

·综述 General review·

介入栓塞在儿科血管瘤治疗中的应用现状

赵璐, 吴琳

【摘要】 血管瘤是儿童最常见的良性肿瘤,大多数患者无需治疗。部分患者由于血管瘤的大小、位置或性质的特殊性,可导致严重并发症,甚至威胁患儿的生存,需予以积极的临床干预。血管瘤的一线治疗方法主要依靠药物与手术切除,但部分患儿由于药物治疗不敏感,手术无法切除或不耐受而造成预后不佳。近年来介入技术的不断进步,为该病的治疗提供了新的途径。本文就介入栓塞在儿童血管瘤治疗中的应用现状做一简要综述。

【关键词】 血管瘤; 栓塞; 儿童; 卡-梅综合征; 血小板减少

中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-12-1059-04

The current clinical application of interventional embolization for the treatment of hemangiomas in pediatrics ZHAO Lu, WU Lin. Catheterization Laboratory, Cardiovascular Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: WU Lin, E-mail: wulin0609@gmail.com

【Abstract】 Hemangiomas are the most common benign vascular tumor in children. In most patients with hemangiomas, there is no need for any treatment. However, in some patients, the hemangiomas can cause severe, even life-threatening complications because of the size, location and characteristics of the hemangiomas. In these cases, prompt intervention is often required. The first-line therapies for symptomatic hemangiomas include pharmacologic treatment and surgical resection. If the medical therapy fails, or the tumor is inoperable, or the surgery is intolerable, the prognosis of the patient is usually poor. More recently, with significant improvement of embolization technique, interventional embolization has been suggested as an alternative treatment for hemangiomas. This review aims to make a brief review about the current clinical application of interventional embolization in treating hemangiomas in children. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 1059-1062)

【Key words】 hemangiomas; embolization; child; Kasabach-Merritt syndrome; thrombocytopenia

血管瘤是一种常见的儿童良性肿瘤,并具有特征性的临床表现:大多数血管瘤出生时未见,而在生后短时间内出现并迅速生长增大(proliferating phase, 增殖期),接着在随后数年内逐步缓解消退(involuting phase, 消退期)。因其常无明显临床症状,且有明显的自动消退特征,故大部分不需要积极治疗。但部分患者由于血管瘤的大小、位置的特殊性,可导致溃疡伴疼痛、外观形态的严重影响、受累脏器功能的受损以及威胁患儿的生存,这些患儿需要予以积极的临床干预。由于儿童血管瘤的临床

严重程度取决于瘤体的大小、生长部位、增殖速率以及合并症等多样性特征,因此制订统一的治疗方案并不现实,而是需要根据患儿的临床具体情况予以个体化处理。目前文献所报道的血管瘤的治疗措施主要有:药物、激光治疗、手术结扎或切除、介入栓塞以及脏器移植^[1]。由于缺乏大样本的随机对照研究,因此临床实践中缺乏儿童血管瘤治疗策略的统一指南,关于介入栓塞治疗儿童血管瘤的临床应用经验更是十分有限。

1 血管瘤的概念与分类

“血管瘤”命名曾经在很长一段时间内为一笼统概念,并经常被错误使用。1982年Mulliken与Glowacki根据内皮细胞特征将血管异常区分为两大

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.12.025

作者单位:201102 上海 复旦大学附属儿科医院心血管中心导管室

通信作者:吴琳 E-mail: wulin0609@gmail.com

类: 血管瘤 (hemangiomas) 与血管畸形 (vascular malformations)。血管瘤为细胞增殖所导致的内皮赘生物, 而血管畸形为发育异常, 一般不伴有内皮细胞增殖。血管畸形可起源于动脉、毛细血管、静脉或淋巴管之中的一种或多种。基于以上生物学的差异, 1997 年国际脉管畸形研究协会 (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) 在此类方法的基础上进一步制定了统一分类表系。在分类表系中, 根据血管瘤的组织学特征可将其分为婴儿型血管瘤 (infantile hemangioma)、先天性血管瘤 (congenital hemangioma)、卡波西样血管内皮细胞瘤 (kaposiform hemangioendothelioma, KHE)、丛状血管瘤、小叶毛细血管瘤、血管外皮细胞瘤及血管肉瘤。在儿科领域中, 以婴儿型血管瘤最为常见, 先天性血管瘤与卡波西样血管内皮细胞瘤也并不少见^[2]。值得重点提出的是, 根据目前的分类方法, 既往文献中常常提到的“海绵状血管瘤”, 其实属于血管畸形 (中低流速静脉畸形), 而并不是真正意义上的血管瘤, 因此不属于本文讨论范畴。

2 血管瘤的流行病学

婴儿型血管瘤以女婴多见; 先天性血管瘤的发病率, 性别比例基本相当; 而卡波西样血管内皮细胞瘤比较罕见, 男婴发病率较高, 大多在出生后 1 岁内发病^[3-4]。据报道婴儿型血管瘤白种人的发病率为 4% ~ 10%^[5], 非洲裔美国人发病率为 1.4%^[6], 日本人群的发病率为 0.8% ~ 1.7%, 台湾地区的发病率为 0.2%^[7-8], 目前我国大陆尚无确切数据。有研究提示母亲育龄偏大、早产、堕胎妊娠、前置胎盘及妊娠子痫跟婴儿型血管瘤的高发生率有关^[9-12]。Drolet 等^[13]研究发现新生儿低出生体重是血管瘤发生的最显著危险因素; 此外, 若一级亲属有血管瘤病史, 可使新生儿血管瘤的发生率提高 2 倍, 表明婴儿型血管瘤的发生可能与基因相关。

3 儿童常见血管瘤的特征

3.1 婴儿型血管瘤

又被称作毛细血管瘤 (capillary hemangioma), 是儿童中最常见的良性肿瘤。病变发展具有自身典型的特征, 出生时往往并不存在, 数周后出现并进入快速增生期, 持续 6 ~ 10 个月; 随之为缓慢消退期, 消退时间可能为数年, 大多可以完全消退。病变部位表达葡萄糖转运体亚型 1 (glucose transporter isoform1, GLUT1)^[14]。婴儿型血管瘤可以发生在任何

部位, 并可为多发病变, 内脏中以肝脏受累最为多见, 多发的皮肤血管瘤 (> 5 处) 可作为提示合并肝脏血管瘤的征象^[1]。

3.2 先天性血管瘤

出生时即存在, 外观与婴儿型血管瘤相似, 为单发病变, 通常体积较大, 直径 > 5 cm。病变部位 GLUT1 阴性, 根据自然病程可分为快速退化性与非退化性^[4]。

3.3 卡波西样血管内皮细胞瘤

单发的血管交界性肿瘤, 为 GLUT1 阴性, 通常因血小板大量在瘤体间隙中滞留聚集而引起血小板减少, 称之为卡-梅现象 (Kasabach - Merritt phenomenon, KMP)^[15]。

4 介入栓塞治疗的适应证与疗效

介入栓塞治疗并不被推荐为儿童血管瘤的一线治疗措施。当血管瘤并发下述情况时, 可考虑让介入治疗经验丰富的医师来进行病灶的栓塞治疗^[16]: ① 血管瘤进行性增大损害相应脏器的功能; ② 合并动静脉畸形导致高输出量心功能不全; ③ 对普萘洛尔或激素治疗无效; ④ 瘤体累积脏器范围广或瘤体位置特殊无法进行手术; ⑤ 不能耐受手术的危重患儿; ⑥ 卡波西样血管内皮细胞瘤患儿合并卡-梅现象。

目前关于介入栓塞治疗婴幼儿血管瘤的疗效研究大多为回顾性病例分析及个案报道, 且主要集中于肝脏血管瘤与卡-梅现象的治疗。

4.1 肝血管瘤的介入治疗

根据 Christison-Lagay 的分类方法^[17], 目前将小儿肝血管瘤分为 3 种亚型: 局灶型病变、多发型病变和弥漫型病变。局灶型病变表现为孤立、界限清楚、球形的病变, 很少合并皮肤血管瘤, 多为产前常规超声检查所发现, 病变部位 GLUT1 阴性, 有迅速、自发消退的倾向, 因此更符合快速退化性先天性血管瘤特征。多发型与弥漫型病变为真正婴儿型血管瘤。其中多发型病变是较为常见的一种类型, 往往因伴发病灶内动-静脉或门-体静脉分流, 导致高心输出量型心力衰竭。弥漫型病变较少见, 表现为难以计数的病灶, 累及绝大部分甚至是全部肝脏实质。这种类型的患儿临床症状更为严重, 显著肿大的肝脏可压迫下腔静脉或挤压胸腔引起呼吸困难, 也可引起腹腔间隔室综合征和多脏器衰竭。由于病灶生成大量的Ⅲ型碘甲腺氨酸脱碘酶会引起患儿严重的甲状腺功能减低, 导致心力衰竭 (心衰, 心

肌收缩力降低伴心输出量下降),甚至引起婴儿精神发育迟缓。

Warmann 等^[18]通过弹簧圈栓塞供血动脉治疗了 4 例肝脏婴儿型血管瘤并发心衰症状的小婴儿。结果显示,3 例局灶型病变的肝血管瘤在栓塞治疗后,心衰症状迅速改善,随访中血管瘤逐渐缩小直至完全消退。而 1 例表现为多发型病变的肝血管瘤患者在栓塞治疗后,心衰无改善,血管瘤仍进行性增大,并出现胆汁淤积性肝病导致肝功能衰竭,最后进行了肝移植治疗。Christison-Lagay 与 Kassarian 等对 55 例肝脏婴儿型血管瘤患者进行了回顾性研究,建议对于局灶或多发型婴儿型血管瘤伴病灶内显著分流者,如对药物治疗不敏感(约 1/3 病例),建议早期予以介入栓塞治疗;而弥漫型病灶者病死率高,往往对于药物以及栓塞治疗的效果均不理想,需要进行肝移植^[17,19]。然而,Draper 等^[20]采用药物与分次介入栓塞的联合治疗方式成功治愈了弥漫型病灶者 3 例,多发型病灶者 1 例,使得患者避免了肝脏移植术,术中所用的栓塞材料主要包括微粒栓塞剂(Gelfoam、PVA)、组织胶(Histoacryl glue)以及弹簧圈^[20]。

4.2 卡-梅综合征的介入治疗

KMP 特征性地表现为巨大血管瘤伴发严重血小板减少和全身出血倾向。其血小板计数往往可低于 $30 \times 10^9/L$,并伴有消耗性凝血机能异常,表现为纤维蛋白原的降低与 D-二聚体升高^[21]。卡-梅现象于 1940 年由 Kasabach 和 Merritt^[22]首次报道了 1 例新生儿迅速增大的毛细血管瘤伴发广泛血小板减少性紫癜,此后陆续有相关的病例报道。根据规范化分类表系,卡-梅现象仅见于卡波西样血管内皮细胞瘤或丛状血管瘤(71%卡波西样血管内皮细胞瘤患者并发卡-梅现象),并不伴发于婴儿型血管瘤或先天性血管瘤^[21]。但目前许多学者与临床医师借用卡-梅现象一词,来笼统描述各种类型血管瘤所伴发的不同机制所导致的小血小板减少症,因此约 0.3% 血管瘤患者并发“广义上的卡-梅现象”,病死率约 12% ~ 30%^[3,15,23-25]。对于伴发卡-梅现象的血管瘤患者,血小板输注无效,传统治疗方法主要是通过多种药物的联合治疗,包括激素、 α -干扰素、长春新碱等以提高血小板数量,避免严重出血的并发症,但部分患者仍疗效不佳。随着介入栓塞的发展,一些学者分别报道对于药物治疗无效的病例,运用药物与介入栓塞的联合治疗手段,使得瘤体体积明显缩小,凝血功能及血小板数目基本恢复至正

常^[23,26-29],使用的栓塞材料包括 PVA、弹簧圈、Onxy 等。但以上结果均为个案报道,尚缺乏针对卡-梅现象患者的大样本资料,所以疗效仍有待于进一步临床实践证明。

婴幼儿血管瘤是儿童的常见肿瘤之一,由于其特有的生长发育特点及近年来新型治疗药物的应用,绝大部分患儿预后良好。但仍有小部分血管瘤可导致心衰、肝功能衰竭、腹腔间隔室综合征以及凝血机制障碍等严重并发症,并且药物治疗不敏感,手术又无法切除,因此严重影响患儿脏器功能,甚至危及生命,治疗相当棘手。近年来介入技术与器械的不断革新,已使得施行小婴儿、新生儿、甚至是早产儿的介入手术成为可能。目前小样本的临床资料已显示,通过血管内介入栓塞治疗减少或阻断肿瘤组织的血供或分流,可在部分血管瘤患者中有效控制临床症状或达到肿瘤治愈。这预示在将来介入栓塞治疗可能成为难治性血管瘤治疗策略中的重要组成部分,成为药物与手术治疗的有效补充,但目前其在儿科血管瘤中的应用尚属于起步阶段,缺乏大样本的临床研究证实其有效性与安全性;关于介入治疗的适应症、栓塞材料的选择等亦无确切标准,故在此方面我们仍需要进行长期的临床试验探索。

[参考文献]

- [1] Maguiness SM, Frieden IJ. Management of difficult infantile haemangiomas[J]. Arch Dis Child, 2012, 97: 266 - 271.
- [2] Maier H, Neumann R. Hemangiomas in children [J]. N Engl J Med, 1999, 341: 2018.
- [3] Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma[J]. Plast Reconstr Surg, 1997, 100: 1377 - 1386.
- [4] Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas [J]. Arch Facial Plast Surg, 2005, 7: 307 - 311.
- [5] Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies[J]. Curr Probl Surg, 2000, 37: 517 - 584.
- [6] Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex [J]. Arch Dermatol, 2002, 138: 1567 - 1576.
- [7] Hidano A, Purwoko R, Jitsukawa K. Statistical survey of skin changes in Japanese neonates [J]. Pediatr Dermatol, 1986, 3: 140 - 144.
- [8] Shih IH, Lin JY, Chen CH, et al. A birthmark survey in 500

- newborns: clinical observation in two northern Taiwan medical center nurseries[J]. *Chang Gung Med J*, 2007, 30: 220 - 225.
- [9] Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics [J]. *J Pediatr*, 2007, 150: 291 - 294.
- [10] Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, et al. Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study[J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144: 1231 - 1232.
- [11] Amir J, Metzker A, Krikler R, et al. Strawberry hemangioma in preterm infants[J]. *Pediatr Dermatol*, 1986, 3: 331 - 332.
- [12] Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants[J]. *Acta Paediatr*, 1955, 44: 370 - 379.
- [13] Drolet B, Swanson EA, Frieden IJ, et al. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2008, 153: 712 - 715.
- [14] Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 50: 875 - 882.
- [15] Fernández Y, Bernabeu - Wittel M, García - Morillo JS. Kaposiform hemangioendothelioma[J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20: 106 - 113.
- [16] Lord DJ, Chennapragada SM. Embolization in neonates and infants[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2011, 14: 32 - 41.
- [17] Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42: 62 - 67.
- [18] Warmann S, Bertram H, Kardorff R, et al. Interventional treatment of infantile hepatic hemangioendothelioma [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38: 1177 - 1181.
- [19] Kassarian A, Zurakowski D, Dubois J, et al. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy[J]. *Am J Roentgenol*, 2004, 182: 785 - 795.
- [20] Draper H, Diamond IR, Temple M, et al. Multimodal management of endangering hepatic hemangioma: impact on transplant avoidance: a descriptive case series [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43: 120 - 125.
- [21] Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach - Merritt phenomenon in 107 referrals [J]. *J Pediatr*, 2013, 162: 142 - 147.
- [22] Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case [J]. *Am J Dis Child*, 1940, 59: 1063 - 1070.
- [23] Zhou SY, Li HB, Mao YM, et al. Successful treatment of Kasabach - Merritt syndrome with transarterial embolization and corticosteroids[J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48: 673 - 676.
- [24] 夏红萍, 何振娟, 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: 125 - 127.
- [25] Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach - Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas[J]. *J Pediatr*, 1997, 130: 631 - 640.
- [26] Stanley P, Gomperts E, Woolley MM. Kasabach - Merritt syndrome treated by therapeutic embolization with polyvinyl alcohol[J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1986, 8: 308 - 311.
- [27] Wolfe SQ, Farhat H, Elhamady MS, et al. Transarterial embolization of a scalp hemangioma presenting with Kasabach - Merritt syndrome[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2009, 4: 453 - 457.
- [28] Garcia - Monacor G, Giachetti A, Peralta O, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach - Merritt phenomenon: successful treatment with embolization and vincristine in two newborns[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 417 - 422.
- [29] Billio A, Pescosta N, Rosanelli C, et al. Treatment of Kasabach - Merritt syndrome by embolisation of a giant liver hemangioma [J]. *Am J Hematol*, 2001, 66: 140 - 141.

(收稿日期:2013-05-31)

(本文编辑:俞瑞纲)