

## ·临床研究 Clinical research·

血管型 Ehlers-Danlos 综合征相关腹主动脉破裂伴  
消化道大出血 1 例并文献复习

李西山, 陈国东

**【摘要】目的** 报道 1 例血管型 Ehlers-Danlos 综合征(vEDS)相关腹主动脉破裂伴消化道大出血患者,提高对该罕见疾病的认识。**方法** 回顾性分析广州市第一人民医院收治的 1 例消化道大出血患者发病过程、诊疗经过及预后,并结合相关文献回顾分析其病因。**结果** 患者以消化道大出血为首发症状,胃肠镜检查 and 胃肠道动脉造影均未发现明确的消化道出血征象。CTA 提示腹主动脉破裂假性动脉瘤形成,腹主动脉腔内修复术后消化道出血停止。主动脉全外显子基因检测确诊为 COL3A1 基因突变相关 vEDS。术后随访 3 年 3 个月,患者未再发生出血或主动脉事件。**结论** vEDS 可导致腹主动脉破裂和消化道大出血。该疾病罕见,易误诊和漏诊,基因学检查有助于明确诊断。

**【关键词】** 血管型 Ehlers-Danlos 综合征;腹主动脉破裂;消化道大出血;主动脉腔内修复术

中图分类号:R654.3 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2023)-02-0177-04

**Vascular-type Ehlers-Danlos syndrome related abdominal aortic rupture complicated by massive gastrointestinal bleeding: report of one case with literature review** Li Xishan, CHEN Guodong. Department of Interventional Radiology, Guangzhou Municipal First People's Hospital, Guangzhou, Guangdong Province 510180, China

Corresponding author: CHEN Guodong, E-mail: chen-guodong71@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To report one case of vascular-type Ehlers-Danlos syndrome related abdominal aortic rupture complicated by massive gastrointestinal bleeding, and to further improve the understanding of this rare disease by reviewing the literature. **Methods** The disease onset process, the diagnosis and treatment course and the prognosis in one patient with massive gastrointestinal hemorrhage due to vascular-type Ehlers-Danlos syndrome, who was admitted to the Guangzhou Municipal First People's Hospital of China, were retrospectively analyzed, and through reviewing the relevant literature its etiology was discussed. **Results** The patient had massive gastrointestinal bleeding as the initial symptom, and both gastroenteroscopy and gastrointestinal arteriography revealed no obvious signs of gastrointestinal bleeding. CT angiography (CTA) suggested a ruptured abdominal aorta with pseudoaneurysm formation. After transcatheter endovascular aortic repair (TEVAR) the gastrointestinal bleeding stopped. Aortic whole exome sequencing testing identified COL3A1 gene mutation-associated vascular Ehlers-Danlos syndrome. The patient was followed up for three years and three months, and no newly-developed gastrointestinal bleeding or aortic events occurred. **Conclusion** Vascular-type Ehlers-Danlos syndrome can cause abdominal aorta rupture and digestive tract hemorrhage. Clinically, this disease is rarely seen and it is prone to misdiagnosis or missed diagnosis. Genetic examination is helpful for confirming a definite diagnosis.

**【Key words】** vascular-type Ehlers-Danlos syndrome; abdominal aortic rupture; massive gastrointestinal bleeding; endovascular aortic repair

临床上急性消化道大出血多存在基础病因或诱因,较常见病因为胃肠道溃疡、胃肠道肿瘤、门静脉高压相关食管胃底静脉曲张破裂等,其他如胃肠

道憩室、Dieulafoy 病、贲门撕裂综合征等较少见<sup>[1]</sup>。外伤、感染是引起腹主动脉破裂的重要病因。自发性腹主动脉破裂临床罕见,不明原因腹主动脉破裂

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.02.017

作者单位: 510180 广东广州 广州市第一人民医院介入放射科

通信作者: 陈国东 E-mail: chen-guodong71@hotmail.com

伴消化道大出血更为罕见。血管型 Ehlers-Danlos 综合征 (vascular-type Ehlers-Danlos syndrome, vEDS) 是可同时引起腹主动脉破裂和消化道大出血的一种极其罕见疾病,部分患者以消化道大出血为首要表现,腹主动脉腔内修复术是重要治疗手段,全外显子基因检测发现 COL3A1 基因突变可确诊此病<sup>[2]</sup>。现报道 1 例 vEDS 相关腹主动脉破裂伴消化道大出血患者诊疗经过,并结合文献回顾以提高对该罕见疾病的认识。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

患者男,56 岁,体质量 60 kg,身高 168 cm,无明显诱因排黑色糊状大便(200~300 g/次,2~3 次/d) 3 d;进食少量稀饭后呕吐 300 mL 咖啡色样液体伴暗红色血凝块,至当地医院胃镜检查提示十二指肠水平段黏膜红肿,但未见明确活动性出血,局部行钛夹联合内科止血等治疗 3 d 后呕血和黑便停止;钛夹术后第 4 日自行饮水后再次呕吐暗红色液体约 200 mL,伴乏力、面色苍白后跌倒在地;行胃肠道动脉造影发现钛夹区域胃十二指肠动脉分支增多、紊乱,但未见明确对比剂外溢征象,术中使用弹簧圈行超选择性胃十二指肠动脉栓塞,术后 9 d 内无呕血、血便等,第 9 日开放流质饮食;术后第 11 日再次行胃肠镜检查未见明确出血灶,未见胃肠道溃疡、憩室、血管畸形、肿瘤等异常情况;术后第 12 日凌晨 3 点左右突发上腹部胀痛后排鲜红色血便 700 g 左右,伴面色苍白、全身湿冷、神志模糊,血压 68/45 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、心率 44 次/min、呼吸 22 次/min、血氧饱和度 90%,急查血液血红蛋白 25 g/L,予输血、扩容等内科治疗后转至本中心。患者发病以来无头痛,无发热,无皮疹、皮肤瘀斑,无关节肌肉疼

痛,无复发性口腔溃疡,无视力障碍,无肢体活动度异常及活动障碍;既往体健,无肝炎、肝硬化、高血压、心脏病、糖尿病病史,否认消化性溃疡、肿瘤病史;吸烟 20 余年,平均 20 支/d,未戒烟;既往史、婚育史、家族史均无异常。

### 1.2 诊疗方法

患者收治本中心后,继续予输血和内科止血等治疗,维护生命体征平稳,同时急查主动脉 CTA 评估动脉系统情况,经介入放射科、心脏大血管外科、消化内科、胃肠外科等多学科会诊讨论,决定先行腹主动脉腔内修复术,同时完善病因学检查,明确腹主动脉破裂和消化道大出血病因。主动脉 CTA 提示腹主动脉下段破裂假性动脉瘤形成(图 1),急诊行局部麻醉下腹主动脉腔内修复术(图 2)。

病因学检查:血常规、输血前 8 项、肝炎系列、心/肝/肾功能、B 型钠尿肽前体、电解质、血糖、血脂、同型半胱氨酸、血栓弹力图、尿酸、红细胞沉降率、C 反应蛋白、降钙素原、巨细胞病毒、风湿 4 项、血管炎 4 项(含抗心磷脂抗体 IgM/G)、结缔组织相关抗体 3 项(含抗 $\beta$ 2 糖蛋白抗体)、体液免疫功能系列、自身抗体系列、男性肿瘤全套、大便分析(含寄生虫、阿米巴、抗酸杆菌、艰难梭菌、沙门菌、志贺菌培养检测)、3 次血培养(需氧+厌氧+真菌)。

主动脉疾病基因测序(北京诺禾心康基因科技公司):患者签署《主动脉疾病基因检测知情同意书》后,抽取外周静脉血 2 mL 提取基因组 DNA,采用二代测序技术对 DNA 进行高通量测序,进一步通过生物信息学分析得出患者特定基因突变情况。

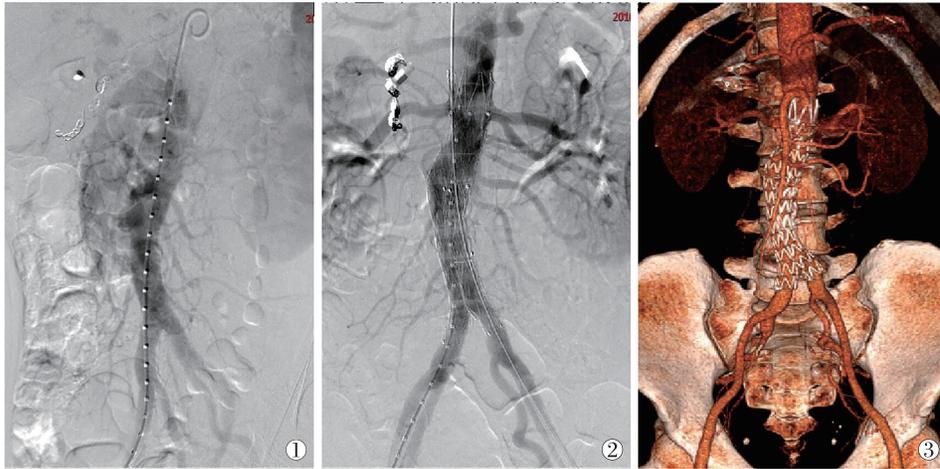
## 2 结果

经急诊腹主动脉腔内修复联合浓缩红细胞 7 U 输注等治疗后,患者血红蛋白升至 86 g/L,术后 2 周



术前 CTA 横断面、矢状面及重建图示腹主动脉下段局部破裂假性动脉瘤形成(8 mm×8 mm),病变与十二指肠水平段关系密切,局部肠壁结构模糊,周围腹膜炎性渗出,未见明确对比剂外渗

图 1 患者主动脉 CTA 检查结果



①术前腹主动脉DSA造影;②术中造影;③术后3年3个月主动脉CTA重建

图2 患者腹主动脉腔内修复术影像

内未再次出血,监测血红蛋白升至93 g/L后康复出院,总住院时间15 d。出院后患者长期口服美托洛尔缓释片47.5 mg/d,血压控制在110~120/60~80 mmHg,心率控制在60~70次/min。定期随访至今3年3个月,患者身体状况良好,未再出现消化道出血或主动脉破裂等事件。

常规实验室检查除血红蛋白波动外,其他实验室指标基本正常。主动脉疾病基因测序发现存在COL3A1基因杂合错义突变(图3),确诊为vEDS相关腹主动脉破裂伴消化道大出血。

### 3 讨论

vEDS是一种罕见的先天性结缔组织缺陷病,为Ehlers-Danlos综合征IV型,发病率为0.005‰~0.02‰<sup>[3-5]</sup>。vEDS主要由编码Ⅲ型胶原蛋白COL3A1基因杂合突变所致,极少数情况下存在COL1A1基因突变<sup>[2,6]</sup>。vEDS遗传模式为常染色体显性遗传,约50%患者由新发突变引起,本病例检测出COL3A1基因变异为c.816T>G导致的p.Asn272Lys

错义突变,其直系家属无vEDS典型特征和相关临床表现,且拒绝家系验证性筛查,无法评估该突变是遗传获得还是新发突变。46% vEDS患者因动脉并发症首诊,19%患者因胃肠道并发症就诊;25%患者在20岁前表现出明显症状,80%以上在40岁前发病,病死年龄为48~51岁<sup>[2,7]</sup>。由于皮肤和韧带组织内Ⅲ型胶原蛋白仅占15%,vEDS患者皮肤和关节病变并不典型。本病例无vEDS典型皮肤和肢体特征,以消化道出血为首要表现,并发腹主动脉破裂。

2017年国际Ehlers-Danlos综合征联盟推荐的vEDS诊断标准<sup>[3]</sup>中,主要标准包括:①COL3A1基因突变相关vEDS家族史;②发生动脉破裂的年轻患者;③自发性乙状结肠穿孔,无明显憩室或其他肠道病变;④妊娠晚期子宫破裂,既往无剖腹产和/或严重的围产期会阴撕裂;⑤无创伤情况下出现颈动脉海绵窦瘘。次要标准包括:①与创伤无关的瘀斑和/或脸颊和背部等不寻常部位出现瘀斑;②皮肤薄而透明,静脉可见;③特殊面部特征(双眼突出、鼻子皱缩、双颊凹陷);④自发性气胸;⑤肢体皮肤早老;

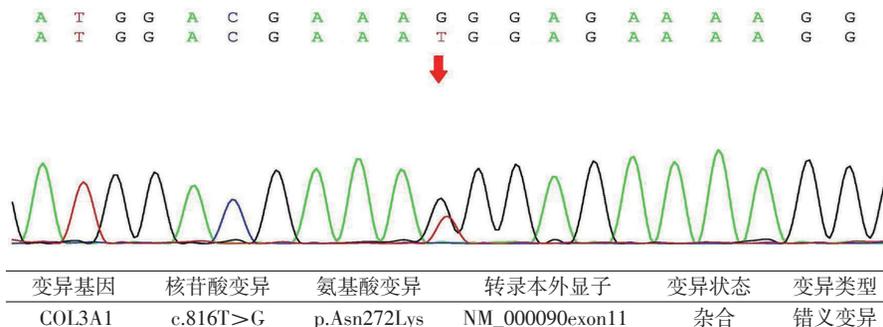


图3 患者全外显子基因检测明确COL3A1基因突变

⑥马蹄内翻足;⑦先天性髋关节脱位;⑧小关节活动过度;⑨肌腱和肌肉破裂;⑩圆锥形角膜;⑪牙龈萎缩、脆弱;⑫早发性静脉曲张(30岁以下和未生育女性)。临床上如遇到具有明显遗传性家族史、40岁以下动脉破裂或夹层、不明原因的乙状结肠破裂、自发性气胸以及其他与vEDS相符特征时,均应进行基因学检测,以确定是否患有vEDS。vEDS患者临床特征与Loeys-Dietz综合征、Marfan综合征、家族性动脉瘤和夹层综合征等有一定程度的重叠,应结合临床特征和分子遗传学进行鉴别诊断<sup>[8-9]</sup>。

目前尚缺乏针对vEDS的标准治疗方案<sup>[10-11]</sup>,需要多学科专家共同讨论后决定。药物治疗主要是积极控制血压(收缩压<120 mmHg)和心率(<70次/min),控制血管疾病高危因素(如高脂血症、吸烟、饮酒)<sup>[12]</sup>。一项vEDS患者前瞻性研究发现,塞利洛尔可降低64% vEDS患者发生动脉破裂或夹层等血管并发症,且对患者血流动力学无影响<sup>[7]</sup>。vEDS患者发生灾难性血管事件不可预测,目前尚缺乏针对血管病变干预的具体建议,但出现动脉破裂、动脉瘤或夹层时,腔内介入治疗可降低动脉性致命并发症<sup>[13-14]</sup>。2020年本中心报道1例vEDS相关多发动脉瘤患者,经支架辅助弹簧圈栓塞、覆膜支架腔内修复等多种腔内介入技术得到成功治疗<sup>[13]</sup>。本病例经腹主动脉腔内修复术得到治愈。有研究依据vEDS疾病严重程度进行规律随访,对伴有动脉瘤患者,建议每3~6个月复查超声心动图、动脉MRI或CT,对不伴有动脉瘤患者则可延长至每12个月随访1次<sup>[8]</sup>。本病例每6个月复查主动脉CTA,至今3年3个月未再发生动脉和肠道不良事件。本研究回顾相关文献后认为,本病例可能是目前明确病因并经腹主动脉腔内修复术治愈、长期随访仍健在的vEDS相关腹主动脉破裂伴消化道大出血患者。

综上,根据本病例分析及本中心既往临床研究结合文献回顾,本研究认为,vEDS罕见,易误诊和漏诊;对主动脉破裂伴消化道出血患者,即使无其他典型疾病特征,也应警觉vEDS的可能性,基因学检查有助于明确诊断;腔内介入手术治疗vEDS伴动脉疾病患者安全有效。

## [参考文献]

- [1] 席嘉元,吕 梁,邓 钢,等.不明原因消化道出血的血管造影诊断与手术病理对照研究[J].介入放射学杂志,2001,10:8-10.
- [2] Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type[J]. N Engl J Med, 2000, 342:673-680.
- [3] Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175:8-26.
- [4] Frank M, Adham S, Seigle S, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: long-term observational study [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73:1948-1957.
- [5] Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175:40-47.
- [6] Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175:70-115.
- [7] Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial [J]. Lancet, 2010, 376:1476-1484.
- [8] von Kodolitsch Y, Kutsche K. Genetic diagnostics of inherited aortic diseases [J]. Herz, 2017, 42:459-467.
- [9] Ritelli M, Colombi M. Molecular genetics and pathogenesis of Ehlers-Danlos syndrome and related connective tissue disorders [J]. Genes, 2020, 11:547.
- [10] De Backer J, De Backer T. Vascular Ehlers-Danlos syndrome management: the paris way, a step forward on a long road [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73:1958-1960.
- [11] Frank M, Adham S, Seigle S, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: long-term observational study [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73:1948-1957.
- [12] 杨 航,罗明尧,马艳云,等.遗传性胸主动脉瘤/夹层基因检测及临床诊疗专家共识[J].中国循环杂志,2019,34:319-325.
- [13] Li X, Chen G. Successful endovascular treatment of multiple systemic aneurysms in a patient with vascular Ehler-Danlos syndrome [J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109:1434-1437.
- [14] Iida Y, Obitsu Y, Komai H, et al. Successful coil embolization for rupture of the subclavian artery associated with Ehlers-Danlos syndrome type IV [J]. J Vasc Surg, 2009, 50:1191-1195.

(收稿日期:2022-01-11)

(本文编辑:边 伟)