

• 综述 •

婴幼儿血管瘤综合征的诊断及治疗进展

周广伦 综述 金先庆 审校

婴幼儿血管瘤综合征是在血管瘤基础上合并其他相关疾病,临床表现因其类型不同呈多样性,血管瘤是全身系统性疾病的局部表现,在诊治上容易忽视全身性疾病,而导致误诊误治。现就其诊断和治疗进展综述如下。

一、血管瘤伴血小板减少综合征

即 Kasabach-Merritt syndrome (KMS), 1940 年由 Kasabach 及 Merritt 首先报道,属先天性疾病,主要特点为巨大血管瘤、PLT 减少和消耗性凝血病。该病多见于婴幼儿,2/3 发生在出生后 3 个月内,12% 发生在 1 岁以后^[1]。KMS 属婴幼儿血管瘤严重类型,常因 DIC、颅内或内脏出血死亡^[2],国外报道其死亡率为 30%^[3]。

该病发病机制尚不清楚,目前认为巨大血管瘤内膜异常,瘤内血流缓慢、瘀滞使凝血因子被激活,消耗大量血小板、凝血因子和纤维蛋白原,引起慢性消耗性凝血功能障碍。病理切片显示大量毛细血管内皮细胞增生并可见细胞异型性或肉瘤样内皮细胞,其中以海绵状血管瘤最多见,其次为混合型血管瘤,亦有报道为血管纤维瘤^[4]。动物实验显示,KMS 骨髓检查产板型巨核细胞较正常明显减少,骨髓象表现为巨核细胞成熟障碍,具有产血小板功能的产板(型)巨核细胞较少,临床表现为明显出血倾向。

临床常见血管瘤突然迅速增大,局部紫癜或瘀斑,伴皮肤黏膜或内脏出血,有血小板下降及凝血功能异常。内脏血管瘤诊断较难,尤其是体表未发现血管瘤者,有不能解释的 PLT 减少及凝血功能异常,应考虑 KMS 可能,注意寻找腹腔脏器及腹膜后有无病灶,详细查体,配合影像学检查如 B 超、CT、MRI 等,及时发现血管瘤,避免误诊为特发性血小板减少性紫癜或其他血小板减少性疾病而延误治疗。

KMS 一旦确诊需立即治疗,目前以综合治疗为主。①药物治疗:糖皮质激素为一线药物,予大剂量冲击后小剂量口服维持,约 1/3 患儿有效。干扰素

用于生命垂危者,国内外都有成功病例^[5]。有报道长春新碱在 KMS 中应用并取得疗效^[6,7]。②外科治疗:手术和栓塞疗法。对出血轻,肿瘤局限、解剖清楚,不影响重要脏器功能及四肢活动者,首选手术切除;栓塞疗法适用于血管起源清楚者,亦可作为手术辅助治疗,避免术中大出血。③其他治疗:国内报道气压疗法适用于四肢躯干血管瘤,疗效确切^[8];在其他治疗对纵隔 KMS 无效时,有报道放射疗法可获得满意疗效,作为血管瘤末期选择^[9]。治疗过程中尽可能阻止 KMS 发展到 DIC 阶段,一旦进入 DIC,虽经积极治疗,患者仍可死于重要脏器出血或迅速增大血管瘤引起的气道压迫和上腔静脉压迫综合征等严重并发症。

二、Sturge-Weber 综合征

即 Sturge-Weber syndrome (SWS), 又称脑面血管瘤病,是一种少见的先天性神经皮肤发育异常,以单侧面部三叉神经分布区不规则血管斑痣、软脑膜血管瘤、脉络膜血管瘤和神经系统症状为主要特征。该病为常染色体显性遗传,无种族性别差异,发病率约 1/5 万,多见于婴幼儿。目前对本病起源尚无统一认识,多数学者认为是胚胎早期神经外胚层和血管中胚层组织分化缺陷所致。Eerola 等^[10]根据家族聚集特征,鉴定 5 号染色体长臂 CMC1 基因位点,认为 SWS 的血管病变与该位点上编码 P120-Ras-GAP 的 RASA1 基因突变有关,而 Comi 等^[11]发现纤维连接蛋白在 SWS 发病机制上有潜在作用。该病病理基础为软脑膜血管瘤,瘤内大量扩张薄壁血管,伴血流淤滞及血栓形成;病变部位软脑膜下皮质营养不良性钙化灶,以血管壁及其周围明显。低倍镜下钙化灶在皮质浅层沿脑回呈带状分布^[12]。

临床有三大症候群:颜面三叉神经分布区皮肤先天性血管瘤;同侧脑膜血管瘤及其产生的神经症状;同侧眼脉络膜血管瘤及青光眼。除血管瘤外,癫痫常为神经系统首发症状,80%~90% 患者 1 岁内出现局灶性发作,全身大发作少见^[13]。眼部损害最常见于先天性青光眼,发生率约 70%。CT 可显示本病典型的脑回状或宽大锯齿状钙化;对早期颅内

钙化、脑萎缩及神经症状未出现者,增强 MRI 即可显示软脑膜血管瘤;而颜面血管瘤伴抽搐及智力低下者,其 CT 平扫无特征时,可能是软脑膜病变血管尚未发生钙化,增强 MRI 可早期发现病灶,避免延误诊治^[14]。典型 Sturge-weber 综合征的诊断不难,当面部血管瘤伴肢体骨质和软组织受累者,要想到 Klippel-Trenaunay-Weber 综合征而不是本病;对面部无血管瘤而只有癫痫、智力减退及颅内钙化者须与胶质瘤、结核性脑膜炎等鉴别。

本病以对症治疗为主,防止病变发展及继发损害,主要采用药物或手术治疗癫痫和青光眼。癫痫首选药物治疗,难以控制者可手术,手术方式有半脑切除术、局部癫痫灶切除及多处软脑膜下横切等,有报道半脑切除术对控制癫痫发作效果理想^[15]。目前对手术时机还有较多争论,多数学者主张早期手术。药物或手术治疗青光眼,如前房切开术等,视网膜脱落者可激光治疗。较大皮肤血管瘤可手术切除,对血供丰富者,可行供血动脉栓塞。

三、Maffucci 综合征

即 Maffucci syndrome (MS),是一种罕见的先天性、非遗传性疾病,以多发内生软骨瘤并发软组织血管瘤为特征。该病发生率低于百万分之一,迄今为止全世界仅报道约 200 例^[16]。无种族地域差异,多见于女性,25% 在 1 岁内发病,45% 在 6 岁以内,78% 在青春前期^[17]。病因不明,一般认为与中胚层发育异常有关,有研究者在患儿软骨瘤及血管瘤中发现促有丝分裂神经递质,且这些递质可致软骨及血管过度生长,提示本病与潜在神经异常有关。软骨瘤病理特点为软骨细胞丰富,细胞有不典型性,可出现双核细胞,基质可呈黏液样变性;血管瘤常为海绵状血管瘤,少数毛细血管瘤,有报道为梭形细胞血管瘤、血管内皮瘤及血管肉瘤病例^[18]。

血管瘤常见于肢端,呈浅表软组织蓝色肿物。软骨瘤为无痛性或轻微疼痛骨性肿块,凡是软骨化骨的骨骼均可累及,好发于指骨、趾骨及长骨干骺端;干骺端及骨干的内生软骨瘤可继发病理性骨折,出现骨发育不良,如两侧肢体不等长、不对称等。软骨瘤 X 线片提示骨干骺端膨胀性骨破坏,内部砂粒状钙化点,血管瘤内可见静脉石;MRI 显示病灶内非钙化软骨。本病基于病史体征、放射及组织学检查可诊断。软骨瘤及血管瘤均有恶变可能,其中 MS 恶变几率达 23% ~ 100%,常恶变为软骨肉瘤、纤维肉瘤及血管肉瘤等,约 30% ~ 40% 内生软骨瘤恶变成软骨肉瘤^[19]。因此在诊治中瘤体短时期内增大

及疼痛剧烈,结合影像学提示恶变,应及时活检。此外,MS 需与 Ollier 病相鉴别,两者差别在于 MS 具有血管瘤,而对体表未发现血管病变者,需详细体查及影像学检查寻找血管瘤以除外 MS。治疗以对症为主,早期发现恶变,防止病变发展。对出血的血管病变,可行硬化剂注射、手术及激光治疗。无症状的内生软骨瘤,可定期体检、密切观察;若瘤体疼痛加剧、快速增大,影像学提示恶性征象,如溶骨性破坏、边缘变模糊等,或出现病理性骨折,均提示恶变可能,应尽早手术。

四、蓝色橡皮大疱痣综合征

即 blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS),1860 年首次被提出,是一种罕见的常染色体显性遗传病,以皮肤和内脏等多处海绵状血管瘤为特征。此病发病率仅为 1/14 000,以婴幼儿多见,无种族性别差异。该病病因尚不清楚,有文献提出可能与 9 号染色体短臂点突变有关,也有报道 BRBNS 合并胰腺淋巴瘤的病例存在 *TIE2* 基因突变,导致 Arg849Trp^[20]。本病病理表现为海绵状血管瘤或毛细血管瘤,真皮深面和皮下可见成团扩张的不规则血管腔,腔内含红细胞和纤维蛋白样物质,内壁覆盖单层内皮细胞,增生低下。

临床常见皮肤蓝色斑痣、血管瘤及消化道出血。皮肤斑痣以躯干和上肢多受累,呈紫红色或蓝色肿块;内脏改变多见于消化道,出现呕血、便血,呈慢性消化道出血及缺铁性贫血。对皮肤血管瘤合并消化道出血者,应考虑蓝色橡皮痣综合征,结合内镜见胃肠道较多血管瘤,可确诊。除胃肠道外,本病还可累及神经系统、肺及肝脾等,对出现癫痫、咯血等症状者合并皮肤血管瘤时应警惕本病,行内镜、CT (或 MRI) 检查可明确消化道和其他部位血管瘤。

本病主要是对症支持治疗,防治并发症。小而散在病灶者宜内镜治疗,病变范围大、肠段血管瘤密集者可行外科切除;有学者提出内镜与外科联合治疗,既可切除病灶密集肠段,又可切除外科无法发现的小病灶,国外报道内镜下氩离子凝固术及内镜下激光加类固醇治疗无再出血病例。消化道出血较少者,可给予铁剂;出血较多者,及时输血,必要时手术切除出血病灶。影响功能及美观的皮肤血管瘤行手术或激光治疗。

五、PHACES 综合征

由 Frieden 等在 1996 年首次命名,以面部血管瘤并发一种或多种系统畸形为主要表现。关于本病文献报道较少,具体发病率不详,多见于婴幼儿,以

女性为主。PHACES 分别代表了颅后窝畸形、血管瘤、动脉异常、主动脉狭窄和(或)先天性心脏病、眼部异常及胸骨裂隙。Metry 等^[21]回顾性研究 1 096 例婴儿头面部血管瘤中有 25 例符合 PHACES 综合征诊断,提示过去对本病认识不足,缺乏统一诊断标准。本病病因尚不明确,女性多见,有学者认为是一种 X-连锁占优势疾病,也有研究者认为可能与妊娠 6~8 周时发育缺陷有关^[22]。

本病主要表现为 PHACES 所代表的各种畸形。面部血管瘤可能是唯一表现,约 20% 婴幼儿头面部血管瘤合并 PHACES 中至少一种畸形^[23]。有学者^[24-26]复习既往文献中完整资料 20 例,发现所有病例均有血管瘤,多为单侧面部节段性分布巨大血管瘤;其中颅后窝畸形占 43%,动脉异常 48%,主动脉狭窄 33%,眼部异常 24%,胸骨裂隙 10%。影像学中 CT 可显示颅后窝畸形,包括 Dandy-Walker 畸形;B 超可提示心脏异常。Metry 等^[27]提出 PHACES 综合征最新诊断标准,并将本病分为两类:PHACES 综合征及 PHACES 综合征(可能型)。指出“确诊该病需符合特征性节段性血管瘤或头面血管瘤直径 > 5 cm,再加 1 项主要系统畸形或 2 项次要系统畸形(Dandy-Walker 畸形为主要系统畸形之一)”。对婴幼儿面部单侧节段性分布巨大血管瘤应考虑到 PHACES 综合征可能,详细体格检查(心脏、眼科等),进一步心脏彩超及头颅 CT 或 MRI 检查有助诊断。此外,本病须与 Sturge-Weber 综合征鉴别,后者表现为单侧面三叉神经分布区鲜红斑痣伴颅内血管瘤,可并发青光眼、癫痫及对侧偏瘫偏盲。该病主要是针对各系统畸形予以手术或介入治疗,控制病变发展,防治并发症^[28]。对血管瘤进展迅速者,有报道糖皮质激素治疗取得一定疗效;药物无效时考虑手术或激光治疗。

综上所述,婴幼儿血管瘤综合征涉及全身多系统,诊治上需多科室相互协作,有待分子生物学、病理学及遗传学等多学科不断发展,完善各种动物模型,进一步认识上述疾病的发生发展过程,为临床诊治提供新的方向。

参考文献

- Moussa SH, Oliveira AL, de Amorim AP, et al. Angiosarcoma of the breast associated with Kasabach-Merritt syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2002, 267(1): 43-45.
- Wanankul S, Nuchprayoon I, Seksam P. Treatment of Kasabach-Merritt syndrome: a stepwise regimen of prednisolone, dipyridamole, and interferon[J]. Int J Dermatol, 2003, 42: 741-748.
- Kwok-Williams M, Perez Z, Squire R, et al. Radiotherapy for life-threatening mediastinal blood[J]. cancer, 2007, 49(5): 739-744.
- Campbell B, Gufi S, David H, et al. Consumptive coagulopathy complicating juvenile angiofibroma[J]. J Laryng Otol, 2004, 118: 835-839.
- Harper L, Michel JL, Enjolras O, et al. Successful management of a retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon using alpha-interferon[J]. Eur J Pediatr Surg JT-European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery, 2006, 16(5): 369-372.
- Abass K, Saad H, Kherala M, et al. Successful treatment of kasabach-merritt syndrome with vincristine and surgery: a case report and review of literature[J]. Cases J JT-Cases journal, 2008, 1(1): 1-4.
- Thomson K, Pinnock R, Teague L, et al. Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: recent New Zealand case experience[J]. N Z Med J JT The New Zealand medical journal, 2007, 120(1249): U2418.
- 张萍, 魏奎秀. 气压疗法治疗血管瘤血管畸形伴发血小板减少综合征的观察及护理[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(10): 1276.
- Kwok-Williams M, Perez Z, Squire R. Radiotherapy for life-threatening mediastinal hemangioma with Kasabach - Merritt syndrome[J]. Pediatr Blood Cancer(c), 2007. Wiley-Liss, Inc.
- Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. Capillary malformation arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutation[J]. Am J Hum Genet, 2003, 73(6): 1240-1249.
- Comi AM, Hunt P, Vawter MP, et al. Increased fibronectin expression in sturge-weber syndrome fibroblasts and brain tissue[J]. Pediatr Res, 2003, 53(5): 762-769.
- 陈雪芹, 陈锐, 王晓洁, 等. Sturge-Weber 综合征一例[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(8): 503.
- Di Rocco C, Tamburrini G. Sturge-Weber syndrome[J]. Childs Nerv Syst, 2006, 22: 909-921.
- Mandelstam S, Andronikou S. MRI evaluation of venous abnormalities in children with Sturge-Weber syndrome[J]. J Pediatr Neurol, 2004, 2(1): 29-32.
- Comi AM. Pathophysiology of Sturge-Weber syndrome[J]. J Child Neurol, 2003, 18(8): 509-516.
- Ameziane T, Bassou D, Abouzahir A, et al. A young woman with Maffucci syndrome[J]. Intern Med, 2010, 49(1): 85-86.
- Mathys L, Jenzer A, Della Santa D. A case of Maffucci syndrome[J]. Chir Main, 2010, 29(1): 36-39.
- Fukunaga M, Suzuki K, Saegusa N, et al. Composite hemangioendothelioma: report of 5 cases including one with Maf-

- fucci syndrome[J]. Am J Surg Pathol, 2007. (10): 1567-1572.
- 19 Lissa FC, Argente JS, Antunes GN, et al. Maffucci syndrome and soft tissue sarcoma: a case report[J]. Int Semin Surg Oncol, 2009. 6: 2.
 - 20 Yasuyuki Nobuhara, Naoyoshi Onoda, Kazuyoshi Fukai, et al. TIE2 gain-of-function mutation in a patient with pancreatic lymphangioma associated with blue rubber bleb nevus syndrome[J]. Report of a Case Surg Today, 2006. 36(3): 283-286.
 - 21 Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications[J]. Am J Med Genet A, 2006. 140(9): 975-986.
 - 22 Vermeer S, van Oostrom CG, Boetes C, et al. A unique case of PHACES syndrome confirming the assumption that PHACES syndrome and the sternal malformation vascular dysplasia association are part of the same spectrum of malformations[J]. Clin Dysmorphol, 2005, 14(4): 203-206.
 - 23 Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications, Am. J. Med. Genet. A140 (2006) 975-986.
 - 24 Wallen KE, Hadar EJ, Perry V, et al. Posterior fossa neoplasm and PHACES syndrome: a case report[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. 31(3): 203-205.
 - 25 Poindexter G, Metry DW, Barkovich AJ, et al. PHACE syndrome with intracerebral hemangiomas, heterotopia, and endocrine dysfunction[J]. Pediatr Neurol, 2007. 36(6): 402-406.
 - 26 Ghosh A, Tibrewal SR, Thapa R. PHACES syndrome with congenital hypothyroidism [J]. Indian Pediatr, 2007. 44(2): 144-147.
 - 27 Merry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for [J]. PHACE syndrome Pediatrics, 2009. 124(5): 1447-1456.
 - 28 Rao RP, Drolet BA, Holland KE, et al. PHACES association: avasculocutaneous syndrome [J]. Pediatr Cardiol, 2008. 29(4): 793-799.

• 消息 •

2012 中国小儿外科临床论坛 暨《临床小儿外科杂志》第 3 届编辑委员会会议通知

为交流小儿外科新认识、新观点, 分享各自领域的重要或者独特经验, 特别是新技术、新手术的开展与应用, 搭建中国小儿外科与国外的学术交流平台, 推动学术沟通与合作。临床小儿外科杂志社拟于 2012 年 6 月 8~10 日在湖南长沙举办 2012 中国小儿外科临床论坛, 此次论坛将在中华医学会小儿外科分会及相关学组的支持下, 与美国洛杉矶儿童医院等共同举办, 同期将召开临床小儿外科杂志第 3 届编辑委员会会议。欢迎编委、专家和广大小儿外科工作者踊跃投稿, 并报名参加会议。

一、征文内容

①胎儿与新生儿外科、普外科及肝胆外科、心胸外科、骨科、泌尿外科、肿瘤外科领域的临床诊疗实践、新技术应用、手术体会及相关基础与实验研究。②小儿微创外科及腔镜技术的临床应用。③相关临床流行病学调查、多中心研究、循证医学前瞻性研究。④引进的新技术、新器械、新方法、新术式。⑤围手术期及处理、临床疗效、预后分析、随访评价以及康复经验。⑥小儿外科相关专业, 如麻醉、五官、影像、病理、护理等领域的研究与进展。

二、论文要求

论文应具有科学性、先进性和实用性; 为未公开发表的论文; 字数 2 000~3 000 字, 附 500~800 字的结构式摘要, 内容包括目的、方法、结果、结论。稿件一律采用 Word 文档, 小四号宋体字排版, 请注明作者单位(邮政编码)、姓名、联系电话、电子邮箱。被录用论文将编入会议论文集, 其中优秀稿件将在《临床小儿外科杂志》优先发表。截稿及参会报名日期: 2012 年 5 月 1 日前(以当地邮戳为准)。

三、投稿方式

可直接以电子邮件方式发送至电子邮箱 china_jcps@sina.com; 或将打印稿件(附光盘, 请注明“会议论文”)邮寄至以下地址: 410007, 长沙市梓园路 86 号(湖南省儿童医院内), 《临床小儿外科杂志》编辑部收。联系人: 周小渔(13308498510), 王爱莲(13755042693), 贾佩君(0731-85356896, 13755040897), 会议具体地点及相关事项将另发正式通知。有关信息请登陆《临床小儿外科杂志》网站(www.jcps2002.com)查询。

临床小儿外科杂志社 湖南省儿童医院
2011 年 2 月 9 日