

·论著·

10例婴幼儿卡梅综合征临床特征及治疗经验总结

树 叶¹ 黄文雅² 罗勇奇¹ 孙 磊¹ 周 斌¹ 汤建萍¹

【摘要】 目的 总结婴幼儿卡梅综合征的临床治疗经验。**方法** 回顾性分析湖南省儿童医院皮肤科2014年1月至2018年9月收治的10例卡梅综合征住院患儿的临床资料,并对患儿的治疗经过和治疗结局进行总结归纳。**结果** 10例均于出生后1年内发病(包括2例新生儿),其中男5例,女5例。血管瘤分布情况:头面部6例,躯干2例,臀部、外阴2例。4例患儿经过甲泼尼龙治疗后,2例好转,2例未愈;4例患儿采用甲泼尼龙+平阳霉素栓塞治疗的患儿病情均有所好转;2例患儿采用甲泼尼龙+长春新碱治疗,病情均有所好转。**结论** 卡梅综合征患儿发病年龄普遍偏小,病情凶险。药物治疗首选糖皮质激素,部分出现激素抵抗的患儿可采用激素联合长春新碱或平阳霉素栓塞治疗。

【关键词】 卡梅综合征;血管瘤;病理状态、体征和症状;治疗;婴儿

【中图分类号】 R726 R732.2

Summary of clinical features and treatment protocols of 10 infants with Kasabach-Merritt syndrome.

Shu Ye¹, Huang Wenya², Luo Yongqi¹, Sun Lei¹, Zhou Bin¹, Tang Jianping¹. 1. Department of Dermatology Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China; 2. Department of Radiology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China. Corresponding author: Tang Jianping, Email: jpingtang@126.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical treatments of infantile Kasabach-Merritt syndrome. **Methods** The clinical data were retrospectively analyzed for 10 hospitalized children with Kamei syndrome from January 2014 to September 2018. The treatment and treatment outcomes were summarized. **Results** All 10 cases fulfilled the diagnostic criteria of Kamei syndrome and occurred within 1 year post-birth, including 2 newborns. There were 5 boys and 5 girls. Hemangioma was located at head & face ($n=6$), trunk ($n=2$) and buttocks & vulva ($n=2$). In 4 cases, 2 cases improved after treating with methylprednisolone while 2 cases were unhealed; 4 cases were treated with methylprednisolone and bleomycin embolization; 2 cases received methylprednisolone and vincristine. **Conclusion** With a young age of onset, Kasabach-Merritt syndrome has an aggressive course. Glucocorticoids are preferred for drug therapy and some patients with steroid resistance may be treated with steroid combined vincristine or bleomycin embolization.

【Key words】 Kasabach-Merritt Syndrome; Hemangioma; Pathological Conditions, Signs and Symptoms; Therapy; Infant

卡梅综合征(Kasabach-Merritt syndrome, KMS)又称巨大血管瘤-血小板减少综合征,该病临床罕见,发病年龄小,容易导致严重并发症,且临床上常出现误诊误治的情况,故应引起皮肤科医生的重视。本文对湖南省儿童医院皮肤科2014年1月至2018年9月收治的10例卡梅综合征住院患儿的临床资料进行回顾性分析,旨在系统分析婴幼儿卡梅综合征的临床特征,并总结治疗经验。

材料与方法

一、临床资料

1. 研究对象 选择湖南省儿童医院皮肤科2014年1月至2018年9月收治的10例卡梅综合征住院患儿作为研究对象,均符合卡梅综合征的诊断标准^[1]:①巨大血管瘤伴出血倾向;②血小板数量 $<100 \times 10^9$ 个/L;③B超、MRI、CT等典型影像学特征(B超结果可见低回声团块,边界不清,内部可见丰富血流信号;CT结果可见不均匀明显强化影,与周围组织分界不清;MRI结果可见不均匀显著强化影)中至少一项阳性;④除其它原因外引起的小血小板减少。

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.09.014

基金项目:湖南省医药卫生科研计划项目(编号:B2016039)

作者单位:1. 湖南省儿童医院皮肤科(湖南省长沙市,410007);

2. 湖南省儿童医院放射科(湖南省长沙市,410007)

通信作者:汤建萍, Email: jpingtang@126.com

2. 临床资料收集 回顾性分析 10 例患儿的临床资料,包括性别、年龄、发病部位、皮损大小;同期收集血常规、凝血全套等实验室检查结果及 B 超、CT、MRI 等影像学结果。

二、研究方法

1. 治疗方案 10 例患儿根据病情严重程度分别采用不同的治疗方案。方案①:甲泼尼龙(天津天安药业,40 mg/支),每日剂量 2 mg/kg;方案②:甲泼尼龙(每日剂量 10 mg/kg)冲击治疗 3~5 d,后改为甲泼尼龙,每日剂量 2 mg/kg 维持治疗;方案③:甲泼尼龙(每日剂量 2 mg/kg)联合 B 超引导下平阳霉素(吉林敖东,8 mg/支)进行局部栓塞治疗(每 15 d 一次,每次 2~3 mg);方案④:甲泼尼龙(每日剂量 10 mg/kg)冲击治疗 3~5 d 后改为甲泼尼龙维持治疗(每日剂量 2 mg/kg)+长春新碱(深圳万乐药业,1 mg/支),每日剂量 0.05 mg/kg,静脉注射,每周一次,治疗 4 周后改为每月一次。对症治疗包括:输注血浆、冷沉淀补充纤维蛋白原、维生素 K1(浙江诚意药业,10 mg/支)和酚磺乙胺(天津药业,0.5 g/支)止血、输注血小板、支持治疗等。

2. 疗效评估 根据治疗前后血小板数量、凝血指标以及血管瘤的变化情况对疗效进行综合判定。好转:血小板和纤维蛋白原恢复正常,血管瘤缩小变软。未愈:血小板和/或纤维蛋白原未恢复正常或继续下降,血管瘤持续增大或未见缩小。患者随访方法:电话、医疗问诊 APP 和门诊复查等方式。以电话随访为主,其他手段作为辅助形式。随访内容主要包括患者的肿块大小变化、血常规和凝血功能检查、后续治疗、生存情况等信息。

表 1 10 例患儿的基本临床资料
Table 1 Basic clinical profiles of 10 children

编号	性别	月龄(月)	部位	大小 (长×宽×高,cm)	血小板数量 (10^9 个/L)	纤维蛋白原 (mg/dL)	影像学资料
1	女	4	左侧肩部	6×7×5	62	95	CT 明显强化肿块影
2	男	9	左侧臀部	30×25×2.5	16	93	B 超混合回声丰富血彩
3	男	1	左侧面部	17×15×5	2	60	B 超混合回声丰富血彩
4	男	2	左侧耳后	4×4×2	64	48	MRI 明显强化肿块影
5	女	2	左侧面部	5×5×0.5	95	81	MRI 广泛异常信号影
6	男	8	右侧面部	9×8×3	75	98	MRI 异常强化信号影
7	女	4	右侧头顶	6×5×2	3	72	CT 明显强化肿块影
8	女	8	颈胸部	10×6×1	30	159	MRI 异常强化信号影
9	女	2	臀部外阴	11×5×1	11	89	CT 明显强化肿块影
10	男	0.5	右侧面部	8×8×4	58	62	MRI 不均匀强化肿块

结 果

一、基本情况

患儿均出现血小板下降及纤维蛋白原降低,但多数患儿凝血酶原时间和部分活化凝血酶时间正常,具体情况见表 1。部分患儿的临床图片和影像学资料见图 1、图 2。

二、治疗效果

2 例经甲泼尼龙常规治疗后,1 例好转,另 1 例未愈,患儿出院后联系上级医院接受进一步治疗。2 例因血小板数目过低,病情凶险,采用甲泼尼龙冲击治疗后改常规治疗,1 例好转,1 例未愈,患儿出院后联系上级医院接受进一步治疗。4 例患儿采用甲泼尼龙常规治疗 10~20d 后,平阳霉素局部血管栓塞治疗后均明显好转,门诊随访未见明显复发。2

例经甲泼尼龙治疗后疗效不佳,联合长春新碱治疗后则明显好转,门诊随访未见明显复发。10 例具体治疗情况见表 2。

表 2 患儿治疗情况表
Table 2 Treatment protocols of 10 children

编号	治疗方案	血小板数量 (10^9 /L 单位)	纤维蛋白原 (mg/dL 单位)	血管瘤变化	疗效
1	方案③	157	190	变软变小	好转
2	方案②	267	172	变软变小	好转
3	方案②	159	60	无明显变化	未愈
4	方案③	193	190	变软变小	好转
5	方案①	112	178	变软变小	好转
6	方案④	132	186	变软变小	好转
7	方案③	127	180	变软变小	好转
8	方案③	334	233	变软变小	好转
9	方案④	116	188	变软变小	好转
10	方案①	38	69	无明显变化	未愈

讨 论

卡梅综合征于1940年由Kasabach和Merritt首先报道并命名,是一种罕见的血管瘤疾病。不同于一般类型的血管瘤疾病,该病在血管瘤的基础上合并了血小板减少、微血管溶血性贫血及消耗性凝血功能障碍等一系列临床表现。引起卡梅综合征的血管瘤主要是卡波西样血管内皮瘤和丛状血管瘤^[1],有学者认为这两种特殊的血管瘤本质是同一疾病,只是具有不同的临床表现而已^[2]。卡梅综合征的血管肿瘤多位于皮肤,典型的病变特征为青紫色或紫罗兰色斑块。目前认为血小板减少是由于脉管肿瘤内部捕获、导致血小板被过度消耗所致^[3]。血小板消耗性减少可致纤维蛋白原出现消耗性减少,进一步造成凝血功能异常、微血管内溶血,严重时常导致全身弥漫性血管内凝血,危及生命。临床上如发现婴幼儿血管瘤突然迅速增大变硬,或突然出现巨大青紫色肿块,同时伴有皮肤瘀点、大便带血、精神反应较差的情况时,需警惕卡梅综合征的可能,此时应立即完善血小板和肿块影像学检查,做到早诊断、早治疗。

本组资料中,患儿均于生后1年内发病,其中7例患儿低于6月龄,2例为新生儿,男女比例为1:1。全部为皮肤浅表部位的肿瘤,其中头面部6例,臀部外阴2例,躯干2例。肿瘤体积巨大,最大者体积达30 cm×25 cm×2.5 cm,而瘤体越大意味着脉管肿瘤内部捕获、消耗血小板的情况越严重。本组患儿相应的实验室检查结果均表现为血小板明显减少(严重者低于 10×10^9 个/L),纤维蛋白原水平明显降低,而凝血酶原时间和部分活化凝血酶时间的延长并不显著,这和国内的报道结果基本一致^[4]。此外,本组患儿均完善了影像学检查,彩色超声检查中病灶可表现为强回声肿块;CT病灶表现为明显强化、巨大混杂的密度肿块,其中可见条状、片状血管密度影;而MRI病灶表现为巨大混杂信号肿块,其中可见血管不均匀强化。三者对卡梅综合征均有一定的诊断价值,其中MRI诊断效能相对较高。

卡梅综合征罕见,好发于新生儿和婴幼儿。当患儿体表突然出现增大的暗红色或青紫色肿块,伴有可见的皮肤瘀点瘀斑,并有粘膜出血、血尿或大便带血等情况,应立即完善血常规、凝血功能检查和影像学检查,尽早判断其是否为卡梅综合征。虽然卡梅综合征的血管肿瘤多位于皮肤,但是腹膜后

及胸腔也是本病的好发部位。因此,即便体表检查未发现肿块,腹腔和胸腔的影像学检查也应及早完善。

卡梅综合征瘤体的位置和大小直接决定了应采用何种治疗方案。手术切除肿块是卡梅综合征的根治方法,但由于病灶多位于头面部等影响容貌的部位,或皮损巨大难以切除,因此本病主要的干预手段仍为药物治疗和局部治疗。2011年的国际专家共识指出,糖皮质激素和长春新碱联用对本病的疗效肯定,其中激素用量为每日泼尼松2 mg/kg,长春新碱治疗常用剂量为0.05 mg/kg,静脉推注,每周1次^[5]。药物治疗中首选糖皮质激素,常用泼尼松或甲泼尼龙,但激素治疗敏感率只有30%~50%^[6]。对危重患儿往往需要使用大剂量糖皮质激素进行冲击治疗,以达到迅速控制病情的目的,3~5 d后可改用常规剂量。本组患儿有4例采用甲泼尼龙治疗,2例好转,2例未愈,治疗敏感率为50%,和文献报道结果基本相符。激素治疗的副作用主要包括生长反应迟滞、高血压、骨质疏松、易诱发感染等^[6]。因此我们在治疗过程中均加强了患儿的蛋白质补给,微量元素中强调补钾补钙,预防上呼吸道感染。报道指出,激素治疗卡梅综合征患儿的过程中应缓慢减量,以防止反弹^[7]。

部分患儿使用糖皮质激素后血管瘤未见缩小变软,血小板仍持续下降或纤维蛋白原持续降低,出现激素抵抗,遂改使用长春新碱^[8]。长春新碱(vincristine, VCR)是本病二线治疗的主要药物之一,本质属于治疗淋巴增殖性的化疗药物^[9-11]。但由于长春新碱起效时间缓慢,因此建议联合糖皮质激素进行治疗,既可减少糖皮质激素的用量,又可达到迅速控制病情的目的。其主要的不良反应是可逆性的神经毒性,包括外周神经病变和植物神经病变(如指趾末端出现麻刺感)^[12]。本组有2例单独使用甲泼尼龙疗效不佳,静注长春新碱后血液学检查发现各项指标明显恢复正常,瘤体明显缩小变软,未见明显副作用。2例则因年龄太小无法采用长春新碱治疗。

B超引导下平阳霉素局部栓塞治疗可以迅速控制病情。由于卡梅综合征是因脉管肿瘤内部捕获、消耗血小板所致,而平阳霉素是一种具有抗肿瘤性质的抗生素,可抑制肿瘤细胞DNA的合成并切断DNA链,影响肿瘤细胞代谢功能,促进肿瘤细胞变性、坏死,使血管瘤萎缩、退化,因此疗效显著。而B超引导的精准定位很好地控制了平阳霉素注

射的部位和深度。但药物可能引起局部深在性的坏死和疤痕,出现的原因和单次剂量过大及局部细菌感染有关。因此头部、躯干等处可使用平阳霉素行局部栓塞治疗,而面部则不宜。本组4例的患病部位包括了头部、耳后以及躯干,激素控制病情10~20 d后,平阳霉素发挥了良好效果,长期副作用包括骨髓抑制、肺纤维化、致癌等。在药物总剂量控制到位的前提下,长期副作用出现的概率很低。局部注射后血管瘤表面温度明显降低,瘤体变软变小,疗效确切。当患儿出现纤维蛋白原明显降低的情况时,应反复给予新鲜冰冻血浆或冷沉淀,补充纤维蛋白原,缓解病情。因血小板输注可能引起血管瘤病灶内血小板捕获和迅速消耗,因此建议只对血小板重度降低的患儿补充血小板。

参考文献

- Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23(4): 158-161. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.016.
- Fernandez Y, Bernabeu-Wittel M, Garcia-Morillo JS. Kaposiform hemangioendothelioma[J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(2): 106-113. DOI: 10.1016/j.ejim.2008.06.008.
- 廖清奎. 血液病基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 702-703.
Liao QK. Basic and Clinical Hematology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 702-703.
- 夏红萍, 何正娟, 朱建幸, 等. 卡-梅综合征10例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(2): 125-127.
Xia HP, He ZJ, Zhu JX, et al. Clinical analysis of 10 cases with Kasabach-Merritt syndrome [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2011, 26(2): 125-127.
- Drolet BA, Brandao LR, Chiu YE, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(1): 285-291. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.080.
- Kim T, Roh MR, Cho S, et al. Kasabach-merritt syndrome arising from tufted angioma successfully treated with systemic corticosteroid[J]. *Ann Dermatol*, 2010, 22(4): 426-430. DOI: 10.5021/ad.2010.22.4.426.
- Jiang RS, Hu IL. Successful treatment of Kasabach Merritt syndrome arising from kaposiform hemangioendothelioma by systemic corticosteroid therapy and surgery [J]. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(5): 512-516. DOI: 10.1007/s10147-011-0321-4.
- Tan X, Chen M, Zhang J, et al. Treatment of corticosteroid-resistant vascular tumors associated with the Kasabach-Merritt phenomenon in infants: an approach with transcatheter arterial embolization plus vincristine therapy [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(4): 569-575. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.12.012.
- Wang Z, Li K, Yao W, et al. Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: A retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(4): 577-580. DOI: 10.1002/pbc.25296.
- Fahrtash F, Mccahon E, Arbuckle S. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma with vincristine [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32(6): 506-510. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181e001a9.
- 孙艳纯, 郑珊, 李凯, 等. 长春新碱治疗血管瘤伴血小板减少综合征的疗效探讨[J]. *临床小儿外科杂志*, 2009, 8(5): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2009.05.002.
Sun YC, Zheng S, Li K, et al. Initial experience of treatment of Kasabach-Merritt syndrome with vincristine [J]. *J Clin Ped Sur*, 2009, 8(5): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2009.05.002.
- Mora E, Smith EM, Donohoe C, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(11): 2416-2430.
(收稿日期: 2018-10-19)

本文引用格式: 树叶, 黄文雅, 罗勇奇, 等. 10例婴幼儿卡梅综合征临床特征及治疗经验总结[J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(9): 775-778. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.09.014.

Citing this article as: Shu Y, Huang WY, Luo YQ, et al. Summary of clinical features and treatment protocols of 10 infants with Kamei syndrome [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(9): 775-778. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.09.014.