

遗传性出血性毛细血管扩张症 30 例临床特征研究

王士洪^{1, 2}, 李菁^{1*}扫描二维码
查看原文

1.100730 北京市, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心

疑难重症及罕见病国家重点实验室 风湿免疫病学教育部重点实验室

2.277500 山东省枣庄市, 滕州市中心人民医院风湿免疫科

*通信作者: 李菁, 主任医师; E-mail: lijing6515@pumch.cn

【摘要】 **背景** 遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 是累及血管的罕见遗传病, 其表现具有临床异质性, 关于其临床特征的相关报道较少。**目的** 通过总结 30 例确诊 HHT 患者的临床表现、治疗及转归, 分析该病的临床特点, 提高临床医生对疾病的认识。**方法** 回顾性分析北京协和医院 2012 年 12 月—2023 年 9 月收治的 30 例 HHT 病例, 分析 HHT 的临床特点、治疗和转归。**结果** 30 例 HHT 患者中, 男 8 例, 女 22 例; 中位起病年龄 20.0 (10.5, 34.0) 岁; 中位病程 19.5 (7.8, 26.0) 年。30 例患者均有鼻衄 (100.0%), 27 例 (90.0%) 有特定部位的皮肤黏膜毛细血管扩张, 28 例 (93.3%) 有内脏血管受累, 包括肝血管畸形 24 例 (80.0%), 肺血管畸形 15 例 (50.0%), 消化道血管受累 5 例 (16.7%), 脑血管畸形 3 例 (10.0%)。30 例患者中, 17 例 (56.7%) 合并肺动脉高压, 15 例 (50.0%) 出现缺铁性贫血。15 例进行了基因检测: 单纯 ACVRL1 突变 12 例, ENG 突变 2 例, 其中 1 例同时存在 ACVRL1 突变和 ENG 突变。除常规对症治疗外, 部分患者进行了针对毛细血管扩张的药物或血管内介入治疗, 大部分患者病情得到改善。**结论** HHT 可累及全身多脏器, 包括皮肤黏膜及内脏血管, 内脏血管受累中最常累及肝脏血管, 脑血管受累相对较少, 较易出现肺动脉高压、缺铁性贫血并发症。对怀疑该病的患者, 需要仔细询问病史、查体, 进行内脏血管筛查及基因检测, 以早期诊断及治疗。

【关键词】 遗传性出血性毛细血管扩张症; 临床特征; 血管畸形; 并发症; 治疗**【中图分类号】** R 543.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0076

Clinical Manifestations of 30 Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

WANG Shihong^{1, 2}, LI Jing^{1*}

1. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital/Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College/National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (NCRD-DID) /Ministry of Science & Technology/State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital/Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, Tengzhou Central People's Hospital, Zaozhuang 277500, China

*Corresponding author: LI Jing, Chief physician; E-mail: lijing6515@pumch.cn

【Abstract】 **Background** Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare genetic disorder that primarily affects the vasculature and exhibits a broad spectrum of clinical manifestations. There is a paucity of detailed literature on its clinical characteristics. **Objective** This study aims to deepen the understanding of HHT's clinical aspects by documenting the presentations, management, and outcomes of 30 patients diagnosed with the condition, thereby improving recognition and treatment approaches among healthcare professionals. **Methods** A retrospective review was conducted on 30 HHT cases treated at Peking Union Medical College Hospital from December 2012 to September 2023, focusing on analyzing their clinical features, therapeutic interventions, and follow-up outcomes. **Results** The study included 8 males and 22 females, with a mean onset age of 20.0 years (range 10.5–34.0 years) and an average disease duration of 19.5 years (range 7.8–26.0 years). Epistaxis

基金项目: 中央高水平医院临床研究基金 (2022-PUMCH-A-006, 2022-PUMCH-C-068)

引用本文: 王士洪, 李菁. 遗传性出血性毛细血管扩张症 30 例临床特征研究 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (36): 4609–4614. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0076. [www.chinagp.net]

WANG S H, LI J. Clinical manifestations of 30 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (36): 4609–4614.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

was universally present (100.0%), skin and mucosal telangiectasia were noted in 27 patients (90.0%), and 28 (93.3%) exhibited involvement of internal organs, including liver in 24 (80.0%), lungs in 15 (50.0%), gastrointestinal tract in 5 (16.7%), and brain in 3 (10.0%). Additionally, pulmonary hypertension was observed in 17 (56.7%) and iron deficiency anemia in 15 (50.0%). Genetic analysis in 15 patients identified ACVRL1 mutations in 12, ENG mutations in 2, and one patient with both. Beyond routine symptomatic care, some patients underwent targeted medical or interventional treatments, with the majority showing clinical improvement. **Conclusion** HHT is a systemic disorder affecting multiple organs, with frequent liver and occasional brain involvement. It commonly leads to serious complications such as pulmonary hypertension and iron deficiency anemia. Detailed patient history, thorough examinations, targeted screening of visceral vessels, and genetic testing are essential for early diagnosis and effective management in suspected cases.

【Key words】 Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Clinical manifestations; Vascular malformations; Complication; Treatment

遗传性出血性毛细血管扩张症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) 又称 Rendu-Osler-Weber 综合征, 是一种罕见的常染色体显性遗传性血管病, 其患病率约为 1/5 000^[1]。HHT 有多种致病基因, 可导致血管壁发育和结构异常, 全身各级血管均可受累, 表现为毛细血管扩张、动静脉畸形及动脉瘤。目前, 国内关于 HHT 的临床文献报道较少, 且其临床表现各异, 容易导致漏诊误诊, 本文回顾性分析北京协和医院 2012 年 12 月—2023 年 9 月收治的 30 例 HHT 病例, 分析 HHT 的临床特点、治疗和转归, 以协助临床医生早期识别 HHT, 提高早期诊断率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 12 月—2023 年 9 月北京协和医院确诊并住院的 HHT 患者 30 例。HHT 诊断依据国际共识诊断标准 (Curaçao 诊断标准)^[2]: (1) 反复自发性鼻衄; (2) 特征部位的毛细血管扩张; (3) 内脏受累; (4) 阳性家族史。符合 ≥ 3 条者可临床确诊, 2 条为疑似, 0~1 条基本可排除。

1.2 资料收集

通过北京协和医院电子病案系统收集患者的相关资料, 包括一般情况 (性别、年龄、病程)、临床表现 (鼻衄、皮肤黏膜毛细血管扩张、内脏血管受累、缺铁性贫血、肺动脉高压、家族史、基因检测)、治疗和转归。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析, 不符合正态分布的计量资料采用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料采用相对数表示。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 30 例 HHT 确诊患者, 其中男 8 例 (26.7%), 女 22 例 (73.3%); 起病年龄 3~53 岁, 中位起病年龄

20.0 (10.5, 34.0) 岁; 病程 1~50 年, 中位病程 19.5 (7.8, 26.0) 年。

2.2 临床表现

30 例患者均有鼻衄 (100.0%), 27 例 (90.0%) 有特定部位的皮肤黏膜毛细血管扩张, 28 例 (93.3%) 有内脏血管受累, 包括肝血管畸形 24 例 (80.0%), 肺血管畸形 15 例 (50.0%), 消化道血管受累 5 例 (16.7%), 脑血管畸形 3 例 (10.0%); 其中 11 例 (36.7%) 患者同时有肝、肺血管受累; 消化道血管受累主要累及胃 (3 例)、十二指肠 (1 例) 及小肠 (3 例)。30 例患者中, 17 例 (56.7%) 合并肺动脉高压, 15 例 (50.0%) 出现缺铁性贫血。15 例患者进行了基因检测, 其中单纯 ACVRL1 突变 12 例, ENG 突变 2 例; 其中病例 29 同时存在 ACVRL1 突变和 ENG 突变, 患者具体资料及临床表现见表 1。

2.3 治疗

大部分患者针对鼻衄、贫血、肺动脉高压等给予相应治疗, 部分患者进行了针对毛细血管扩张的药物或血管内介入治疗。病例 1 患者反复鼻衄、活动后憋气, 有肝动静脉瘘、高动力型肺动脉高压, 肝动静脉瘘范围广泛, 考虑行单次栓塞效果不明显, 可能需要进行多次介入治疗, 故首次住院未行肝动静脉栓塞, 予贝伐珠单抗 200 mg 静脉输注, 1 次/2 周, 共 4 次, 治疗后复查右心导管提示肺动脉压力降至接近正常, 鼻衄频率较前减少; 随访 2 年后患者鼻衄及胸闷、活动后气促症状加重, 拟再次评估行贝伐珠单抗治疗。病例 6 患者反复鼻衄, 曾行局部鼻腔电凝术, 效果不佳; 予贝伐珠单抗治疗后, 短期鼻衄频率减少, 遂加用沙利度胺, 后因疗效不明显, 改为西罗莫司治疗, 患者鼻衄症状改善。病例 9、病例 13 患者反复鼻衄, 经贝伐珠单抗治疗后鼻衄频率及出血程度明显改善。病例 4 患者反复鼻衄、肺动静脉瘘、肺动脉高压, 曾行肺动静脉瘘栓塞术, 但术后肺动脉高压无改善。病例 15 患者肺动静脉畸形, 经肺动静脉瘘栓塞术治疗后, 活动后气促等症状好转, 但乏力、

表1 患者一般资料及临床表现
Table 1 General information and clinical manifestations of patients

病例	性别	起病年龄 (岁)	病程 (年)	鼻衄	皮肤黏膜毛细血管扩张	内脏血管畸形	缺铁性贫血	肺动脉高压	家族史	基因突变
1	女	44	10	+	+	肝 AVMs	-	+	+	ACVRL1
2	男	3	20	+	+	-	-	+	+	ENG
3	女	49	3	+	-	肝 AVMs	+	+	+	ACVRL1
4	女	23	30	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs	+	+	+	不详
5	女	11	30	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs	-	+	-	ACVRL1
6	男	16	30	+	+	肝 AVMs	+	-	+	ACVRL1
7	女	17	20	+	+	肝 AVMs、腹腔干重度狭窄	+	-	+	ACVRL1
8	女	8	21	+	+	肺 AVMs、肝血管瘤	-	-	+	不详
9	男	9	50	+	+	肝 AVMs	-	-	+	不详
10	男	4	8	+	+	肺 AVMs	-	-	-	ENG
11	女	11	2	+	+	肺 AVMs	-	+	+	ACVRL1
12	男	52	10	+	+	肝 AVMs	+	+	+	ACVRL1
13	女	50	14	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs	-	+	+	ACVRL1
14	女	7	24	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs	-	+	+	ACVRL1
15	女	37	26	+	+	肺 AVMs、肝血管瘤、胃、十二指肠、小肠毛细血管扩张	+	-	+	不详
16	女	22	40	+	+	肺 AVMs、小肠毛细血管扩张	+	-	+	不详
17	女	41	1	+	+	肝 AVMs	-	-	+	不详
18	女	20	26	+	+	肝 AVMs	-	-	+	不详
19	女	26	15	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs	+	+	+	不详
20	女	53	7	+	+	肝门静脉-肝静脉瘘、胃毛细血管扩张	+	-	+	不详
21	女	3	10	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs、脑动脉瘤	+	+	+	ACVRL1
22	男	11	7	+	+	-	-	+	+	ACVRL1
23	女	29	4	+	-	肝 AVMs	+	+	+	ACVRL1
24	女	33	19	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs	-	-	+	不详
25	男	23	10	+	+	肺 AVMs	+	+	+	不详
26	女	4	2	+	-	脑 AVMs、肝 AVMs	+	+	+	不详
27	女	14	29	+	+	肝 AVMs、锁骨下动脉-上腔静脉瘘	-	+	+	不详
28	女	27	20	+	+	肺 AVMs、肝 AVMs	-	+	-	不详
29	女	20	20	+	+	肝 AVMs、胃右动脉-门静脉-肝静脉瘘	+	-	+	ACVRL1、ENG
30	男	20	20	+	+	脑、肝、肺、小肠多发血管畸形	+	-	-	不详

注：+表示存在，-表示不存在；AVMs=动静脉畸形。

活动后胸闷气促症状间断复发。24例肝血管受累患者中有10例行肝动脉栓塞术，其中1例手术失败，其余9例术后活动后气促、腹胀、乏力等症状改善。

2.4 典型病例介绍

病例12，患者中老年男性，有“耳鸣、听力下降”病史，因“反复鼻衄10余年，加重6个月”门诊疑诊“系统性血管炎”于2023年6月收住风湿免疫科。查血常规：白细胞计数 $2.9 \times 10^9/L$ ，血红蛋白62g/L，血小板计数 $54 \times 10^9/L$ ；尿常规：尿蛋白(-)；抗核抗体谱：抗核抗体(ANA)(+)1:160，抗dsDNA(-)，抗核抗原(ENA)(-)；抗中性粒细胞胞浆抗体核周型(p-ANCA)(+)1:10，髓过氧化物酶特异性抗中性粒细胞胞浆抗体(MPO-ANCA)(-)，抗蛋白酶3

抗体(PR3-ANCA)(-)；鼻窦CT提示鼻窦炎、鼻咽左侧壁软组织增厚；胸部CT提示双肺肺大泡、肺血管增多、多发卵圆形结节。入院后仔细询问病史，患者父亲、弟弟、妹妹、女儿、侄子均有反复鼻衄表现，查体发现双手及双足掌面、口唇黏膜、舌面可见毛细血管扩张(图1)。诊断和鉴别诊断考虑：(1)患者有反复鼻衄、肺部多发结节等表现，伴有耳鸣、听力下降，需警惕系统性血管炎，但患者无肾脏、皮肤、神经系统血管炎表现，仅有p-ANCA阳性，肺部表现不符合典型抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关血管炎，考虑ANCA相关血管炎诊断依据不足。(2)患者ANA阳性，无关节炎、肌炎、雷诺现象、肢端硬化等表现，结缔组织病诊断依据不足。(3)患者血常规异常，完善骨髓相关检查后

考虑贫血原因为缺铁性贫血，与长期慢性失血有关，给予补铁治疗；血小板计数低可能与反复出血消耗有关。进一步完善检查：CT肺血管造影见“双肺多发实性结节，双肺下叶部分结节与血管关系密切”；心脏超声提示“轻度肺高血压，估测肺动脉压力 39 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)”；肝脏超声造影见“肝多发动脉畸形，超声造影表现考虑合并动-门脉瘘形成，动脉期局部缺血”，符合肝脏遗传性出血性毛细血管扩张症超声表现。根据患者反复鼻衄、皮肤毛细血管扩张、内脏动静脉畸形及可疑家族史，诊断考虑遗传性出血性毛细血管扩张症，进一步完善基因检测见“ACVRL1 chr12:52310003 杂合突变”，诊断 HHT 明确，给予复方薄荷油滴鼻，保持鼻腔湿润，患者鼻衄好转，继续补铁对症治疗。



注：A 为手指腹，B 为足掌面，C 为口唇，D 为舌面；红色箭头指向病变区域。

图 1 毛细血管扩张的临床表现

Figure 1 Clinical manifestations of telangiectasias

3 讨论

HHT 最初由 SUTTON 于 1864 年描述，后由 RENDU、OSLER、WEBER 分别进行独立的详细描述^[3]。HHT 常见的基因突变主要有 3 种：ENG、ACVRL1、SMAD4^[4]，这些基因突变可导致血管重塑紊乱及血管壁完整性的破坏，主要表现为毛细血管扩张及动静脉畸形，并继发出血、贫血、心力衰竭、肺动脉高压等并发症。该病临床表现多样，患者因起病症状不同可能首诊于耳鼻喉科、心内科、消化科、血液科、肝胆外科、风湿免疫科等各个科室。一项对 233 例 HHT 患者进行的问卷调查研究显示^[5]，患者从发病到明确诊断 HHT 存在很长的时间滞后，平均经过近 30 年时间，在此期间，有 22 例患者出现了严重并发症（如脑脓肿、脑卒中、癫痫、肺出血、消化道出血、高输出量心力衰竭等）。

因此提高医生对 HHT 的认识至关重要。

复发性鼻衄是 HHT 常见的临床表现之一，研究提示 50% 患者在儿童时期即出现鼻衄，这种情况随着年龄增长而增加，最终 95% 的 HHT 患者会出现复发性鼻衄^[6]。本文 30 例患者均有反复鼻衄症状，起病时鼻衄症状可能比较轻微，容易被忽视，出血的临床症状在成年后可能会变得比较明显，并继发缺铁性贫血。而鼻衄可由鼻部疾病引起，也可由全身性疾病引起。有些反复鼻衄的患者可能会首先就诊于耳鼻喉科，容易被漏诊。

高达 90% 的 HHT 患者可出现皮肤和黏膜毛细血管扩张^[7]，年轻时即可出现，可随年龄增长而进展。常累及面部、口腔黏膜、舌、牙龈、唇、结膜、躯干、手臂和手指。本研究中患者的毛细血管扩张主要见于舌、唇、口腔黏膜、躯干及四肢远端。对怀疑 HHT 的患者进行仔细地查体很重要。CREST 综合征、皮炎、肝硬化等也可引起多发的毛细血管扩张，但其一般不会引起内脏血管的畸形，无相关家族史。

内脏动静脉畸形常见于肺、肝脏、神经系统（颅脑、脊髓）、消化道，有些患者可能无症状，直到出现肺动脉高压、高输出量心力衰竭、脑出血、消化道出血等并发症才就诊。文献报道至少 50% HHT 患者会发生肺动静脉畸形，超过 70% HHT 患者发生肝动静脉畸形，有 10% HHT 患者可能出现中枢神经系统受累^[7]。本研究中有 24 例肝血管受累，15 例肺血管受累，3 例脑血管受累患者。尽管肝脏受累的发生率很高，但有报道不超过 8% 的肝血管异常患者会出现有症状的肝病，主要表现为高输出量心力衰竭、门静脉高压或胆道疾病^[8]。除了内脏动静脉畸形外，国外少数病例报告 HHT 患者会出现胸主动脉扩张或动脉瘤^[9-10]，而且 SMAD4 基因突变有增加 HHT 胸主动脉扩张的风险^[11]。我国也有 HHT 合并主动脉窦瘤的报告^[12]。HHT 的血管病变可表现为多种形式，因此需与引起血管病变的其他疾病鉴别。有些 HHT 患者容易被误诊为系统性血管炎：系统性血管炎可引起不同大小血管的病变，例如大动脉炎可引起血管壁增厚、僵硬，引起管腔狭窄、闭塞或扩张，但常合并发热、乏力等全身症状，可出现红细胞沉降率、C 反应蛋白等炎症指标异常升高，需与 HHT 相鉴别。

肺动脉高压逐渐被认作为 HHT 的重要并发症，SOPEÑA 等^[13]发现 29 例 HHT 住院患者的肺动脉高压患病率为 31%；也有研究报道 44 例 HHT 患者中有 9 例（20.5%）经心脏超声发现肺动脉压升高，其中 7 例发现了 ACVRL1 基因突变^[14]。这些肺动脉高压患者可能没有明显的临床表现，建议 HHT 患者完善心脏超声时常规进行肺动脉压的估测，以便早期发现肺动脉高压。本研究中肺动脉高压患者比例较高，可能与入组患者均为住院患者有关（选择偏倚）。HHT 相关性肺动脉高

压的病因可能主要为两方面：肝脏动静脉瘘造成左向右分流、导致肺血流量增加，以及 HHT 直接导致的肺血管重塑^[15]。本研究中 17 例肺动脉高压患者，有 13 例（76.5%）合并肝动静脉畸形，其中 8 例患者经右心导管检测后考虑其肺动脉高压的病因可能与肝动静脉畸形有关。HHT 单纯的肺动脉高压表型很难与一般人群的肺动脉高压区分。系统性硬化症、干燥综合征、系统性红斑狼疮等结缔组织病，左心疾病、阻塞性肺疾病、药物和毒物等均可引起肺动脉高压，可根据病史、临床表现、自身抗体、心脏超声等检查相鉴别。

HHT 是由编码参与转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) / 人骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路蛋白的基因发生突变所致，包括 ENG、ACVRL1 和 SMAD4。这些突变基因影响 TGF- β /BMP 信号通路的正常传导，抑制正常的内皮细胞增殖及平滑肌细胞分化，影响血管重塑，破坏血管的完整性，并导致血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平升高^[7, 16]。有研究发现，如果严格按照 Curaçao 标准进行诊断，96.1% HHT 患者与 ACVRL1、ENG 这两个基因突变有关^[17]。在不同地区，HHT 患者 ACVRL1 和 ENG 基因突变所占比例有所差异。美国和西欧确诊的 HHT 患者中 ACVRL1 基因突变占 37%，ENG 基因突变占 61%^[18]；而我国 HHT 患者以 ACVRL1 基因突变为主，ACVRL1 基因突变患者与 ENG 突变患者比例约为 2.4 : 1^[19]。HHT 根据突变基因可分为不同类型：ENG 基因突变者为 HHT1，肺及脑动静脉畸形多见于此型；ACVRL1 基因突变者为 HHT2，肝动静脉畸形、鼻衄及肺动脉高压多见于此型^[20]。不同的基因突变表型 HHT 患者常累及的器官不同，因此推荐对临床确诊 HHT 的患者行诊断性基因检测，以确定致病基因，有利于对其亲属进行 HHT 相关评估，以利诊断。HHT 患者的临床表现可能随年龄增长逐渐显现，对于不符合临床诊断标准、怀疑 HHT 的患者，进行基因检测非常必要。

HHT 目前无根治的方法，主要为对症治疗及多学科联合治疗。对于鼻衄患者要注意局部保湿，如仍出血可考虑口服氨甲环酸治疗；如仍无效可考虑给予局部消融手术治疗，如激光治疗等^[21]；如合并缺铁性贫血，注意补铁治疗，贫血较重者可输注红细胞。合并肺动脉高压、心力衰竭者，可予药物对症治疗；对于肝动静脉畸形引起的肺动脉高压，可考虑处理肝脏血管畸形，由于 HHT 为先天性疾病，行动静脉畸形手术治疗后仍可能出现畸形血管再生，需要反复处理畸形血管。HHT 可导致 VEGF 升高，因此抗血管生成药物对 HHT 有一定疗效：有研究显示贝伐珠单抗可改善肝动静脉畸形引起的高输出量心力衰竭，推迟原位肝移植的时间^[22]；

也有研究发现，86% 全身使用贝伐珠单抗治疗的 HHT 患者，胃肠道出血和 / 或鼻衄以及贫血得到显著改善，不良事件发生率^[23]。本研究中，使用贝伐珠单抗治疗，对鼻衄、肺动脉高压也有明显的改善，但在有些患者中作用持续时间较短，因此可能需要重复使用、维持疗效。有多项研究显示沙利度胺可抑制 VEGF 表达，诱导血管成熟，可改善 HHT 的鼻衄症状，提高血红蛋白水平^[24-25]，但需要注意不良反应，如头晕、嗜睡、周围神经病变等^[26]。也有研究发现他克莫司或西罗莫司可能通过重新激活改变的 BMP9/10 信号通路改善 HHT 患者的鼻衄、皮肤毛细血管扩张及贫血^[27]。

综上所述，HHT 可累及全身多脏器，症状随年龄增长及病情发展而不同。当患者以某单一症状就诊时，专科医师可能会仅针对该症状进行治疗，而忽略其他系统症状。当怀疑 HHT 时需要仔细地询问病史和查体，包括采集家族遗传病史，进行常规的内脏血管病变筛查，必要时完善基因检测以明确诊断，尽早对疾病进行评估和治疗，以减少并发症的发生。

作者贡献：王士洪负责病例收集和整理、撰写论文；李菁设计研究方案，负责文章的质量控制和审核。

本文无利益冲突。

王士洪 : <https://orcid.org/0009-0008-3608-8303>

李菁 : <https://orcid.org/0000-0003-2504-1629>

参考文献

- [1] PARROT A, BARRAL M, AMIOT X, et al. La maladie de Rendu-Osler (téléangiectasie hémorragique héréditaire) [hereditary hemorrhagic telangiectasia] [J]. Rev Mal Respir, 2023, 40(5): 391-405. DOI: 10.1016/j.rmr.2023.02.007.
- [2] SHOVLIN C L, GUTTMACHER A E, BUSCARINI E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) [J]. Am J Med Genet, 2000, 91(1): 66-67. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66:aid-ajmg12>3.0.co;2-p.
- [3] MOLINOS-CASTRO S, PESQUEIRA-FONTÁN P M, DÍAZ-PEROMINGO J A. Pharmacological treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. Rev Med Chil, 2009, 137(5): 695-700.
- [4] LAM S, GUTHRIE K S, LATIF M A, et al. Genetic counseling and testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Clin Genet, 2022, 101(3): 275-284. DOI: 10.1111/cge.14050.
- [5] PIERUCCI P, LENATO G M, SUPPRESSA P, et al. A long diagnostic delay in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study [J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 33. DOI: 10.1186/1750-1172-7-33.
- [6] 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. DOI: 10.3389/fgene.2015.00001.
- [7] KRITHARIS A, AL-SAMKARI H, KUTER D J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (9): 1433-1443. DOI: 10.3324/haematol.2018.193003.
- [8] SABBÀ C, POMPILI M. Review article: the hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28 (5): 523-533. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03775.x.
- [9] TEEKAKIRIKUL P, MILEWICZ D M, MILLER D T, et al. Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A (1): 185-191. DOI: 10.1002/ajmg.a.35659.
- [10] HEALD B, RIGELSKY C, MORAN R, et al. Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile polyposis syndrome—hereditary hemorrhagic telangiectasia due to SMAD4 [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A (8): 1758-1762. DOI: 10.1002/ajmg.a.37093.
- [11] VORSELAARS V M M, DIEDERIK A, PRABHUDESAI V, et al. SMAD4 gene mutation increases the risk of aortic dilation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 245: 114-118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.059.
- [12] 闫娜, 刘燕, 李华军, 等. ACVRL1 基因突变致合并主动脉窦瘤的遗传性出血性毛细血管扩张症 1 家系调查 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55 (8): 716-720. DOI: 10.35541/cjd.20210566.
- [13] SOPEÑA B, PÉREZ-RODRÍGUEZ M T, PORTELA D, et al. High prevalence of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24 (3): e30-34. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.11.012.
- [14] OLIVIERI C, LANZARINI L, PAGELLA F, et al. Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Genet Med*, 2006, 8 (3): 183-190. DOI: 10.1097/01.gim.0000204463.77319.1c.
- [15] MATHAVAN A, MATHAVAN A, REDDY R, et al. Pulmonary hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical review [J]. *Pulm Circ*, 2023, 13 (4): e12301. DOI: 10.1002/pul2.12301.
- [16] ALAGAPPAN A, SAHOO B, PRAKASH J H, et al. Hepatic vascular variants in hereditary haemorrhagic telangiectasia: imaging findings [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2023, 23 (4): 551-555. DOI: 10.18295/squmj.1.2023.011.
- [17] MCDONALD J, BAYRAK-TOYDEMIR P, DEMILLE D, et al. Curaçao diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia is highly predictive of a pathogenic variant in ENG or ACVRL1 (HHT1 and HHT2) [J]. *Genet Med*, 2020, 22 (7): 1201-1205. DOI: 10.1038/s41436-020-0775-8.
- [18] 赵亚丽, 王向东, 张罗. 遗传性出血性毛细血管扩张症的基因检测和遗传咨询 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46 (2): 73-79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2022.02.003.
- [19] ZHAO Y L, ZHANG Y, WANG X D, et al. Variant analysis in Chinese families with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7 (9): e893. DOI: 10.1002/mgg3.893.
- [20] FLORIA M, NĂFUREANU E D, IOV D E, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and arterio-venous malformations—from diagnosis to therapeutic challenges [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (9): 2634. DOI: 10.3390/jcm11092634.
- [21] FAUGHNAN M E, MAGER J J, HETTS S W, et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174 (7): 1035-1036. DOI: 10.7326/L21-0067.
- [22] OLSEN L B, KJELDSEN A D, POULSEN M K, 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. DOI: 10.1186/s13023-020-01583-6.
- [23] AL-SAMKARI H, ALBITAR H A, OLITSKY S E, et al. An international survey to evaluate systemic bevacizumab for chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. *Haemophilia*, 2020, 26 (6): 1038-1045. DOI: 10.1111/hae.14034.
- [24] HARRISON L, KUNDRA A, JERVIS P. The use of thalidomide therapy for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: systematic review [J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132 (10): 866-871. DOI: 10.1017/S0022215118001536.
- [25] LEBRIN F, SRUN S, RAYMOND K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Nat Med*, 2010, 16 (4): 420-428. DOI: 10.1038/nm.2131.
- [26] BUSCARINI E, BOTELLA L M, GEISTHOFF U, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14 (1): 28. DOI: 10.1186/s13023-018-0982-4.
- [27] ROBERT F, DESROCHES-CASTAN A, BAILLY S, et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 (1): 4. DOI: 10.1186/s13023-019-1281-4.

(收稿日期: 2024-03-04; 修回日期: 2024-05-05)

(本文编辑: 邹琳)