

· 论著 ·

误诊为术后动脉破裂出血血管型Ehlers-Danlos综合征一例并文献复习

宋启程¹ 潘文萍^{2,*} 王占奎²

1.山东中医药大学第一临床医学院(山东 济南 250014)

2.山东省千佛山医院风湿免疫科(山东 济南 250014)

【摘要】目的 探讨1例血管型Ehlers-Danlos患者诊疗过程,提高临床医生对血管型Ehlers-Danlos患者的认识、减少漏诊、误诊。**方法** 回顾性分析1例血管型Ehlers-Danlos患者2022年5月至2022年7月在山东省千佛山医院住院的临床资料。**结果** 患者男性,40岁,曾因“左侧输尿管-肾盂连接处结石并左肾盂积水”于膀胱镜下左输尿管置双J管,术后肾周及腹腔内持续出血,并因此多次行手术探查明确病因并止血处理,最终考虑患者诊断为:血管型Ehlers-Danlos综合征。**结论** 血管型Ehlers-Danlos综合征是Ehlers-Danlos综合征的少见亚型,其血管合并症常导致患者灾难性后果;外科治疗并发症和病死率高。

【关键词】 血管型Ehlers-Danlos综合征; 结缔组织病; 动脉破裂; 动脉瘤; COL3A1基因

【中图分类号】 R732.2+1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.5.001

Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Misdiagnosed as Postoperative Arterial Rupture and Bleeding: A Case Report

SONG Qi-cheng¹, PAN Wen-ping^{2,*}, WANG Zhan-kui².

1.First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China

2.Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, Shandong Province, China

Abstract: Objective To explore the diagnosis and treatment process of a patient with vascular Ehlers-Danlos syndrome, improve clinicians' understanding of patients with vascular Ehlers-Danlos, reduce missed diagnosis and misdiagnosis. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of a vascular Ehlers-Danlos patient admitted to Qianfoshan Hospital in Shandong Province from May to July 2022. **Results** The patient is a 40-year-old male who had been placed with a double-J tube under cystoscopy for "left ureteral-pyelic junction stones with left hydronephrosis". After surgery, there was continuous bleeding around the kidney and in the abdominal and pelvic cavity, and multiple surgical explorations were performed to identify the cause and treat the bleeding. Ultimately, the patient was diagnosed with vascular Ehlers-Danlos syndrome. **Conclusion** Vascular Ehlers-Danlos syndrome is a rare subtype of Ehlers-Danlos syndrome, its vascular complications often lead to catastrophic consequences for patients; surgical treatment has a high rate of complications and mortality.

Keywords: Vascular Ehlers-Danlos Syndrome; Connective Tissue Disease; Arterial Rupture; Arterial Aneurysm; COL3A1 Gene

Ehlers-Danlos综合征(ehlers-danlos syndrome, EDS)是一组具有遗传异质性的结缔组织病,通常可累及多系统,临床较为少见,发生率约1/5000^[1],EDS共14个亚型,所有亚型共同特征是关节过度活动、皮肤过度伸展和组织脆弱等,不同亚型的临床特征和严重程度各不相同,包括反复关节脱位、脊柱侧凸、动脉夹层、内脏器官破裂等。EDS的诊断较为复杂,需要与多种疾病进行鉴别诊断,许多患者长期无法得到诊断或被多次误诊^[2]。现将我院收治1例误诊为术后动脉破裂出血的血管型Ehlers-Danlos(vascular ehlers-danlos syndrome, vEDS)综合征患者病历资料汇报如下。

1 临床资料

患者汉族男性,40岁,2022年5月1日主因“左腰腹部突发疼痛伴发热21天”就诊于当地医院急诊行腹部CT示“左侧输尿管-肾盂连接处结石并左肾盂积水(血?),左肾周及输尿管上段周围渗出”,2022年5月4日于泌尿外科住院膀胱镜下左输尿管置双J管,镜下浑浊血尿,左输尿管开口可见喷血。术后左侧腰腹部仍感疼痛及渐进加重,伴间断发热。双J管术后

仍左侧腰腹部疼痛,呈持续性绞痛,阵发性加剧,伴恶心、呕吐,持续性发热,体温最高38.6℃左右,诉有明显血尿,伴血凝块。遂再次就诊于泌尿外科。专科查体:左肾区叩痛,右肾区无叩痛,左侧输尿管走行区压痛,左侧腰腹部及右侧上腹部压痛,无反跳痛。留置尿管,尿液淡红色,伴血凝块。

2022年5月14日肾、输尿管CT示:左肾增大,密度减低,左肾筋膜增厚,左输尿管上端及肾盂扩张,考虑患者左输尿管结石术后,肾盂扩张,积血可能,于超声引导下左侧肾穿刺置管引流,抽出血凝块,未见明显尿液流出,考虑肾盂内积血,无法行置管引流。继续纠正贫血、抗生素抗感染及补液等对症处理。

2022年5月17日复查肾、输尿管CT示左肾增大,密度欠均匀,左肾盂扩张,左肾炎性改变及周围渗出;腹盆腔内积血。患者2022年5月19日18:30左右突发肉眼血尿,考虑左肾内出血可能,请介入科会诊急诊在局麻行DSA下选择性肾动脉造影+DSA下选择性左肾动脉分支栓塞治疗,术后转入ICU,期间因患者贫血状态,多次行血液制品输注。

2022年5月20日患者留置尿管见引流出暗红色液体,患者

【第一作者】 宋启程,男,硕士研究生。主要研究方向:风湿免疫疾病。E-mail: 172219380@qq.com

【通讯作者】 潘文萍,女,副主任医师。主要研究方向:风湿免疫疾病。E-mail: wenping7622@126.com

血压日90/58mmHg上下，心率120次/分，考虑仍有肾脏出血可能。请泌尿科会诊，于2022年5月20日19:35在全麻下行膀胱镜检查术+开腹探查术+膀胱血块清除术。膀胱镜见：膀胱内充满血块，应用冲洗球无法将血块冲出，考虑血块机化取出困难。行膀胱切开取出血块。打开腹膜，可见腹腔大量血性积液流出，为不凝血，吸尽积液。于膀胱后壁切开膀胱，探查膀胱内充满血块，将血块清除，见左侧输尿管内双J管向外脱出，拔除双J管。术中可见回盲部系膜处及升结肠外侧系膜处见多处血肿，见血肿慢性渗血至腹腔内，给予丝线缝合结扎止血。左上腹腹膜外可扪及突起包块，考虑左侧腹膜后血肿。

2022年5月31日患者术后腹腔引流血液较多，血压再次下降，考虑存在活动性出血，急查CT示：腹、盆腔积液；腹壁下血肿形成可能。胃肠外科会诊：考虑患者术后腹胀引起腹壁血管破裂出血可能性大，腹盆CT肝被膜下出血；腹盆腔积液较前增多；肠管积气、积液；腹壁皮下脂肪组织内密度增高，需急诊行开腹探查术。于全麻下再行腹探查术+腹壁血肿清创术，剪开腹直肌前鞘，可见右侧偏外腹壁下血肿形成。清除血肿，探查见右侧腹壁下动脉断裂出血，血液流入腹腔。将腹壁下动脉断端游离后，丝线、Hem-o-lok双重结扎止血。再剪开腹膜缝线，进入腹腔探查。腹腔内可见大量血块，清出血块及出血约2000mL。

2022年6月6日术后转入泌尿外科，给予抗生素控制感染，给予补液，给予定期换药，患者术后恢复可。6~9腹部CT：右肾前方可见稍低密度灶，动脉瘤可能；肠管扩张积气、积液；腹、盆腔积液。2022年6月27日泌尿外科出院诊

断：(1)左肾动脉分支破裂出血；(2)右侧腹壁下动脉断裂出血；(3)左肾盂积血；(4)腹腔积血；(5)重度贫血；(6)肺部感染；(7)泌尿系感染；(8)左输尿管结石；(9)肠粘连；(10)肝功能异常；(11)肾功能异常；(12)凝血功能紊乱；(13)左侧输尿管支架置入术后；(14)双足畸形；(15)营养风险。

2022年7月4日患者因“发热3天，呕血半天”就诊于我院，3天前无明显诱因出现发热，伴有畏寒、寒战，就诊于我院急诊科，给予“抗感染、补液”等治疗。自述半天前服用“凝血酶冻干粉”后出现呕血，呕吐出咖啡色胃内容物，总共呕血10余次，呕血总量不详，患者诉恶心、腹痛，心慌。无便血、黑便，无头晕、头痛，无胸闷、憋喘等不适，给予“醋酸奥曲肽、PPI制剂”等，仍有间断呕血，仍诉恶心。查体：全身皮肤黄染，皮肤菲薄，胸壁下血管清晰可见，眼球突出，结膜黄染，脸、鼻瘦削，嘴唇薄，双手手指修长，双下肢色素脱失，双足足趾畸形，双下肢可见多处皮肤瘀斑(图1)。

追问患者家族史母亲有双足踇趾外翻畸形史。外送COL3A1基因致病性突变(图2)。考虑患者诊断为血管型Ehlers-Danlos (vEDS)，给予患者止血，输血，补液，抗感染等对症处理，住院期间出现感染性休克，血培养示屎肠球菌，给予患者万古霉素抗感染治疗，效果欠佳，2022年7月12日患者再次出现意识不清，双眼向左上凝视，呼之不应，心室率117次/分，呼吸34次/分，血压下降至83/47mmHg，血氧饱和度测不出，压眶反射消失，瞳孔对光反射减弱，与患者家属沟通后，患者家属拒绝气管插管等抢救措施并放弃抢救，后患者临床死亡。

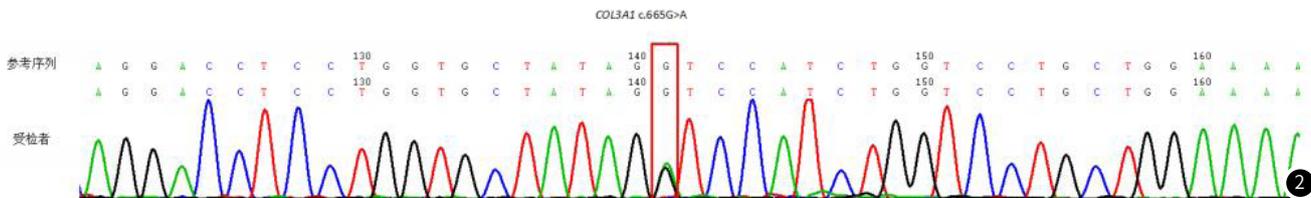
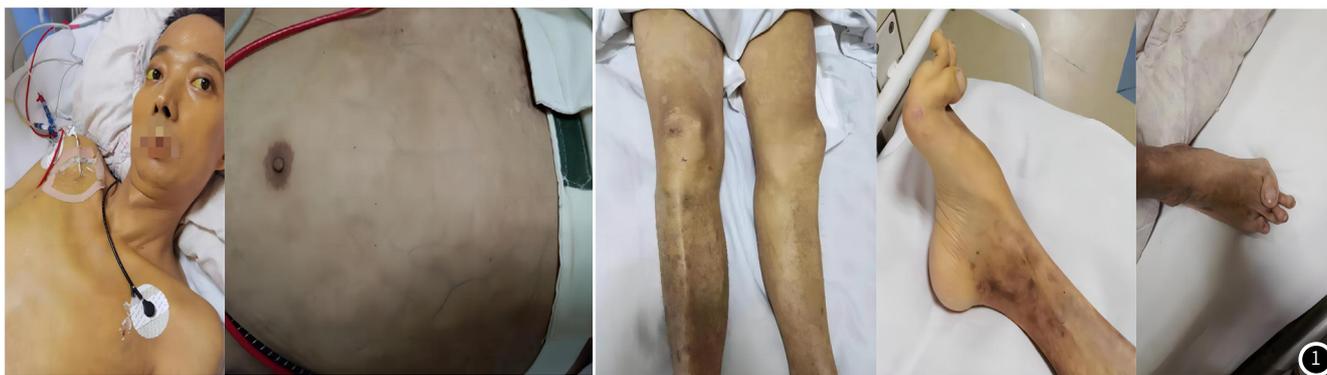


图1 患者的皮肤关节等表现。图2 患者COL3A1基因变异c.665G>A Sanger测序验证结果示意图。

2 讨论

vEDS是EDS患者分型中较为少见的亚型，发病率在1/200000~1/50000之间，在所有EDS病例中约占4%^[3]。血管破裂，血管夹层，胃肠道穿孔以及器官破裂为常见表现，预后较差，临床死亡常继发于血管和器官破裂相关的并发症^[4]。典型

面部特征为：眼睛大、下巴小、脸颊凹陷、鼻子和嘴唇薄、耳廓畸形^[2]。皮肤表现为：薄而透明，静脉明显可见，以及与创伤无关的/出现在脸、背等不寻常部位的瘀伤^[2]。其临床表现与COL3A1基因及其编码的胶原蛋白III与vEDS有密切关系。Pepin等^[5]对220例vEDS先证者进行突变检测，结果在135例中检测到

COL3A1基因突变。该基因定位于染色体2q24.3~q31区域,编码III型胶原的 $\alpha 1$ 前胶原蛋白。III型胶原是由3条 α 前胶原蛋白构成的异源三聚体,其中心部分构成三聚体螺旋结构。在vEDS患者中,突变中断了三个单体中的正常序列,导致无功能的III型胶原蛋白生成。含有突变链的三聚体不能分泌,在细胞内分解,或在细胞内大量积累,最终导致III型胶原蛋白严重减少。III型胶原蛋白是动脉管壁的重要组成部分,主要分布在血管壁、胃肠道、子宫等组织中,该蛋白的减少或胶原结构异常导致vEDS患者相关组织出现病理变化从而引起临床症状。皮肤和韧带组织内胶原蛋白中III型仅占15%,这能解释部分vEDS患者的皮肤和关节病变并不像其他类型那样典型^[6]。尽管面部特征和皮肤关节表现在vEDS患者中不是最主要的临床表现,但往往临床最先及最容易发现,在诊疗中应提高警惕。

该患者为青年男性,存在EDS的典型皮肤,关节等表现,最后根据患者既往史,家族史及基因检测,确诊为vEDS。该病例的既往误诊与临床体格检查不细致,对该病了解较少以及频繁手术后手术相关出血风险干扰临床判断相关。对疑似vEDS的患者,评估应包括详细的病史及查体,包括彻底的家族史评估,当出现伴随皮肤关节异常表现的动脉破裂或肠破裂等,应怀疑vEDS的诊断。由于vEDS的皮肤关节症状与其他遗传性结缔组织疾病(包括过度活动谱系障碍,马凡综合征,Loeys-Dietz综合征,I型胶原相关重叠疾病等)存在相似性,仅通过临床症状有时很难精准地诊断为EDS的某个亚型。因此,诊断应基于临床表现,并经分子基因检测证实。详细的病史采集和多系统深度表型评估可提高基因检测的诊断率。基因检测可用于鉴别诊断、明确EDS诊断及区别不同EDS亚型。对于该例患者经基因检测,发现患者COL3A1基因为染色体坐标chr2:189854150发生突变NM_000090.4:c.665G>A:p.Gly222Asp。该变异为错义突变,收录于HGMD数据库(CM1412428),ClinVar数据库1条记录显示该变异为致病性变异。

vEDS目前尚无根治性治疗,总体治疗原则仍以预防创伤发生及促进伤口愈合等对症治疗为主。由于血管脆性增加,日常生活应避免创伤及引起血压剧烈变化的运动,以防止血管及内脏破裂,并定期监测血压;临床检查应尽量以无创性的影像检查为主^[2]。动脉瘤的形成甚至破裂,动脉夹层,结肠等空腔脏器的破裂常发生于vEDS亚型^[7],同时,因vEDS全身组织脆弱,器官及伤口的愈合缓慢,对vEDS的手术及药物治疗更加困难,目前为止,针对vEDS患者的介入治疗和血管手术相关数据有限,vEDS患者术后并发症发生率和病死率均较高^[8],因此手术治疗通常不作为vEDS患者血管疾病治疗的首选。但如果发生动脉破裂等紧急情况,则应考虑急诊手术的可能,腔内介入治疗的风险可能低于开放性手术,但二者均有较高的并发症发生率^[9]。在术中应尽可能减少探查,降低损伤。回顾本例患者的诊疗,由于vEDS患者结缔组织和血管脆弱,患者双J管、引流管置入及栓塞、结扎止血均未达到预期效果并引发了更高的出血风险。不推荐vEDS患者接受喹诺酮类抗生素治疗,因为这类药物会增加主动脉夹层、肌腱炎和肌腱断裂的风险^[10],阿司匹林或NSAIDs等药物使用可能会增加出血风险也

应该慎重^[11]。目前有临床研究证实作为胶原蛋白纤维交叉排列的辅助因子^[12],维生素C对减少vEDS患者皮肤瘀斑并促进伤口愈合有效^[8]。也有临床研究显示血管EDS患者内膜-中膜厚度降低与作用与极脆性组织的机械应力增加有关^[13],塞利洛尔可以降低vEDS患者夹层发生率^[14]。此外,目前已被证明醋酸去氨加压素可以使血管EDS患儿的出血时间正常化,因此醋酸去氨加压素也被报道可以减少那些接受创伤性手术的患者出血倾向^[15]。重组因子VIIa目前也有报道用于血管EDS患者的出血并发症^[16]。

综上所述,vEDS临床少见且容易误诊,典型的面部及皮肤特征有助于临床医师早期鉴别诊断,侵入性检查及手术均应慎重,以避免血管破裂等并发症的发生。

参考文献

- [1] Ghali N, Sobey G, Burrows N. Ehlers-Danlos syndromes [J]. *BMJ*, 2019, 366: 4966.
- [2] 仇建国, 吴南. 中国Ehlers-Danlos综合征诊疗指南 [J]. *罕见病研究*, 2023, 2 (4): 554-588.
- [3] Byers P H, 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 (1): 40-47.
- [4] Byers P H. Vascular ehlers-danlos syndrome [J]. *GeneReviews*®, 1999.
- [5] Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type [J]. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342 (10): 673-680.
- [6] 王宪伟, 刘光强, 王伟, 等. 血管型Ehlers-Danlos综合征2例及一家系报道并文献复习 [J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20 (6): 594-598.
- [7] van de Laar I M B H, Baas A F, De Backer J, et al. Surveillance and monitoring in vascular Ehlers-Danlos syndrome in European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) [J]. *European Journal of Medical Genetics*, 2022, 65 (9): 104557.
- [8] Prentice D A, Pearson W A, Fogarty J. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: treatment of a complex abdominal wound with vitamin C and mesenchymal stromal cells [J]. *Advances in Skin&Wound Care*, 2021, 34 (7): 1-6.
- [9] Eagleton M J. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome [J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2016, 64 (6): 1869-1880.
- [10] Chohan K, Mittal N, McGillis L, et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders [J]. *Chronic Respiratory Disease*, 2021, 18: 14799731211025313.
- [11] Paepe A D, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders [J]. *British Journal of Haematology*, 2004, 127 (5): 491-500.
- [12] Malfait F, De Paepe A. The ehlers-danlos syndrome [J]. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*, 2014: 129-143.
- [13] Boutouyrie P, Germain D P, Fiessinger J N, et al. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome [J]. *Circulation*, 2004, 109 (12): 1530-1535.
- [14] Frank M, Adham S, Seigle S, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: long-term observational study [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73 (15): 1948-1957.
- [15] Rombaut L, Malfait F, Cools A, et al. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type [J]. *Disability and Rehabilitation*, 2010, 32 (16): 1339-1345.
- [16] Faber P, Craig W L, Duncan J L, et al. The successful use of recombinant factor VIIa in a patient with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2007, 51 (9): 1277-1279.

(收稿日期: 2024-11-05)

(校对编辑: 韩敏求)