复杂型患者中,5 例行肝动脉结扎或缩扎术,术后随访疗效满意,无明显自觉症状,ALP 和 TBil 正常。术中病理检查示肝内弥漫毛细血管扩张灶及交替出现的再生和萎缩。部分区域硬化样改变,并可见围绕扩张血管的纤维组织结节样增生。其中 1 例术后随访近 6 年,复查 CT 发现肝、脾体积减小。1 例仅行脾切除术,术后门静脉高压症状改善不明显,持续腹腔积液,保守治疗效果亦欠佳,不能从事体力劳动。

3 例行介入栓塞治疗的患者中,复杂型的 1 例介入栓塞治疗失败后,放弃手术,保守治疗 30 个月后因肝功能、心功能衰竭死亡;1 例接受胃十二指肠动脉介入栓塞治疗的患者,效果满意;另 1 例患者接受血管介入治疗后,症状无明显改善,肝功能持续减退,30 个月后因肝功能衰竭死亡。

2 例无症状型患者分别在确诊后 21 个月、35 个月出现肝功能异常、腹腔积液等症状,其中 1 例接受系统内科治疗后腹腔积液逐渐减少,2010 年 9 月复查 CT 示腹腔积液消失,但肝内多发囊肿增大、增多,尾状叶明显增大,体力减弱;另 1 例仅行姑息性保守治疗,于确诊后 41 个月因肝功能衰竭死亡。2 例简单型的患者表现为鼻衄、贫血,给予对症治疗后,复查腹部彩超,显示肝脏逐渐增大、肝门及肝内异常血流增多。1 例因肝硬化失代偿、心功能衰竭,确诊后 40 个月死亡。1 例重度肺动脉高压的患者口服阿魏酸钠、地尔硫卓后,症状缓解,能从事轻度体力劳动。

3 讨论

3.1 HHHT 的诊断

HHHT 为进展性疾病,一般 30 岁之后才出现症状,而早期症状及血清学检查无特异性,若无家族性疾病背景,容易漏诊、误诊。国外的医疗机构已开展相关基因检查。但因家族特异性遗传特点,不同致病位点,甚至不同致病基因被陆续报道,对于未知基因异变的患者诊断困难。本组患者中 10 例具有鼻衄症状或鼻衄史,12 例患者皮肤、唇、舌等体表部位存在扩张的毛细血管灶,对诊断有参考意义。仅 6 例具有明确家族史,提示存在散发及基因突变病例可能。这对患者家属筛查,有利于明确诊断并延缓病情发展及并发症的发生^[3-4]。

我们认为:根据肝脏毛细血管异常扩张、动静脉瘘及动脉瘤的病理学特点,影像学检查更具诊断价值。超声检查简便易行,是筛查的有效手段^[4]。该项检查的主要表现包括肝门区及肝内的动脉增粗、

迂曲变形,“高速低阻”血流频谱特点等^[5]。CT 检查特征性表现为腹主动脉周围、肝门区及肝内迂曲扩张的动脉血管,甚至肝动脉瘤;肝内可见弥漫的斑点状或斑片状毛细血管团;由于肝动静脉瘘的存在,动脉早期可见门静脉和(或)肝静脉早显^[6]。血管造影检查的显像效果依赖于对比剂用量及其注射速率。对于多条迂曲扩张肝动脉的 HHHT,对比剂在病变区弥散差、消散快,血管显示欠清晰,需行 CT 血管成像检查明确诊断。

3.2 HHHT 的治疗

HHHT 的治疗尚未达成共识^[4,7-9]。我们认为:依据病变程度和发病阶段,HHHT 患者可以大致分为无症状型、简单型(肝动脉单支)和复杂型(肝动脉多支)3 类,而依据类型不同采取个体化治疗的方式是可取的^[10]。

初始无症状或轻症患者可能迅速进展并出现肝功能失代偿等严重并发症,故临床观察和随访具有重要意义。对于较严重的简单型和复杂型 HHHT 患者,积极外科干预是有益的,主要包括肝动脉结扎或缩扎术、肝动脉介入栓塞和肝移植。针对 HHHT 患者欧洲较多开展肝移植术进行治疗,移植后随访亦显示了较满意的疗效^[1,11]。供肝的紧缺、昂贵的费用及高并发症发生率制约了肝移植开展,但可作为对其他治疗无效患者的候补治疗手段^[8]。肝动脉结扎或缩扎术和栓塞术的治疗原理相似,即通过减少动脉供血,减轻动静脉瘘的异常分流,减少并发症。一般认为,胆道并发症是影响肝动脉结扎治疗效果的主要因素。但我们认为手术导致胆道缺血的主要原因是胆管壁组织过度剥离、切断肝周韧带致侧支循环无法形成。本组采用手术治疗的 5 例患者中,我们采用尽量少游离胆管、保留肝周韧带及胆管血供的方法取得了满意的临床效果。血管介入栓塞治疗对于简单型患者有效^[7,12],但对于存在较大肝血管瘤、动静脉畸形分流量大、高动力循环状态及复杂型的患者,介入栓塞很难达到治疗效果,且术后易

复发。对于已经存在严重的肝功能衰竭、门静脉高压症、胆系并发症、充血性心力衰竭、肺动脉高压的 HHHT 患者,可通过药物对症治疗改善生命质量,延长生存时间。

参考文献

- [1] Lerut J, Orlando G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia; Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*, 2006, 244(6):854-864.
- [2] Ianora AA, Memeo M, Sabba C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia; multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology*, 2004, 230(1):250-259.
- [3] Olitsky SE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia; diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2010, 82(7):785-790.
- [4] Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia; consensus recommendations. *Liver Int*, 2006, 26(9):1040-1046.
- [5] 陈胜江,白东峰,夏明钰,等.超声在遗传性出血性毛细血管扩张症肝受累中的应用价值. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(3):233-235.
- [6] Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia; CT findings. *Abdom Imaging*, 2004, 29(2):211-220.
- [7] Koscielny A, Willinek WA, Scelzo C, et al. Treatment of high output cardiac failure by flow-adapted hepatic artery banding (FHAB) in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(5):872-876.
- [8] Scelzo C, Greco S, Bonanni L, et al. The role of liver transplantation in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia; a short literature review. *Transplant Proc*, 2007, 39(6):2045-2047.
- [9] Caselitz M, Wagner S, Chavan A, et al. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Gut*, 1998, 42(1):123-126.
- [10] Song X, Chen HQ, Chen YX, et al. Individualized management of hepatic diseases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am Surg*, 2011, 77(3):281-285.
- [11] Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation; a single-center study. *Liver Transplantation*, 2010, 16(3):340-347.
- [12] 李海涛,佟小强,邹英华,等. PVA 微球栓塞肝脏遗传性出血性毛细血管扩张症 1 例. *中国医学影像技术*, 2004, 20(2):322.

(收稿日期: 2012-04-21)

(本文编辑: 张玉琳)

《中华消化外科杂志》手机报征订启事

为了及时地将本刊最新内容以及学术动态传递给广大读者,本刊于 2011 年 10 月正式创办手机报。手机报每月 2 期,包括推荐文章摘要、精品学术会议、杂志官网精华以及杂志最新动态等内容。订阅手机报请发送您的姓名、单位、学科方向以及手机号码至 digsurg@263.net。同时,您也可以将您的意见及建议发送至本刊邮箱。希望手机报能成为您的新朋友。