

蓝色橡皮疱痣综合征1例并文献复习

王秋月^{1*}, 冯璐¹, 李浩¹, 张硕¹, 刘璐¹, 张堃¹, 魏良洲^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

Email: 18363997524@163.com, #weiliangzhou62@126.com

收稿日期: 2021年2月23日; 录用日期: 2021年3月11日; 发布日期: 2021年3月30日

摘要

目的: 报道我院收治的1例蓝色橡皮疱痣综合征(Blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)患者, 并结合既往文献资料进行复习, 提高国内医生对BRBNS的认识。方法: 总结该患者的临床表现、内镜资料, 并查阅以往的文献报道, 总结BRBNS的病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗。结果: BRBNS的典型特征为皮肤及消化道多发性血管畸形, 临床上主要表现为慢性隐匿性消化道出血和缺铁性贫血, 还可累及全身其他器官。结论: BRBNS是一种罕见疾病, 其病因可能与基因突变有关, 常累及全身多脏器, 现有的治疗方案不统一, 临床上治疗时需充分评估病情, 权衡获益与风险。

关键词

橡皮疱痣综合征, 血管瘤, 消化道出血

Blue Rubber Blister Nevus Syndrome: A Case Report and Literature Review

Qiuyue Wang^{1*}, Lu Feng¹, Hao Li¹, Shuo Zhang¹, Lu Liu¹, Kun Zhang¹, Liangzhou Wei^{2#}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 18363997524@163.com, #weiliangzhou62@126.com

Received: Feb. 23rd, 2021; accepted: Mar. 11th, 2021; published: Mar. 30th, 2021

Abstract

Objective: To report a case of blue rubber blister nevus syndrome (BRBNS) treated in our hospital,

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王秋月, 冯璐, 李浩, 张硕, 刘璐, 张堃, 魏良洲. 蓝色橡皮疱痣综合征 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(3): 1367-1373. DOI: 10.12677/acm.2021.113195

and review the previous literature to improve domestic doctors' understanding of BRBNS. **Methods:** Summarize the patient's clinical manifestations, endoscopic data, and consult previous literature reports to summarize the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of BRBNS. **Results:** The typical characteristics of BRBNS are multiple vascular malformations of skin and digestive tract, and the main clinical manifestations are chronic occult gastrointestinal bleeding and iron deficiency anemia, and can also involve other organs. **Conclusion:** BRBNS is a rare disease, and its etiology may be related to gene mutation, often involving multiple organs. The existing treatment regimens are not unified. It is necessary to fully evaluate the condition and weigh the benefits and risks in clinical treatment.

Keywords

Blue Rubber Blister Nevus Syndrome, Hemangioma, Gastrointestinal Bleeding

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

蓝色橡皮疱痣综合征(Blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)是一种罕见的血管发育异常所致疾病,可发生在身体的任何部位,其典型特征为皮肤及消化道多发性血管畸形(血管瘤),临床上主要表现为慢性隐匿性消化道出血和缺铁性贫血。BRBNS 的发生率低,仅为 1:14,000,至今国内外报道约 300 例[1] [2],在获得病人知情同意后,将青岛大学附属医院收治的 1 例 BRBNS 病例报道如下。

2. 临床资料

患者,女,37岁,因“胸骨后不适6年余,加重1年。”于2020年6月5日就诊于我院。患者6年前无明显诱因出现胸骨后不适,进食硬质食物后加重,伴恶心,无呕吐,伴烧心,无反酸,无胸闷、憋气,无胸痛,无腹痛、腹胀,无呕血、黑便等不适。既往“缺铁性贫血”病史20余年,口服“红源达”治疗;“肝血管瘤”2年;分别于37年前、34年前及28年前行“右腋下淋巴管瘤切除”;15年前于当地医院行“左侧腓骨骨折切开复位内固定术”,12年和4年前行“剖腹产术”,2年前因“咯血18天”行“胸腔镜下纵隔肿物切除术+左肺下叶部分切除术”,术后病理提示:肺血管瘤;因“缺铁性贫血”输血2次;对“蚕蛹”过敏,无药物过敏史。查体:神志清,贫血貌,全身浅表淋巴结无肿大,脐周可见一直径约1cm蓝色结节,心肺查体未见明显异常,腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。辅助检查:血常规:血红蛋白77g/L(110~150g/L),红细胞压积29.30%(35%~45%),红细胞平均体积66.00fL(82~100fL),RDW变异系数21.00%(11.6%~16.5%),RBC平均血红蛋白浓度263.00g/L(316~354g/L),RBC平均血红蛋白含量17.30pg(27~34pg),血小板压积0.31%(0.09%~0.30%),嗜酸性粒细胞计数 $0.01 \times 10^9/L$ (0.02~0.52),嗜酸性粒细胞比率0.20%(0.4%~8.0%)。胃镜检查:食管粘膜下隆起性质,胃体隆起性质,十二指肠降段隆起性质待定,慢性非萎缩性胃炎。肠镜检查:结肠多发紫色隆起,血管瘤?超声胃镜:食管、胃窦体交界隆起、十二指肠降部隆起均考虑血管瘤。

3. 内镜资料

2020-06-17胃镜检查:食管:距门齿约34~36cm见一蓝色粘膜下隆起,表面光滑(图1),齿状线清

晰，距门齿 40 cm；贲门：开闭可，粘膜未见异常；胃液：清，量中等；胃底：粘膜未见异常；胃体：粘膜未见异常，皱襞走形自然；胃角：形态规整，粘膜光滑；胃窦：粘膜红白相间，以红为主，粘膜光滑，蠕动正常，窦体交界见一 6 mm 似粘膜下隆起，表面糜烂(图 2)；幽门：圆形，舒缩好；十二指肠：球部未见异常，降部见三处隆起，呈蓝色，表面似有糜烂(图 3)；上述隆起性病变不排除血管性病变暂未活检。

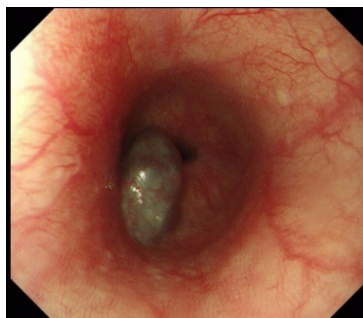


Figure 1. Esophagus

图 1. 食管



Figure 2. The junction of gastric antrum and body

图 2. 胃窦体交界

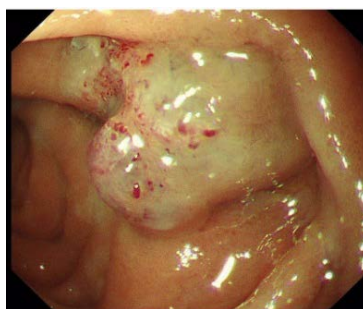


Figure 3. Descending part of duodenum

图 3. 十二指肠降部

2020-06-23 结肠镜检查：进镜至末端回肠，粘膜未见明显异常，阑尾口半月形，回盲瓣形态未见异常。结肠肝曲、距肛门口 10 cm 直肠分别见 2 处大小约 6 mm * 8 mm、5 mm * 7 mm 紫蓝色隆起(图 4、图 5)。余所见盲肠、升结肠、横结肠、降乙状结肠及直肠粘膜光滑，粘膜下血管网清晰，肠腔收缩扩张可。

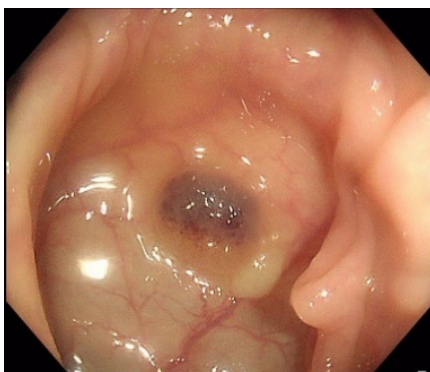


Figure 4. Colonic splenic flexure
图 4. 结肠脾曲

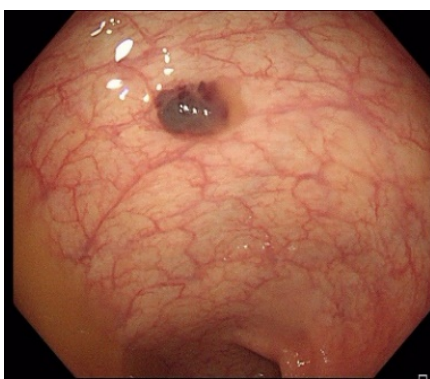


Figure 5. Rectum
图 5. 直肠

2020-06-23 超声胃镜检查：食管：距门齿约 34 cm 见大小约 20 mm * 18 mm 蓝色粘膜下隆起，表面光滑；窦体交界大弯侧见直径约 6 mm 隆起，表面呈紫红色，可见糜烂；十二指肠降部见三处隆起，呈蓝色，表面见糜烂。EUS 所见：食管隆起源于粘膜下层，成高回声改变，内部回声均匀，大小约 17.5 mm * 10.3 mm (图 6)；胃窦体交界隆起起源于粘膜下层，呈高回声改变，内部回声均匀，大小约 16.1 mm * 10.7 mm (图 7)；十二指肠降部隆起均起源于粘膜下层，呈高回声改变，内部回声均匀，大小分别约 13.5 mm * 6.0 mm、5.7 mm * 5.0 mm (图 8)。

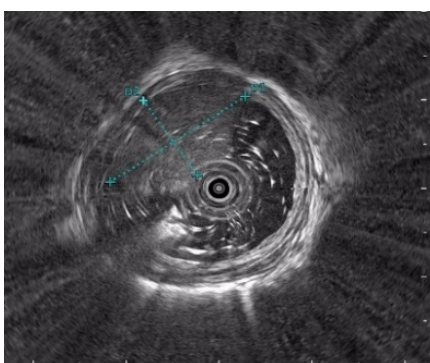


Figure 6. Esophagus
图 6. 食管

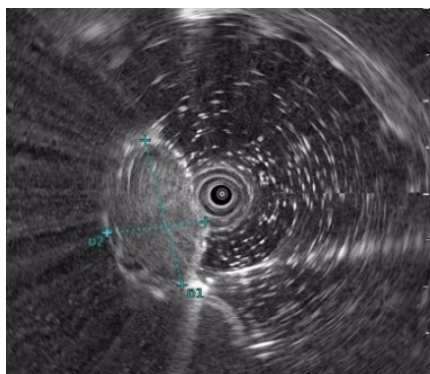


Figure 7. The junction of gastric antrum and body

图 7. 胃窦体交界

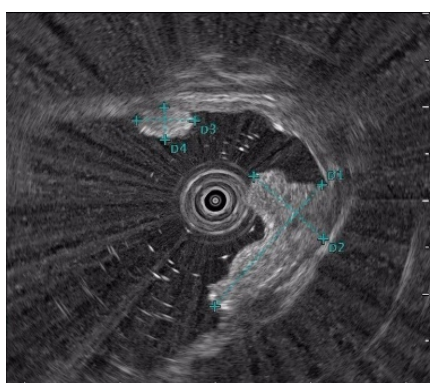


Figure 8. Descending part of duodenum

图 8. 十二指肠降部

4. 讨论

1860年, Gascoyen [3]首次发现并报道了 BRBNS, 1958年, 血管病变权威 Bean 对该病进行了详细的描述, 并依据其典型的临床表现将其命名为蓝色橡皮疱痣综合征, 也称 Bean 综合征。BRBNS 以多灶性静脉畸形为特征, 常发生在皮肤、软组织及胃肠道中, 也可累及其他部位。其病因尚不明确, 大多数为散发, 少数呈家族聚集性, 为常染色体显性遗传病。Jin 等[4]通过分析现有的病例报道, 发现 BRBNS 在黑人中较少见, 认为 BRBNS 的患病率可能与人种有关。也有研究证实该病可能与 9 号染色体短臂点突变有关[5]。近年来, 有研究发现, 血管生成素受体 TIE2 突变导致了这种疾病[6] [7]。Soblet 等[8]分析了 17 例 BRBNS 患者, 发现大多数患者存在 TIE2 突变。Mogler 等[9]发现, c-kit 在 BRBNS 患者中的表达显著上调, 因此他们认为选择性抑制 c-kit 信号通路有望治疗 BRBNS。

BRBNS 主要表现为皮肤和胃肠道的多发血管瘤, 皮肤病变表现为紫红色或蓝色橡皮样结节, 数目不一, 大小不等, 压之褪色, 松开后即恢复原样, 往往在出生后或童年时即可发现[10]。当病变累及胃肠道时常伴随消化道出血, 引起缺铁性贫血, 严重者可导致消化道穿孔、肠梗阻、肠套叠等并发症。Hu 等[11]报道了 1 例合并有肠梗阻及肠套叠的腹痛患者, 经 CT 和急诊手术证实肝脏、结肠和小肠存在多发血管瘤。此外, 该病还可累及其他器官, 如中枢神经系统、眼、肝脏、脾脏、肺及胸膜等。Anwár [12]报告了 2 例以癫痫为临床表现的父子, 其中父亲死后尸检时发现脑组织存在多发动静脉畸形, 其特征是血管形成不良, 壁不完整, 基底节有出血和钙化, 这不仅提示 BRBNS 能累及中枢神经系统, 产生一系列精神

症状,还表明发病可能与遗传有关。Aussedat 等[13]报告了 1 例经胸腔镜确诊的 78 岁男性患者,该患者因呼吸困难入院,影像学提示大量胸腔积液,胸腔镜下见到胸膜静脉畸形。Petek 等[14]报告了 1 例以眼部病变为主要表现的 59 岁男性,眼科检查显示左眼明显突出,眼压升高,磁共振血管造影(MRA)发现左侧陆地硬脑膜动静脉瘘,该患者经 3 次血管内栓塞治疗后症状得到改善。Gilbey 等[15]报告了 1 例 37 岁存在长期慢性咳嗽的女性患者,其支气管镜检查提示其支气管内存在多个蓝色隆起性病变。本例所报道的患者,同时出现了皮肤、消化道、肝脏、肺等多个器官的受累。

BRBNS 的诊断主要基于典型皮损伴或不伴消化道出血和/或其他器官累及。对于皮肤病变,可通过查体直接发现;对于胃肠道、气管、支气管、胸膜、膀胱等的病变,则有赖于内镜技术;此外,超声、CT、磁共振等影像学检查也有助于实质脏器病变的检出。

目前,BRBNS 尚无有效的治疗方法。由于大部分皮损没有症状,通常不需要治疗,但一些患者往往因要求美观而行激光或手术治疗。当合并有胃肠道受累时,如果仅有轻微的出血,则可选择补铁、输血等治疗改善贫血;当消化道失血量大,或合并其他并发症时,可采取内镜下止血甚至手术治疗。此外,平阳霉素、皮质醇、干扰素、大剂量丙种球蛋白等均对该病有一定疗效。刘坤鹏等[10]对 1 例女性患者的舌尖病损注射平阳霉素治疗半月后,其舌尖病损基本消失。但也有报道称一些患者对皮质醇、干扰素没有反应[16][17]。Kunishige [18]报告了 1 例 16 岁合并有血管内凝血(DIC)的女性患者,经干扰素治疗后,其凝血功能异常得到改善,但血管瘤的数量并无减少,并且在停止治疗 1 月后,她的凝血功能再次出现恶化。西罗莫司作为 mTOR 的特异性抑制剂,可通过阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制血管的生成和内皮细胞活性来治疗 BRBNS [19]。2012 年, Yuksekkaya 等人[17]首次将小剂量西罗莫司应用于 1 名 8 岁的 BRBNS 患儿,该患儿经西罗莫司治疗后,血管病变迅速减轻,消化道出血和肌肉血肿消失,并且经过 20 个月的随访,未发现西罗莫司引起的不良反应。且有报道称,传统治疗方法失败的患者口服西罗莫司后能够明显控制病情[20]。

5. 结论

BRBNS 是一种罕见疾病,其病因可能与基因突变有关,常累及全身多脏器。由于 BRBNS 较为罕见,很难进行大规模临床研究以评价各种治疗手段的有效性、安全性,因此治疗上尚未达成共识。在治疗时,应充分评估病情,权衡获益与风险。

参考文献

- [1] 张琼,田德安,廖家智,等. 蓝色橡皮泡痣综合征 1 例及文献分析[J]. 中国内镜杂志, 2008, 14(10): 1119-1120.
- [2] 杜小龙,何松,史洪涛,等. 蓝色橡皮泡痣综合征 1 例并文献回顾[J]. 重庆医学, 2016, 45(29): 4175-4176.
- [3] 刘坤鹏,李卫红,范团起. 蓝色橡皮泡痣综合征[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44(9): 580-581.
- [4] Jin, X.L., Wang, Z.H., Xiao, X.B., et al. (2014) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Case Report and Literature Review. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 17254-17259. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17254>
- [5] Domini, M., Aquino, A., Fakhro, A., et al. (2002) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome and Gastrointestinal Haemorrhage: Which Treatment? *European Journal of Pediatric Surgery*, **12**, 129-133. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30172>
- [6] Choi, K.K., Kim, J.Y., Kim, M.J., et al. (2012) Radical Resection of Intestinal Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Journal of the Korean Surgical Society*, **83**, 316-320. <https://doi.org/10.4174/jkss.2012.83.5.316>
- [7] Nobuhara, Y., Onoda, N., Fukai, K., et al. (2006) *TIE2* Gain-of-Function Mutation in a Patient with Pancreatic Lymphangioma Associated with Blue Rubber-Bleb Nevus Syndrome: Report of a Case. *Surgery Today*, **36**, 283-286. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3138-9>
- [8] Soblet, J., Kangas, J., Nätyнки, M., et al. (2017) Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 207-216. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.034>
- [9] Mogler, C., Beck, C., Kulozik, A., et al. (2010) Elevated Expression of c-Kit in Small Venous Malformations of Blue

- Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Rare Tumors*, **2**, 99-100. <https://doi.org/10.4081/rt.2010.e36>
- [10] 刘坤鹏, 李卫红, 范团起. 蓝色橡皮疱痣综合征[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44(9): 580-581.
- [11] Hu, Z., Lin, X., Zhong, J., *et al.* (2020) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with the Complication of Intussusception: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e21199. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021199>
- [12] Anwár, G., Elma, P.A., Adib, J.S., *et al.* (2020) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with Multiple Cavernoma-Like Lesions on MRI: A Familial Case Report and Literature Review. *Frontiers in Neurology*, **11**, No. 176. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00176>
- [13] Aussedat, P.H., Laroumagne, S., Dutau, H. and Astoul, P. (2018) Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome Involving the Pleura. *Revue des Maladies Respiratoires*, **35**, 333-337. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.06.006>
- [14] Petek, B. and Jones, R.L. (2014) The Management of Ophthalmic Involvement in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *GMS Ophthalmology Cases*, **4**, Doc04.
- [15] Gilbey, L.K. and Girod, C.E. (2003) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Endobronchial Involvement Presenting as Chronic Cough. *Chest*, **124**, 760-763. <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.760>
- [16] Apak, H., Celkan, T., Ozkan, A., *et al.* (2004) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Associated with Consumption Coagulopathy: Treatment with Interferon. *Dermatology*, **208**, 345-348. <https://doi.org/10.1159/000077846>
- [17] Yuksekkaya, H., Ozbek, O., Keser, M. and Toy, H. (2012) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Successful Treatment with Sirolimus. *Pediatrics*, **129**, e1080-e1084. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3611>
- [18] Kunishige, M., Azuma, H., Masuda, K., *et al.* (1997) Interferon Alpha-2a Therapy for Disseminated Intravascular Coagulation in a Patient with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. A Case Report. *Angiology*, **48**, 273-277. <https://doi.org/10.1177/000331979704800312>
- [19] Quan, X., Xu, C.D., Liu, P., *et al.* (2020) Clinical Effect of Sirolimus in Treatment of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome in Children: A Report of 2 Cases and Literature Review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, **22**, 1011-1016.
- [20] Salloum, R., Fox, C.E., Alvarez-Allende, C.R., *et al.* (2016) Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment. *Pediatric Blood & Cancer*, **63**, 1911-1914. <https://doi.org/10.1002/pbc.26049>