

遗传性出血性毛细血管扩张症 误诊为肝癌1例

马海文¹, 杨世英², 杨学芳¹, 施文娟¹, 万红¹ (1. 兰州市第二人民医院 肝病三科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 肝病科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 遗传性出血性毛细血管扩张症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) 是临床少见的常染色体显性遗传性疾病, 患者以反复鼻出血为主要表现, 其病理特征主要为皮肤和黏膜毛细血管扩张及内脏血管畸形, 常累及肝脏, 临床易误诊为肝硬化或肝癌。本文报道1例HHT误诊为肝癌的病例, 以期为临床医师对此类疾病的诊治提供参考。

关键词: 遗传性出血性毛细血管扩张症; 误诊; 肝癌

A case of hereditary hemorrhagic telangiectasia misdiagnosed as liver cancer

Ma Haiwen¹, Yang Shiyong², Yang Xuefang¹, Shi Wenjuan¹, Wan Hong¹ (1. Department of Hepatology III, The No.2 People's Hospital of Lanzhou, Gansu Lanzhou 730000, China; 2. Department of Hepatology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730000, China)

Abstract: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare autosomal dominant hereditary disease in clinical practice. Patients mainly present recurrent epistaxis. The pathological features are mainly cutaneous and mucosal capillary dilatation and visceral vascular malformations. The liver is often involved and can be misdiagnosed as cirrhosis or liver cancer. This article reported a case of HHT misdiagnosed as liver cancer aiming to provide reference for clinicians in the diagnosis and treatment of such diseases.

Keywords: Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Misdiagnosis; Liver cancer

遗传性出血性毛细血管扩张症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) 是临床少见的常染色体显性遗传性疾病, 患者以反复鼻出血为主要表现, HHT可导致肝脏特殊改变, 临床可表现为肝硬化或者肝癌, 易发生误诊。本文总结1例HHT误诊为肝癌的病例, 以期提高临床医师对此类疾病的认知。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 45岁, 主因“发现乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性30余年, 间断乏力、鼻出血10余年, 加重半个月”于2023年4月12日入院。

1.2 现病史 患者30余年前体检发现HBsAg阳性, 20年前在当地医院诊断为“乙型肝炎肝硬化”, 未规范

诊治, 10余年前无明显诱因出现乏力、鼻出血, 外院检查血红蛋白最低至45 g/L, 间断服用中草药 (具体不详) 治疗, 但上述症状仍间断出现。本次因“乏力、鼻出血加重”于兰州市第二人民医院肝病三科住院治疗。

1.3 家族史及查体 患者母亲及妹妹均有“乙型肝炎”病史。查体可见重度贫血貌, 颌面部可见瘀点, 舌体可见散在红色瘀点 (图1A), 心肺查体无异常, 腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝、脾肋缘下未触及, 双下肢轻度水肿。

1.4 入院后诊疗经过 入院血常规示白细胞 $2.4 \times 10^9/L$, 红细胞 $1.8 \times 10^9/L$, 血小板 $204 \times 10^9/L$, 血红蛋白26 g/L; 凝血功能示凝血酶原时间13.9 s, 活化部分凝血酶原时间24.2 s, 国际标准化比值1.18, 凝血酶原活动度67.7%; 肝功能示丙氨酸氨基转移酶16 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶20 U/L, 总胆红素19.8 $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白40 g/L; 造血功能相关指

标示叶酸16.08 nmol/L, 铁蛋白2 $\mu\text{g/L}$; Coombs试验: 阴性; HBsAg 0.00 IU/ml, 乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, HBsAb) 13.6 mIU/ml, 乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 0.44 S/CO, 乙型肝炎病毒e抗体 (hepatitis B virus e antibody, HBeAb) 0.11 S/CO, 乙型肝炎病毒核心抗体 (hepatitis B virus core antibody, HBcAb) 7.37 S/CO; 高敏HBV DNA < 200 IU/ml; 甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA及自身抗体检测均阴性; 肿瘤标志物正常; 壳多糖酶3样蛋白1: 23.63 $\mu\text{g/L}$; 便潜血阳性。肝脏硬度值 (liver stiffness measurement, LSM) 6.5 kPa。腹部超声: 肝硬化并肝左叶低回声结节, 可疑占位; 门静脉增宽, 脾大。腹部磁

共振平扫-动态增强-磁共振胰胆管成像: ①肝S3、S4、S7段多发结节, 考虑为肝癌 (图1B、1C); ②肝硬化, 脾大, 门静脉高压。肝动脉血管造影示: 肝动脉广泛性增粗, 血管网丰富, 血流明显加快, 肝静脉、门静脉早显, 可见动静脉畸形 (图1D~1F)。胃镜检查: 慢性浅表性胃炎伴糜烂 (图1G)。肠镜检查: 混合痔。骨髓穿刺: 混合性贫血。

1.5 多学科诊疗 患者外院诊断为乙型肝炎肝硬化多年, 近10年反复鼻出血, 家族中其儿子也有鼻出血病史, 本次入院后检查结果均不支持肝硬化依据, 但存在门静脉高压及脾大; 另腹部超声及上腹部增强磁共振提示肝多发占位, 考虑肝癌, 但肿瘤标志物甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原 (abnormal prothrombin, PIVKA-II) 未见异

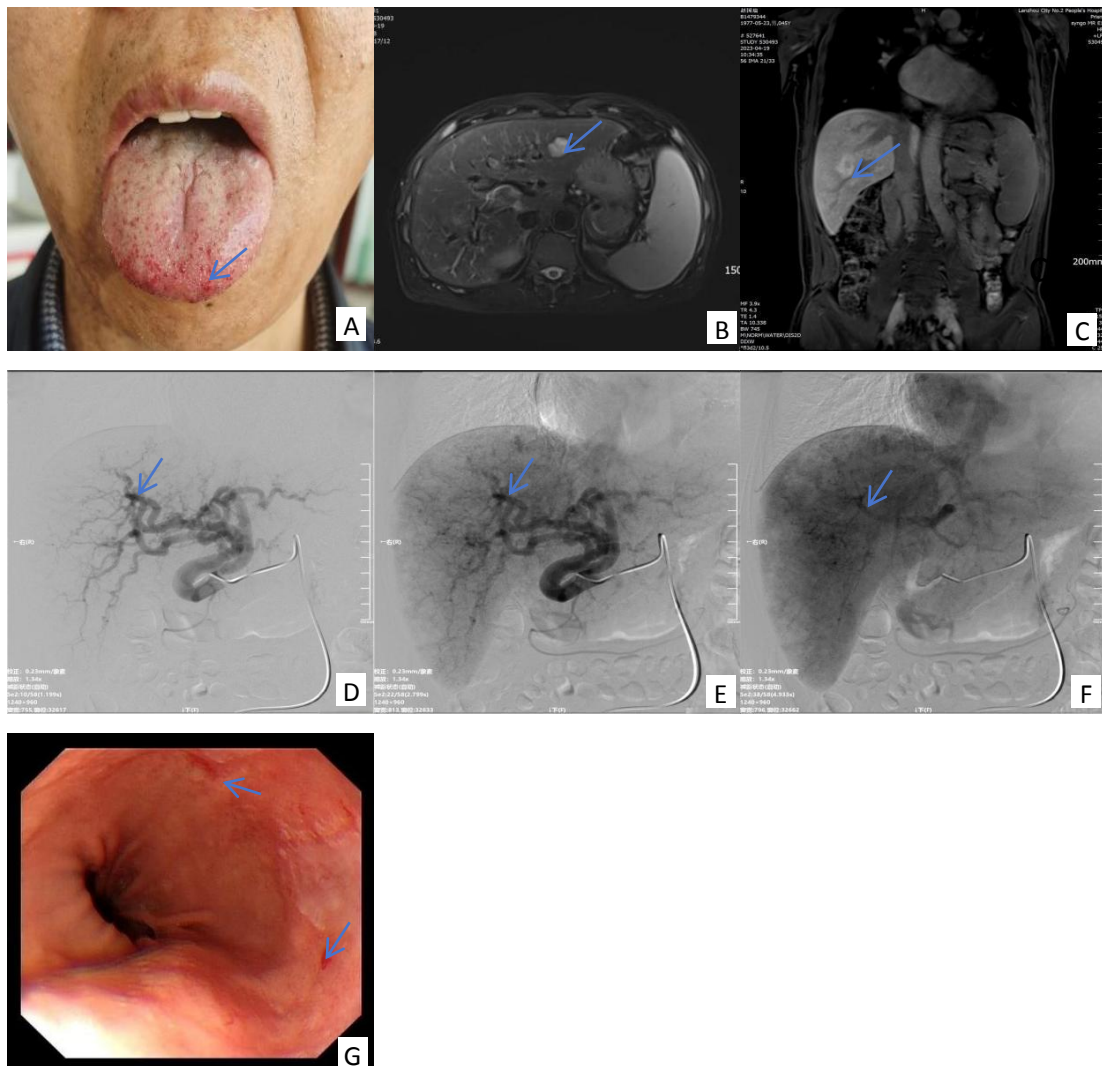


图1 患者临床表现及影像学特征

注: A 示舌体可见散在红色斑点; B、C 示肝脏增强磁共振可见多发明显强化的血管团; D、E、F 分别为肝动脉血管造影的动脉期、门静脉期、实质期, 可见明显动静脉畸形血管; G 为胃镜下可见胃窦有毛细血管扩张团。

常,肝动脉血管造影未见明显肝癌征象。现患者肝硬化及肝癌诊断仍不明确,另除间断鼻出血及大便潜血阳性外,无明显消化道出血、失血表现,患者为何极重度贫血?特此开展多学科会诊。

1.5.1 血液科 中年男性患者,肝硬化病史多年,伴间断鼻出血,本次入院时血红蛋白26 g/L,骨髓穿刺结果提示混合性贫血,除鼻出血外患者大便潜血阳性,考虑多部位失血可能;此外患者鼻黏膜、胃黏膜及舌面毛细血管扩张,家族中也有类似患者,故还需排除血液系统及血管相关遗传性疾病。建议补充铁剂、维生素B₁₂、叶酸等治疗。

1.5.2 耳鼻喉科 患者既往反复鼻出血,肝硬化并脾功能亢进患者常因血小板及凝血功能异常导致鼻出血,但该患者血小板及凝血功能正常,不支持肝硬化所致鼻出血;此外患者鼻黏膜毛细血管扩张,考虑鼻出血与扩张的毛细血管破裂出血有关,可给予鼻黏膜血管收缩剂治疗,必要时出血区域行电灼烧。

1.5.3 影像科 从影像学上看,该患者肝脏形态未见明显改变,但门静脉直径为14 mm,加之脾大,又有多年乙型肝炎病史,故不排除肝硬化;此外患者肝S3、S4、S7段见多发径线小于20 mm类圆形T₁WI稍低信号、T₂WI稍高信号,DWI序列弥散受限,增强扫描动脉期—门静脉期强化,肝胆特异期呈低信号;类似“快进快出”表现,考虑肝癌可能,但还需进一步与血管瘤等鉴别诊断。

1.5.4 普通外科 患者目前发现肝脏多发占位性病

变,上腹部磁共振提示肝癌可能,但患者AFP正常,行肝动脉造影后可见大量动静脉畸形,未见明显肿瘤性病变,但仍不排除肿瘤性病变,建议行病灶穿刺活检明确病变性质,因患者肝动脉广泛性增粗,血管网丰富,穿刺出血风险较高。

1.5.5 肝病科 患者本次入院检查HBV血清学标志物提示既往感染后HBsAb阳性,肝功能正常,尽管影像学检查多次提示肝硬化、门静脉高压、脾大,但详细阅片后患者肝脏形态正常,未见肝硬化征象,肝脏弹性成像正常,根据肝动脉造影结果,门静脉高压、脾大考虑与肝脏大量动静脉畸形导致血流动力学改变引起,故肝硬化诊断不成立。此外患者肝脏多发占位性病变,上腹部磁共振提示肝癌可能,但患者AFP正常,肝动脉造影也不支持肝癌可能性,此种情况下肝穿刺活检更有助于明确诊断,但存在较大出血风险。回顾分析患者相关检查,均与血管扩张有关,追问家属有鼻出血病史,需积极排除血管遗传性疾病。

1.6 文献回顾 综合上述多学科会诊意见,查阅国内外相关文献检索后考虑HHT,该病在影像学上易误诊为肝癌,不建议肝活检(容易出血)。进一步行遗传性肝病相关基因测序提示内皮糖蛋白(Endoglin, ENG)基因移码突变,见图2。患者的家族系谱图见图3。

1.7 最终诊断 根据Curaçao标准^[1,2],最终诊断为HHT。经输注红细胞、补充造血原料、收缩鼻黏膜

基因名	Hg38位置	变异命名	gnomAD_ALL/ EAS人群频率	合子 类型
ENG	chr9:127818796- 127818797	ENG:NM_001114753.3:exon11:c.134 8_1349del:p.F450Pfs*50	均未收录	杂合

图2 患者突变基因检测结果

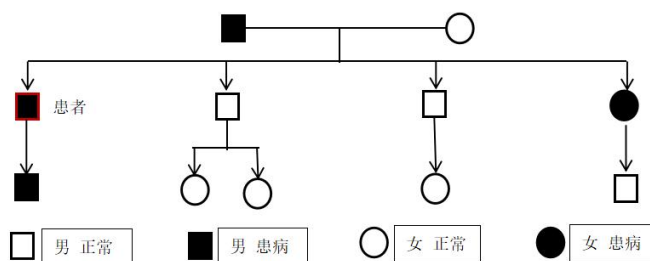


图3 患者的家族系谱图

注:患者的区分主要通过鼻出血及贫血等症状,部分患者未进行基因测序。

毛细血管等对症治疗后患者鼻出血减轻, 贫血明显改善后出院。

2 讨论

HHT是一种遗传性血管性疾病, 又名Rendu-Osler-Weber综合征, 为常染色体显性遗传病, 主要表现为皮肤及黏膜毛细血管扩张和内脏动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)^[3], 该病发病率低, 为1/10000~1/5000^[4], 有研究表明, ENG、激活素A受体激酶1(activin a receptor-like type 1, ACVRL1)、SMAD家族成员4(SMAD family member 4, SMAD4)、生长分化因子2(growth differentiation factor 2, GDF2)和RAS p21蛋白激活物1(RAS p21 protein activator 1, RASA-1)等基因主要通过转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)信号通路调控细胞信号, 改变细胞核内基因转录水平, 调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡和分泌, 最终影响血管结构和功能^[5-9]。其中ENG、ACVRL1和SMAD4突变导致了90%以上的HHT^[10]。HHT可分为3种亚型: 1型与编码内皮糖蛋白的ENG基因突变有关, 主要影响肺及中枢神经系统血管畸形; 2型与ACVRL1基因突变有关, 主要影响肺及肝脏病变; 3型是与5q31相连的子集, 目前该基因型未被识别^[11]。HHT临床上以自发的反复鼻出血最为常见, 家族性发病, 常见症状有咯血、黑便、血尿、眼底出血、月经过多等^[12], 而大部分病例除鼻出血外, 没有其他明显特异的临床表现, 故临床易漏诊。本病例患者反复鼻出血未明确诊断, 无其他特异性症状。HHT累及肝脏相对较常见, 主要以肝脏AVM为主, 患病率约占HHT的41%~78%, 肝脏AVM大多数无明显临床症状, 约8%的HHT患者因肝脏AVM表现出相关临床症状^[13]。超声、增强计算机断层成像及数字减影血管造影在HHT肝脏受累有特征性表现, 对HHT的诊断具有重要价值^[14]。

常见的肝脏AVM包括肝动脉-肝静脉畸形、肝动脉-门静脉畸形及肝静脉-门静脉畸形, 本例患者主要是由肝动脉-门静脉分流导致。肝脏AVM导致血流改变可引起门静脉高压, 进而导致门静脉高压的相关表现(腹水、静脉曲张伴或不伴曲张静脉破裂出血、肝性脑病)等出现, 但导致门静脉高压形成的原因并非肝硬化, 而是由HHT导致的局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)、血管周围纤维化及缺血性胆道病引起, 影像学检查常表现为假性肝硬化特征^[15,16], 易误诊。虽然FNH是良性的, 但其影像学特征可能会影响诊断, 特别是在“假性肝硬化”的背景下, 影像学上区分良性FNH

与肝癌(或其他肿瘤)较为困难。有研究报道通过普美显增强磁共振成像有助于区分二者^[17]。肝硬化与HHT导致的假性肝硬化区别在于假性肝硬化患者肝功能指标一般无异常, 临床表现也不尽相同, 完善相关检查也无法明确解释肝硬化原因, 且肝脏病理结果也无肝硬化典型表现^[18]。既往相关报道未对HHT患者肝硬化情况进一步分析, 本例患者外院诊断肝硬化病史20年余, 影像学反复提示肝硬化表现, 入院影像学提示肝硬化、肝占位征象, 加之患者既往有乙型肝炎病史, 使肝病专科医师易倾向肝硬化、肝癌的诊断。但仔细阅片未见肝脏形态失常, 肝裂增宽、肝脏体积缩小等典型肝硬化表现, 肝脏弹性成像提示肝硬度正常, 其他辅助检查结果均不支持肝硬化伴门静脉高压的诊断, 故应结合患者病情详细评估肝硬化诊断是否成立。对患者进行详细病史梳理、家属相关病史追寻、体格检查、多学科会诊讨论及查询文献等最终考虑为血管遗传性疾病, 通过基因检测明确HHT诊断。

目前HHT诊断缺乏金标准, 临床诊断常采用Curaçao标准^[1,2], 主要依据以下4种表现: ①自发性反复鼻出血; ②面部、鼻子、指尖、嘴唇、舌头、口腔、胃肠道黏膜等特征性部位的皮肤黏膜毛细血管扩张; ③内脏受累; ④1级亲属中有确诊HHT的家属。满足上述3项及以上可确诊HHT; 满足2项为可疑HHT; 仅满足1项可排除HHT。目前部分研究将基因检测作为确诊依据, 但由于HHT遗传突变机制并未完全确立, 现有数据库只包含常见的基因突变, 许多散发病例具有独特的基因突变, 易导致假阴性结果^[19,20]。对于有典型表现而基因检测阴性的病例可依据Curaçao标准诊断为HHT, 但对于无临床表现而基因检测阳性的患者能否诊断为HHT需进一步研究。该例患者经详细追寻家族史, 满足上述确诊标准, 故最终诊断为HHT。

HHT尚缺乏特异治疗方法, 其导致的肝脏AVM被认为是“不可接触”的病变, 疑似肝脏AVM患者穿刺出血风险极高, 因而穿刺活检是禁忌。有研究报道沙利度胺、贝伐珠单抗对血管畸形有一定疗效, 但还需进一步临床证实^[21]。治疗肝脏AVM的最有效方法是肝移植, 其5年生存率约为80%, 但也可能出现复发^[22-25]。颈静脉肝内门静脉系统分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)可降低门静脉压力, 但因HHT会累及心脏, 而TIPS会加重心脏负荷, 且穿刺风险较高, 故临床需严格评估利弊^[26], 只有对难治的严重门静脉高压患者, 不能肝移植且内科药物治疗无效

时才考虑血管栓塞治疗^[27-29]。本例患者目前肝功能尚可,无严重门静脉高压,未行血管介入治疗,继续内科药物治疗,定期复查随访。

综上,HHT是较为少见的疾病,HHT导致的肝脏病变在影像学上常表现为假性肝硬化或肝癌征象,极易造成临床误诊或漏诊,希望通过本例能够提高临床医师对此类疾病的认知。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理。

参考文献

- [1] WU J L, ZHAO Z Z, CHEN J, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia involving portal venous system: a case report and review of the literature[J]. *World J Gastrointest Surg*,2023,15(10):2367-2375.
- [2] PARROT A, BARRAL M, AMIOT X, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Rev Mal Respir*,2023,40(5):391-405.
- [3] SOBREPERA S, MONROE E, GEMMETE J J, et al. Imaging to intervention: a review of what the interventionalist needs to know about hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *CVIR Endovasc*,2021,4(1):84.
- [4] CLANCY M S, PALMER S, OLITSKY S, et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Ann Intern Med*,2021,174(7):1036.
- [5] VITERI-NOËL A, GONZÁLEZ-GARCÍA A, PATIER J L, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics, pathophysiology, diagnosis, and management[J]. *J Clin Med*,2022,11(17):5245.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver[J]. *J Hepatol*,2016,64:179-202.
- [7] MEIER N M, FOSTER M L, BATTAILE J T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: clinical aspects[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*,2018,8:316-324.
- [8] SADICK H, RIEDEL F, NAIM R, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor β 1 as well as high ALK1 tissue expression[J]. *Haematologica*,2005,90(6):818-828.
- [9] SAKUMA M, INAGAKI T, ARAKAWA R, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasiapresenting with asymptomatic liver lesions and a history of early-onset myocardial infarction and multiple intracranial aneurysms[J]. *Intern Med*,2023,62(4):553-557.
- [10] AL TABOSH T, AL TARRASS M, TOURVIEILHE L, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from signaling insights to therapeutic advances[J]. *J Clin Invest*,2024,134(4):e176379.
- [11] 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.
- [12] 胡健, 王剑, 许敏, 等. 遗传性出血性毛细血管扩张症 8 例及相关文献复习[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2021,35(11):1031-1034.
- [13] BUSCARINI E, PLAUCHU H, TSAO G G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia:consensus recommendations[J]. *Liver Int*,2006,26(9):1040-1046.
- [14] DRAGHI F, PRESAZZI A, DANESINO G M, et al. Hepatic sonography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia hospitalized for epistaxis[J]. *J Ultrasound*,2012,15(3):164-170.
- [15] HARWIN J, SUGI M D, HETTS S W, et al. The role of liver imaging in hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *J Clin Med*,2020,9(11):3750.
- [16] SCARDAPANE A, FICCO M, SABBÀ C, et al. Hepatic nodular regenerative lesions in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: computed tomography and magnetic resonance findings[J]. *La Radiol Med*,2012,118(1):1-13.
- [17] CALISTRU L, RASTRELLI V, NARDI C, et al. Imaging of the chemotherapy Induced hepatic damage: yellow liver, blue liver, and pseudocirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*,2021,27(46):7866-7893.
- [18] VILLANI R, DI COSIMO F, SANGINETO M, et al. Pseudocirrhosis and portal hypertension in patients with metastatic cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):19865.
- [19] MATHAVAN A, MATHAVAN A, REDDY R, et al. Pulmonary hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical review[J]. *Pulmonary Circulation*,2023,13(4):e12301.
- [20] MITCHELL A, ADAMS L A, MACQUILLAN G, et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Liver Transplant*,2008,14(2):210-213.
- [21] CURA M A, POSTOAK D, SPEEG K V, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage due to recurrent of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a liver transplant[J]. *J Vasc Interv Radiol*,2010,21(1):135-139.
- [22] RIERA-MESTRE A, CERDÀ P, GUZMÁN Y C, et al. Perioperative complications and long-term follow-up of liver transplantation in hemorrhagic hereditary telangiectasia: report of three cases and systematic review[J]. *J Clin Med*,2022,11(19):5624.
- [23] CASTELLOTE J, MORA LUJÁN J M, RIERA-MESTRE A, et al. mTOR-inhibitor-based immunosuppression following liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Hepatology*,2020,71(2):762-763.
- [24] SABBÀ C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: to transplant or not to transplant?[J]. *Liver Int*,2016,36(12):1745-1747.
- [25] DUMORTIER J, DUPUIS-GIROD S, VALETTE P J, et al. Recurrence of hereditary hemorrhagic telangiectasia after liver transplantation: clinical implications and physiopathological insights[J]. *Hepatology*, 2019,69(5):2232-2240.
- [26] LEE J Y, KORZENIK J R, DEMASI R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: failure to palliate gastrointestinal bleeding[J]. *J Vasc Interv Radiol*,1998,9(6):994-997.
- [27] CHAVAN A, CASELITZ M, GRATZ K F, et al. Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic hepatic vascular malformations[J]. *Eur Radiol*,2004,14:2079-2085.
- [28] CHAVAN A, LUTHE L, GEBEL M, et al. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. *Eur Radiol*,2013,23(4):951-957.
- [29] WHITING J H Jr, KORZENIK Jr, MILLER F J Jr, et al. Fatal outcome after embolotherapy for hepatic arterio venous malformations of the liver in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *J Vasc Interv Radiol*,2000,11(7):855-858.

收稿日期: 2025-01-12

马海文, 杨世英, 杨学芳, 等. 遗传性出血性毛细血管扩张症误诊为肝癌1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(4): 68-72.