

遺傳性出血性血管擴張症 之介紹及治療

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 蕭如君、賴永融、李建瑩

中山醫學大學醫學系兼任講師 蔡敏鈴

摘要

遺傳性出血性血管擴張症是一種因血管生成異常的染色體顯性遺傳疾病。其典型症狀為在黏膜表層、皮膚、嘴、唇、手指等部位易有因毛細血管擴張所導致的皮下出血瘀點。患者通常在孩童時期即有反覆性鼻出血的症狀，也常見胃腸道出血症狀，至於可能侵犯的內臟部位包括有肺臟、肝臟、腦部等。由於基因缺陷致使病人血管缺乏彈性、血管壁薄、血管因收縮不良容易捲曲變形而易引起出血。患者由於長期慢性出血，以致大部份患者會出現缺鐵性貧血的症狀，其中大約10~30%患者必須長期仰賴輸血來補充失去的血液。目前對於嚴重出血症狀的遺傳性出血性血管擴張症患者，臨床上廣泛的使用止血劑及荷爾蒙製劑來改善其出血情況。

關鍵字：遺傳性出血性血管擴張症、雌激素-黃體激素、hereditary hemorrhagic telangiectasia、osler-weber-rendu syndrome、estrogen-progesterone

壹、前言

遺傳性出血性血管擴張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT）是由Osler、Weber及Rendu三位學者先後加以描述的一種遺傳疾病，故亦稱為Osler-Weber-Rendu syndrome¹。它是由於基因缺陷所導致的一種顯性遺傳疾病，目前已知與造成血管生成及修補異常有關，非血液凝固問題或凝血因子缺乏所造成，是屬於一種血管畸形病變。患者血管缺乏彈性、血管壁薄、血管易

捲曲變形，輕微碰撞即可能造成毛細血管破裂而出血。此疾病主要盛行於白種人，亞洲人則較為罕見²。

貳、遺傳模式

遺傳性出血性血管擴張症為一種體染色體顯性遺傳疾病，患者的子女無分性別，皆有一半的機率會遺傳到帶有缺陷的基因，若遺傳到則會罹病。目前已知至少有5種以上的相關缺陷基因會引起HHT（見表一），其中以HHT1及HHT2最為常見：（1）HHT1

基因缺陷在第9號染色體，其轉錄出endoglin (ENG) 蛋白質，缺少ENG時血管的修補與新生便會產生問題。(2) HHT2在第12號染色體，與ALK-1 (activin receptor-like kinase) 有關，小部份病人會合併有位於18q21.1此段的基因缺陷，其與毛細血管的擴張和鼻出血有關聯性。總括來說HHT的致病分子機轉與轉化生長因子 (transforming growth factor beta (TGF-β)) 之訊息傳遞機制發生異常有密切的相關性^{1,3}。

表一 HHT相關致病基因

HHT表型	致病基因	染色體位
HHT1	ENG (endoglin)	9q33-34
HHT2	ALK-1 or ACVRL1 Smad4/MADH4 (protein product)	12q11-q14 18q21.1
HHT3	尚未被確認	5q31.3-q32
HHT4	尚未被確認	chromosomes 7

參、臨床表徵

患者在幼年期即開始出現自發性、反覆性鼻出血症狀，且隨年紀的增長逐漸出現內臟動靜脈畸形病變。除了出現典型缺鐵性貧血的特徵之外，一般實驗室檢查通常不會出現異常。在各種黏膜組織 (特別是口腔黏膜、鼻黏膜)、皮膚、手、唇、舌、臉、泌尿生殖器部位常會發現因毛細血管擴張所引起的點狀出血瘀點^{1,2}。有80%患者會以自發性、反覆性鼻出血為首要的症狀，有50%的患者在20歲之前即開始鼻出血，30歲之後則有93%的患者會出現經常性的鼻出血症狀^{2,3}。此外也可能侵犯內臟器官，如：胃腸道、肝臟、肺臟、腦部等部位，因產生動靜脈畸形病變而造成長期慢性的出血。出血的症狀會隨年齡增長而有日漸惡化之趨勢，且根據研究報告指出，同一家族中往往出血部位也會相近。內臟動靜脈

血管畸形病變通常不會在一出生就顯現，它會緩慢持續的演進，約在16歲左右才會出現一些血管畸形病變相關徵兆，90%以上的HHT病人在40歲以上即發展出血管畸形病變之相關出血症狀^{1,4}。

肆、診斷

HHT須透過基因篩檢定位出缺陷基因。目前是依據curacao criteria之診斷標準 (見表二)，除了口腔黏膜、皮膚、手、唇、舌、臉、泌尿生殖器部位出現點狀出血瘀點外，內臟的血管畸形病變則需透過電腦斷層掃描、核磁共振攝影術、血管攝影或內視鏡才能確認^{1,2}。

表二 HHT之診斷標準

依據curacao criteria之診斷標準	
項目	內容
1.鼻出血	自發性、反覆性流鼻血
2.毛細血管擴張	出現部位： 唇、口腔黏膜、手指鼻部
3.內臟病灶	腸胃道毛細血管擴張 肺部動靜脈畸形 肝臟動靜脈畸形 腦部動靜脈畸形 脊髓動靜脈畸形
4.有家族史	
(診斷標準)	
確定診斷：三項症狀 (含) 以上	
疑似診斷：兩項症狀 (含) 以上	
不符診斷：少於兩項症狀	

伍、治療綜論

一、治療原則

出血的情形若尚屬輕微，可以不處置；但病人的出血狀況已影響到健康則根據不同的病灶處也有不同的處置方式。基本上，可分外科手術及內科藥物治療。通常HHT病人的內臟血管出血範圍很廣泛，光是透過手術治療可能無法根本治癒疾病^{1,3}。

以下針對各種症狀進一步介紹其處置方法：

（一）鼻出血

處置依病人的狀況有不同的處理方式，輕者可自行鼻填塞止血，或給予鼻潤滑劑，也可施行雷射燒灼術或行鼻中隔上皮整型手術（septodermoplasty），嚴重者須施行動脈結紮術^{1,2}。具生育力女性可考慮以estrogen-progesterone做起始治療來改善鼻出血症狀⁵。也會給予antifibrinolytic agents來止血^{1,3}。臨床上相關試驗證明estrogen合併progesterone確實是可減少鼻出血的發作頻率⁵⁻⁹。

（二）胃腸道出血

通常胃腸道出血若不嚴重，可不做處置，除非積極的鐵劑治療也無法讓病人的血紅素恢復正常方需治療。治療方式是先用內視鏡檢法定位出血部位，再利用內視鏡或雷射燒灼止血，或行外科手術將病灶區域切除。內科治療同樣是以estrogen合併progesterone及antifibrinolytic agents^{3,10}或加上H2-blockers或proton pump inhibitors（輔助治療）來處置^{1,4}。

（三）肺部動靜脈畸形

肺部動靜脈畸形可能會沒有徵兆，當出現氣促、運動耐力不良、血氧不足等症狀出現就必須治療。可施行經皮血管栓塞術（percutaneous transcatheter embolization），將病灶處的血管栓塞，此法對於即使是雙側、多發性的病灶皆可處理，並可保留最多的肺功能。唯可能會再復發，必須預防因肺部出血引發腦膿瘍、中風等原因所造成的神經缺損症狀發生，所以建議每年還是要施行電腦斷層掃描來追蹤肺部的病灶是否有繼續演進^{1,11}。

（四）腦部動靜脈畸形

患者若出現腦部動靜脈畸形，對於發生中風的機率就相對提高，所以追蹤腦部的病灶就格外的重要。若腦部血管畸形病灶直徑超過1.0 cm，通常處理方式是施行神經外科手術的栓塞治療（neurovascular surgery embolotherapy）^{1,11}。

（五）肝臟動靜脈畸形

肝臟的動靜脈畸形會造成肝內血管分流，此類病人由於肝實質缺血與肝細胞間隔組織浸潤，常導致肝臟纖維化或肝硬化的情形產生。肝血管分流常會伴隨心臟衰竭。治療方法可施行部分肝臟切除、血管結紮術、血管栓塞或考慮肝臟移植¹。

二、藥物治療

（一）鐵劑

病人由於長期慢性出血（鼻出血、胃腸道出血），常導致缺鐵性貧血，治療方式可以補充鐵劑，若無法忍受口服鐵劑所帶來的不舒適感，可改成注射投予。若有須要亦可幫病人輸血^{1,3}。

（二）止血劑（antifibrinolytic agents）

包括tranexamic acid及aminocaproic acid，作用機轉為抑制因過度纖維蛋白分解作用所引起的出血，臨床上廣泛使用來預防或改善HHT患者黏膜出血症狀^{3,10}。

（三）荷爾蒙製劑（hormonal or anti-hormonal agents）

1. 雌激素（estrogen）合併黃體素（progesterone）：

作用機轉為與細胞內的受體結合，刺激DNA及RNA合成蛋白質，加厚血管和增加血管的發育，以強化血管壁，並抑制血管的通透性及抗胞漿素^{2,3}。使用劑量可由低劑量開始。雖然高劑量使用效果會比低劑量效果好，但副作用也增大，原則上仍建議以低劑量長期使用⁶。藥膏（0.1% estriol ointment 2次/天）可使用於鼻黏膜上以誘導鼻黏膜細胞扁平化，減低血管的脆弱度，增加血管對外力的抵抗力³。臨床上一些相關試驗，發現單獨使用雌激素與安慰劑相比較，通常沒有有意義的差異，顯示單獨使用雌激素來改善出血症狀的效果並不好，但是雌激素合併黃體素（如：ethinyl estradiol 0.05 mg/day合併norethisterone 1 mg/day）的相關試驗與對照組（使用安慰劑或單獨使用雌激素）相比較，顯示有很多患者確實都減少了鼻出血發作及輸血的頻率⁵⁻⁹。

臨床上建議荷爾蒙製劑（雌激素合併黃體素）可用於具生育力的女性為起始治療，至於一般患者還是建議在試過各種方法仍出現嚴

重出血症狀的病人再行使用，因為長期服用女性荷爾蒙（特別是男性患者），勢必出現一些相關副作用（如：體液滯留、胸部脹痛、腹痛、女性子宮不正常出血、蛋白尿、男性性慾減退、睪丸萎縮等）。長期服用荷爾蒙製劑也應追蹤其潛在風險（有增加血栓栓塞機率之虞）^{1,5}。

2. 抗荷爾蒙製劑：

臨床試驗在停經婦女給予tamoxifen 20 mg/day持續使用6個月，對於改善鼻出血症狀及減低輸血頻率也得到令人滿意的療效⁵。

（四）血管生成抑制劑 (angiogenesis inhibitors)

有許多關於使用血管生成抑制劑bevacizumab令人振奮的案例，其成效主要與改善出血症狀、降低心輸出量及肝臟大小有關。臨床上曾讓一名案例暫時免於肝臟移植的需要。不過此療法必須一再重複，相關臨床試驗目前仍在招募成員來獲得更進一步的經驗¹。

表三 臨床試驗顯示有療效之荷爾蒙製劑⁵

遺傳性出血性血管擴張症之荷爾蒙治療	
荷爾蒙製劑	藥品及劑量
estrogen	ethinyl estradiol: 0.25-1.0 mg/day每7~10 day依症狀再逐漸減量。 男性則選擇加或不加methyltestosterone（劑量未定）
	dienoestrol（0.01%）陰道軟膏，局部使用於鼻黏膜，每天1次
estrogen加上progesteron	ethinyl estradiol 0.05 mg/day加上norethisterone 1 mg/day
	norethynodrel 2.5~5 mg/day加上mestranol 0.075~0.1 mg/day
progesteron	megestrol acetate 180~240 mg/day
	medroxyprogesterone 10~20 mg/day
androgen	danazol 200 mg tid
anti-estrogen	tamoxifen 20 mg/day（建議用於停經期後婦女身上）

(五) 其它

免疫抑制劑（如：sirolimus、interferon）的使用，目前仍有爭議。其使用主要是用以改善皮膚、口腔黏膜、上胃腸道的血管擴張情形，至於臨床相關試驗則仍在發展中¹。

陸、併發症

由於患者長期慢性出血，容易產生全身非特異性的小血栓，發生栓塞的機率會比一般人高，併發症包括有：腦中風、心肌梗塞、敗血性血栓等。關於內科藥物治療，也必須告知病人，無論是荷爾蒙製劑或止血劑皆會增加血管栓塞的風險，所以對血栓發生的前兆必須要有警覺性^{1,4}。

柒、結論

HHT病人，病程一般會持續緩慢的演進，為免出現新的病灶而不自知，定期追蹤是很重要的。在穩定狀態下，每5年必須做一次精密的檢查（電腦斷層掃描或核磁共振攝影術、血管攝影或內視鏡）。HHT病人在長期追蹤下，致死率約10%。除了病人本身的篩檢治療外，家族中其餘成員亦應納入長期追蹤之列。

參考資料：

- Claire Showlin: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). Retrieved from UpToDate clinical knowledge base, institutional edition. This topic last updated: 2009九月 8.
- 行政院衛生署國民健康局遺傳疾病諮詢服務窗口：疾病介紹：2008.
- Robert A Schwartz: Osler-Weber-Rendu Syndrome. Retrieved from eMedicine clinical knowledge base, institutional edition. Last Updated: 2009 May 6.
- Palda V A, Garcia G , Geisthoff U W et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia, J Med Genet Published Online First: 2009 June 23.
- Jameson JJ, Cave DR.: Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia, Laryngoscope 2004; 114: 705-9.
- Hisada T, Kuwabara H, Tsunoda T et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia showing severe anemia which was successfully treated with estrogen, Internal Medicine 1995 ; Vol.34 , No.6 pp.589-592.
- Flessa HC, Glueck HI: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). Management of epistaxis in nine patients using systemic hormone therapy, Arch Otolaryngol 1977 Mar; 103(3): 148-51.
- Vase P: Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind controlled clinical trial, Acta Med Scand 1981; 209: 393-6.
- Hisada T, Kuwabara H, Tsunoda T, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia showing severe anemia which was successfully treated with estrogen, Intern Med 1995; 34: 589-92.
- Korzenik JR, Topazian MD, White R: Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid, N Engl J Med 1994; 331: 1236.
- Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al: Pulmonary arteriovenous malformations, cerebral ischemia and neurologic manifestations, Neurology 2000; 55: 959-64.



Introduction and Therapy of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

Ju-Chun Shiao¹, Yung-Rung Lai¹, Chien-Ying Lee¹, Min-ling Tsai²

Department of Pharmacy, Chung-Shan Medical University Hospital¹

School of Medicine, Chung-Shan Medical University²

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant genetic disease of vascular abnormal. Ecchymosis is the typical symptom found in mucocutaneous, skin, lips, finger because of hemorrhagic telangiectasia. Recurrent epistaxis occur frequently in childhood. And also occur gastrointestinal bleeding. In addition, arteriovenous malformation can found in the pulmonary, liver, cerebral. HHT due to the mutation in gene caused their vascular characterized thin walls, narrow tortuous paths. The presence of multiple arteriovenous malformations (AVMs) that lack intervening capillaries and result in direct connections between arteries and veins. The chronic bleeding cause mild to severe anemia, about 10~30% patients requiring blood transfusion replacement therapy. Hormonal or anti-hormonal therapy and anti-fibrinolytic agents are widely using for treat HHT patients of sever hemorrhagic symptoms.



結晶之美