

遗传性出血性毛细血管扩张症 1 例并文献复习

宁宁,姚俊,刘磊峰,许梅,邱海涛,江枫

(广东医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 湛江 524000)

摘要: **目的** 探讨遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)的临床特点及诊疗方法,以便对其进行早期诊断,为临床工作提供帮助。**方法** 回顾性分析 1 例因“反复鼻出血 6 年”在广东医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科就诊患者的临床资料及家系患病情况。应用全外显子组测序技术对先证者进行疑似致病基因筛选,应用 Sanger 测序对先证者及其父亲进行家系验证。**结果** 先证者及其父亲均有反复鼻出血、鼻腔黏膜毛细血管扩张表现,先证者弟弟具有脑血管畸形病史。全外显子测序显示先证者携带 *ENG* 基因 c. 1361T > C (p. Leu454Pro) 杂合突变,Sanger 测序显示其父亲携带相同的变异。**结论** *ENG* 基因 c. 1361T > C (p. Leu454Pro) 杂合突变为 *ENG* 基因中新突变位点,目前为止,gnomAD 数据库、clinvar 数据库、ESP 数据库、千人数据库、EXAC 数据库均未见报道,扩展了 HHT 致病基因 *ENG* 的基因变异谱。

关键词:鼻出血;遗传性出血性毛细血管扩张症;*ENG* 基因;家族史
中图分类号:R765.23

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report and literature review

NING Ning, YAO Jun, LIU Leifeng, XU Mei, QIU Haitao, JIANG Feng

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical features, diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), it will provide help for the early diagnosis of HHT in clinical work. **Methods** It was retrospectively analyzed for the clinical data and family status of a patient admitted to the Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery of the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University due to “recurrent nasal bleeding for 6 years”. The whole exome sequencing (WES) was used to screen suspected pathogenic genes in probands, and Sanger sequencing was used to verify the pedigree of the probands and their family members. **Results** Both the proband and his father had recurrent epistaxis and mucous telangiectasia. The younger brother of the proband had a history of cerebrovascular malformation. WES revealed that the proband carried a heterozygous mutation of *ENG* gene C. 1361T > C (p. Leu454Pro), while Sanger sequencing showed that his father carried the same mutation. **Conclusion** The heterozygous mutation of *ENG* gene C. 1361T > C (p. Leu454Pro) is a novel mutation site in *ENG* gene, which has not been reported in gnomAD database, clinvar database, ESP database, Thousand Genomes Project database and EXAC database. The novel mutation site of *ENG* gene extended the gene variation spectrum of HHT pathogenic genes.

Keywords: Nasal bleeding; Hereditary hemorrhagic telangiectasia; *ENG* gene; Family history

遗传性出血性毛细血管扩张症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT), 也称 Rendu-Osler-Weber 综合征, 是一种常染色体显性遗传性血管发育异常疾病。现回顾分析我科收治 1 例因 *ENG* 基因 c. 1361T > C (p. Leu454Pro) 杂合突变的 HHT1 型患者, 总结其临床资料并复习相关文献, 以提高耳鼻咽喉科医生对该病的认识, 避免引起不可逆的局部或

全身损害, 同时, 此报道扩展了 HHT 致病基因 *ENG* 基因变异谱。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者, 女, 24 岁, 因反复鼻出血 6 年于 2022 年

第一作者简介: 宁宁, 女, 硕士研究生, 住院医师。
通信作者: 姚俊, Email: firefoxjun@126.com

3月27日入院,患者有反复鼻出血病史6年,常可自止,近1个月鼻出血较频繁,虽可自止,但量较前增多。既往无高血压、糖尿病、乙肝、结核等传染病病史,无手术外伤史。无食物药物过敏史,月经史未见异常,无生育史。专科查体:鼻腔、舌面及口唇可见散在岛屿状毛细血管扩张网,略高于舌面,直径1~4 mm,加压后可褪色,无压痛(图1)。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 血红蛋白96 g/L、红细胞平均压积30.50%、平均红细胞体积64.90fl、平均红细胞血红蛋白20.40 pg、平均血红蛋白浓度315 g/L、谷氨酸氨基转移酶5.0 U/L,凝血功能未见明显异常。心电图、胸片、腹部及心脏超声未见明显异常。我院鼻内镜检查提示双侧鼻腔见多个血管瘤(图2)。因其父亲也具有临床症状,与我院完善纤维鼻内镜提示鼻腔及舌面可见散在毛细血管扩张,压之褪色(图3a、b)。初步诊断:鼻出血;HHT;轻度贫血。

1.2.2 基因测序 为进一步明确诊断,经患者及家属同意后,抽取患者及其父亲外周静脉血3 mL进行全外显子组测序(图4)。全外显子组测序技术通过从其样品中提取DNA,靶向探针捕获约2万基因的外显子及其上下游约20 bp的区域,进行高通量测

序,利用生物信息学分析技术(安吉康尔,WEAVER-TM技术)比较先证者的序列覆盖深度和一个参照样本集合(基因组GRCh37)中测量出的基线深度分布,计算每个外显子拷贝数的统计学可能性。序列变异及解读基于单一的临床相关转录本。入院评估全身情况、排除手术绝对禁忌证后,气管插管全麻鼻内镜下行电凝止血术治疗,术毕给予鼻腔明胶海绵填塞、抗感染、补液、止血等对症治疗。

2 结果

患者住院期间无鼻出血及其他部位出血表现,术后3 d查体可见双侧鼻腔少许分泌物及明胶海绵,予肾上腺素及丁卡因脑棉片清理,未见活动性出血等,咽后壁干洁。基因检测示患者存在ENG基因c.1361T>C(p. Leu454Pro)杂合突变(图5)。综合病史、家族史、查体、辅助检查及基因检测,此患者出院诊断为HHT 1型、鼻出血、轻度贫血。随访至今,患者因个人因素未能来院,我们仅进行电话随访,术后6个月自述鼻出血次数较前减少,建议其完善鼻内镜检查,患者拒绝复查。术后1年自述鼻出血次数未见明显增多,术后至今,自述生活质量得到了改善。



图1 患者口唇(1a)及舌面(1b)可见多处鲜红或暗红色毛细血管扩张灶(箭头所指) 图2 患者鼻内镜下鼻腔可见毛细血管扩张灶(箭头所指) 图3 患者父亲舌面(3a)及口唇(3b)、鼻内镜下鼻中隔(3c)可见多处鲜红或暗红色毛细血管扩张灶(箭头所指)

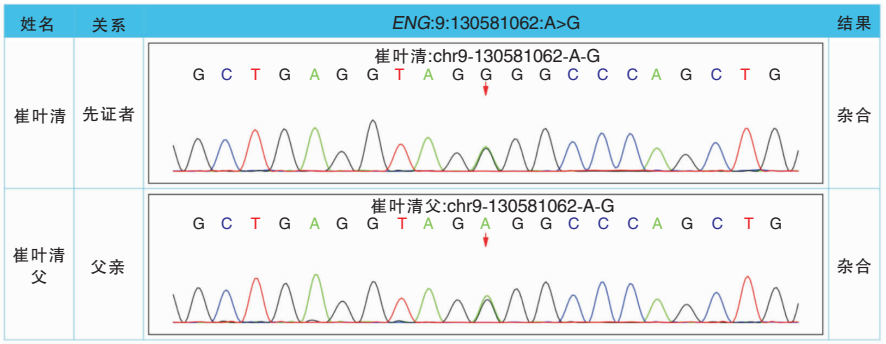


图4 先证者及其父亲的 Sanger 验证

基因	染色体位置	突变	合子类型		人频率	基因相关疾病 (遗传方式)	致病评级	变异来源
			先证者	父亲				
ENG	chr9: 13058 1062	NM_0011147 53.2:c.1361T >C(p.Leu454P or),Exon11115	杂合	杂合	NA	遗传性出血性毛细血管扩张症1型	意义 不明 确	父亲

图5 先证者基因报告显示存在 ENG 基因 c. 1361T>C(p. Leu454Pro) 杂合突变

3 讨论

1864 年 Sutton 首此发现并报道 HHT。1909 年 Hanes 以彩色图示并命名了该病^[1]。是一种常染色体显性血管发育异常性疾病,全球的发病率为 1/5 000 ~ 1/8 000,因宗族与地理差异发病率存在不同。其具有明确的家族史,临床中常表现为鼻黏膜、皮肤、口腔及胃肠道毛细血管扩张、肺脑及肝脏动静脉畸形^[2],以反复的鼻出血最常见,约 50% 的 HHT 确诊患者鼻出血症状出现在 10 岁前,到 20 岁时该比例可增加至 80% ~ 90%^[3]。

HHT 致病基因与参与转化生长因子 β 通路的基因突变有关^[4],目前可以分为 6 种亚型,HHT1 型(ENG 基因)、HHT2 型(ACVRL1 基因)、HHT3 型及 HHT4 型(为 5 号、7 号染色体有关,具体基因尚未确定)、HHT5 型(GDF2、BMP9 基因)和幼年性息肉病和 HHT 综合征(SMAD4 基因),前两者为其常见致病突变基因^[5]。最近有研究报道 RASAI 基因突变可导致 HHT,部分学者提出将其纳入无 ENG、ACVRL1 或 SMAD4 基因突变的 HHT 患者的分子筛查,尽早明确诊断^[6]。

该病的诊断基于 2000 年国际公布的库拉索标准(Curacaocriteria)^[7]:①反复发作的自发性鼻出血;②口唇、手指、面部、结膜、躯干等部位皮肤黏膜毛细血管扩张;③内脏(肝脾肺及脑组织)受累;④有家族遗传史。符合以上 3 条者,可以诊断为 HHT。符合 2 条者,高度怀疑为 HHT。目前《遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗国际指南(第 2 版)》指出^[8]:建议已确诊的 HHT 家族中无论有无临床症状均行基因检测,明确诊断。

HHT 尚无根治方法,可根据鼻出血量而选择预防及针对性治疗。轻度且急性鼻出血时,常给予鼻腔填塞止血疗法,如填塞可吸收性明胶海绵,避免因使用不可吸收式材料取出时造成二次出血。轻中度鼻出血患者,目前大多采用药物治疗,现阶段研究热

门药物大致为以下几类:①抗血管生成药物:HHT 可引起血管内皮生长因子过度产生,生成异常血管,进而导致动静脉畸形和毛细血管扩张,第 2 版 HHT 国际指南提出应用抗血管生成药物治疗鼻出血,目前贝伐珠单抗^[9-11]及酚磺乙胺^[9]使用较为广泛。无论是静脉注射还是黏膜下或壁内注射均可降低鼻出血严重程度评分,不良反应大致为高血压、疲劳、蛋白尿、血栓形成(目前证据不足)。②免疫调节性药物:沙度利胺作为其代表药物治疗 HHT 相关性鼻出血时争议较大,虽可减少鼻出血次数,但会出现嗜睡、恶心及便秘等不良反应^[12],欧洲罕见多系统血管疾病参考网络的一项研究结果提示 55% 的患者使用此药物后可出现不良反应^[10]。③抗纤溶药物:如口服氨甲环酸。④激素类:可以改善血管完整性,增强鼻鳞状上皮功能,2014 年巴多昔芬被欧洲药品管理局认定为治疗 HHT 的孤儿药,使用过程中需注意有无血栓形成^[13]。⑤β 受体阻滞剂:2020 年一项随机对照试验显示普萘洛尔凝胶组较安慰剂组治疗 HHT 鼻出血差异具有显著统计学意义^[14],但其安全性等方面仍需大量研究。⑥其他药物:国内有少量报道中医疗法可明显改善 HHT 患者鼻出血的症状,但相关文献较少^[15-16]。对于中重度或无法控制的鼻出血时,可行鼻内镜下激光治疗、射频消融、电凝及硬化、鼻腔或鼻中隔成形术等治疗;如临床中出现其他系统出血患者,在生命支持治疗等前提下,进行多学科综合会诊,制定全面诊疗方案。

回顾分析本病例的诊断、治疗以及随访,其对临床工作的启示如下:①此患者病程时间较长,临床仅表现为反复鼻出血,期间多次就诊于耳鼻咽喉科,因缺乏其他典型临床表现,均未能明确诊断,此次就诊追问其家族史,其父亲小时候反复鼻出血,查体及我院纤维鼻内镜提示鼻腔及舌面可见散在毛细血管扩张,压之褪色,患者弟弟存在脑血管畸形病史,对患者及其父亲进行基因检测(余家属均未能配合基因检测),结果提示其与其父亲 ENG 基因均存在杂合变异,此序列变化导致 ENG 基因第 1 361 位核苷酸

T 被替换为 C(c. 1361T > C),第 454 号氨基酸由亮氨酸变成脯氨酸(p. Leu454Pro),为错义突变。因此需耳鼻咽喉科医生对该疾病具有高度敏感性,详细询问病史及家族史(例如两代及三代家系中是否有相关疾病史),高度怀疑时应尽早完善基因检测,明确诊断,避免延误治疗。②目前治疗上暂为对症治疗,需交代患者日常生活中保持鼻腔湿润,减少再次鼻出血次数及带来的生活不便,定期进行鼻内镜检查,必要时行鼻窦 CT 检查,动态观察病情变化。如临床中遇见此类患者时,可根据鼻出血量、情况是否紧急及有无其他系统受累而初步拟定止血方案。③积极评估有无其他器官受累,降低风险系数^[17]。④此患者存在轻度贫血,应完善血常规、血清铁、总铁结合力和转铁蛋白饱和度、维生素 B12、叶酸等检测,如明确为缺铁性贫血后,需口服或静脉补铁对症治疗,动态随访。⑤考虑此例患者为未婚未育女性患者,我们为其提供遗传咨询及产前诊断,建议产前基因检测^[8],但此检测具有相应的风险及禁忌证^[18]。

本病例报道为 *ENG* 基因中新突变位点(gnomAD 数据库、clinvar 数据库均未见报道),扩展了 HHT 致病基因 *ENG* 的基因变异谱。HHT 患者临床症状多不典型,容易漏诊,基因检测可大大提高该病的诊断率,针对这类患者,需充分结合患者既往史、个人史及家族史,以基因诊断结果明确分型,同时需注意其他系统有无临床症状,治疗上目前以对症治疗为主,应根据其不同临床特点个体化治疗,治疗后需加强定期随访。针对未婚未育女性,需积极进行遗传咨询及随访治疗,降低严重并发症的发生率。

参考文献:

[1] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome)[J]. Am J Med Genet,2000,91(1):66-67.

[2] Floria M, Năfureanu ED, Iov DE, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Arterio-Venous Malformations-From Diagnosis to Therapeutic Challenges[J]. J Clin Med, 2022, 11(9): 26-34.

[3] McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era[J]. Front Genet, 2015,6:1.

[4] Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. Orphanet J Rare Dis,2020,15(1):1281-1284.

[5] 赵亚丽,王向东,张媛,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症病例表型和基因型分析[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 46(2): 68-72.

[6] 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.

[7] Pagella F, Colombo A, Matti E, et al . Correlation of severity of epistaxis with nasal telangiectasias in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) patients[J]. Am J Rhinol Allergy, 2009,23(1):52-58.

[8] 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.

[9] Albinana V, Giménez-Gallego G, García-Mato A, et al. Topically applied etamsylate: A new orphan drug for hht-derived epistaxis (antiangiogenesis through fgf pathway inhibition)[J]. TH Open, 2019,3(3):e230-e243.

[10] Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. Orphanet J Rare Dis,2019,14(1):28.

[11] Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia; The InHIBIT-bleed study[J]. Haematologica, 2021, 106(8):2161-2169

[12] Fang J, Chen X, Zhu B, et al. Thalidomide for epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia; A preliminary study[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 157(2):217-221.

[13] Zarrabeitia R, Ojeda-Fernandez L, Recio L, et al. Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. Thromb Haemost,2016,115(6):1167-1177.

[14] Mei-Zahav M, Gendler Y, Bruckheimer E, et al. Topical propranolol improves epistaxis control in hereditary hemorrhagic telangiectasia (hht): A randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. J Clin Med,2020,9(10):3130.

[15] 孙凤,高明洁,雍彦礼. 补肾健脾法治疗遗传性出血性毛细血管扩张症体会[J/OL]. 世界最新医学信息文摘:电子版, 2014,8(8):136-141.

[16] 范愈燕,王向东,锡林,等. 玉女煎加味治疗遗传性出血性毛细血管扩张症的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2015, 22(3): 128-131.

[17] Tortora A, Riccioni ME, Gaetani E, et al. A Rendu-Osler-Weber Disease; A gastroenterologist's perspective[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14: 130.

[18] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al . International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. J Med Genet, 2011,48(2):73-87.

(收稿日期:2023-11-20)

本文引用格式:宁宁,姚俊,刘磊峰,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症 1 例并文献复习[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024,30(5):103-106. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202423404

Cite this article as:NING Ning, YAO Jun, LIU Leifeng, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report and literature review[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2024,30(5):103-106. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202423404