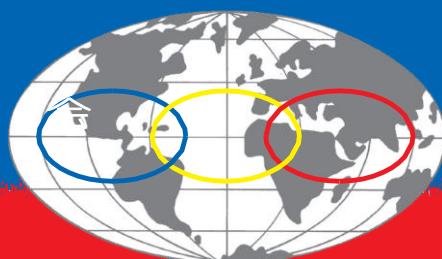


The Journal of Vascular Biology, Medicine, Surgery and Phlebology

OFFICIAL JOURNAL OF



E D I Z I O N I M I N E R V A M E D I C A



血管异常指南

总协调员 *Francesco*

Stillo 前任主席

劳尔·马塔西

普罗比维里学院

章节协调员

Andrea Diociaiuti, Iria Neri, Francesco Stillo, Raul Mattassi,
Vittoria Baraldini, Pietro Dalmonte

作者

Bruno Amato, Orsola Ametrano, Giulia Amico, Vittoria Baraldini,
Giuseppe Bianchini, Corradino Campisi, Elisa Cattaneo, Francesco
Causin, Riccardo Cavalli, Giacomo Colletti, Marialuisa Corbeddu,
Paola Coppo, Pietro Dalmonte, Antonio de Fiores, Piero di Giosepe,
May el Hachem, Francesco Esposito, Ezio Fulcheri, Carlo Gandolfo,
Francesca

Corrado Occella, Massimiliano Orso, Fabio Pagella, Guglielmo Paolantonio,
Francesco Pasetti, Massimo Rollo, Federica Ruggiero, Luigino Santecchia,
Luigina Spaccini, Francesco Stillo, Maurizio Taurino, Massimo Vaghi,
詹尼·韦塞利奥, 马里奥·扎马, 阿尔弗雷多·佐卡

合著者

Maria Aguglia, Enza L. Castronovo, Elena De Lorenzi, Elena Fontana,
Elena Gusson, Jessica Lanza, Roberta Lizzio, Maria M. Mancardi, Erica Rosina

总协调员

弗朗切斯科·斯蒂洛
意大利罗马皇家科学院血管异常外科服务中心前任主席
劳尔·马塔西
科勒乔·普罗比维里·西萨夫
血管外科服务，人道主义认证协会，意大利瓦雷塞

章节协调员

安德烈亚·迪奥西亚尤蒂
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院儿科皮肤科单元
意大利Vicenza Indrome di Sturge Weber Associazione Iria Neri
意大利博洛尼亚大学S. Orsola Malpighi医院皮肤科
弗朗切斯科·斯蒂洛
意大利罗马皇家科学院血管异常外科服务中心前任主席
劳尔·马塔西
血管外科服务，人道主义认证协会，意大利瓦雷塞
维托里亚·巴拉尔迪尼
血管畸形外科，V. Buzzi儿童医院，FatebeneFratelli-Sacco助理，意大利米兰
皮埃特罗·达尔蒙特
意大利热那亚私人执业者

作者

布鲁诺·阿马托
意大利那不勒斯费德里科第二大学医院血管和普通外科服务
屈光Orsola
意大利那不勒斯Santobono医院儿科皮肤科
朱利亚·阿米科
意大利热那亚Gaslini医学遗传学系
维托里亚·巴拉尔迪尼
血管畸形外科，V. Buzzi儿童医院，FatebeneFratelli-Sacco助理，意大利米兰
朱塞佩·比安奇尼
意大利罗马Istituto Dermopatico Dell'Immacolata血管外科
科拉迪诺·坎皮西
热那亚大学血管和普通外科，意大利热那亚
埃利萨·卡塔尼奥
医学遗传学服务，V. Buzzi儿童医院，FatebeneFratelli-Sacco助理，意大利米兰
弗朗切斯科·老辛
帕多瓦大学医院神经放射科，意大利帕多瓦
里卡尔多·卡瓦利
意大利米兰格兰达奥斯皮代尔·马焦雷·波利尼科基金会儿童皮肤病学科 (Irccs foundation ca'granda Ospedale Maggiore Policlinico)
贾科莫·科莱蒂
意大利米兰，Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber颌面外科私人医生

马里亚卢伊萨·科尔贝杜
罗马Bambino Gesù儿童医院皮肤科，意大利
保拉·科普波
意大利都灵Cittàdella Salute e della Scienza Regina Margherita儿童医院儿科皮肤科
皮埃特罗·达尔蒙特
意大利热那亚Istituto Scientifico Gaslini心脏血管外科私人医生
安东尼奥·德菲奥雷斯
诊断成像超声服务，意大利罗马Casa di Cura Guarnieri认证协会SSN
皮耶罗·迪朱塞佩
意大利米兰整形外科私人医生
安德烈亚·迪奥西亚尤蒂
意大利罗马Bambino Gesù医院Italiana Sindrome di Sturge Weber Associazione皮肤科
梅埃尔哈赫姆
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院DPUO儿科皮肤科，意大利Sindrome di Sturge Weber联合医院
弗朗切斯科·埃斯波西托
紧急放射科，A. O. R. N. 意大利那不勒斯圣波诺-保西里蓬埃齐奥·富尔切里
意大利热那亚大学病理解剖学和组织学系
卡洛·甘多尔福
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院放射科
弗朗西斯卡·格鲁苏
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院整形外科
阿尔巴·古列尔莫
意大利博洛尼亚大学皮肤科
米里亚姆·洛伊齐
意大利博洛尼亚大学皮肤科
弗朗西斯卡·马农扎
加斯里尼科学研究所，热那亚，意大利
劳尔·马塔西
Casa di Cura Humanitas Accreditata SSN, Varese, 意大利
Laura Moneghini
意大利米兰圣保罗医院解剖、病理学和医学遗传学科
尼古拉·蒙扎尼
意大利米兰格兰达·奥斯皮代尔·马焦雷·波利尼科基金会儿科重症监护室
伊里亚内里
意大利博洛尼亚博洛尼亚大学S. Orsola Malpighi Ezio M. Nicodemi
意大利罗马伊迪医院UO整形外科
科拉多·奥切拉
加斯里尼科学研究所，热那亚，意大利
马西米利亚诺奥尔索
意大利佩鲁贾Regione Umbria, Direzione Regionale Salute e福利

法比奥·帕杰拉
意大利帕维亚大学Policlinico San Matteo IRCCS基金会耳鼻喉科

古列尔莫·保兰托尼奥
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院介入放射科

弗朗切斯科·帕塞蒂
加斯里尼科学研究所, 热那亚, 意大利

马西莫·罗洛
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院

费德里卡·鲁杰罗
意大利罗马圣安德里亚医院血管外科

路易吉诺·桑特基亚
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院

路易吉娜·斯帕奇尼
医学遗传学服务, V. Buzzi儿童医院, FatebeneFratelli-Sacco助理, 意大利米兰

弗朗切斯科·斯蒂洛
意大利罗马皇家科学院血管异常外科服务中心前任主席

毛里齐奥·陶里诺
意大利罗马圣安德里亚医院血管外科

马西莫·瓦吉
助理Crema, Cremona, 意大利

詹尼·韦尔塞利奥
意大利米兰Girandola Onlus

马里奥·扎马
意大利罗马Bambino Gesù儿童医院整形外科

阿尔弗雷多·佐卡
意大利米兰FatebeneFratelli助理内科

合著者

玛丽亚·阿古利亚
临床病理学部, PO“Vito Fazzi”, 意大利莱切, 意大利协会HHT Onlus, 意大利罗马

恩扎·卢西亚·卡斯特罗诺沃
血管畸形外科, Ospedale dei Bambini“V. Buzzi”, 助理FatebeneFratelli-Sacco, 意大利米兰

埃琳娜·德洛伦齐
血管畸形外科, Ospedale dei Bambini“V. Buzzi”, 助理FatebeneFratelli-Sacco, 意大利米兰

埃琳娜·丰塔纳
AOUI (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata) di Verona, 意大利Verona
意大利维琴察斯特奇韦伯协会埃琳娜·古森
意大利维罗纳AouI妇女儿童医院眼科病房
意大利维琴察市Sindrome di Sturge Weber Associazione Italiana

杰西卡·兰扎
血管畸形外科, Ospedale dei Bambini“V. Buzzi”, 助理FatebeneFratelli-Sacco, 意大利米兰

罗伯塔·利齐奥
意大利帕维亚大学圣马特奥基金会IRCCS综合诊所耳鼻喉科

玛丽亚·玛格丽塔·曼卡尔迪
IRCCS神经科学系儿童神经精神科。Gaslini“研究所, 热那亚, 意大利

意大利Sindrome di Sturge Weber, Vicenza, 意大利Erica Rosina

医学遗传学服务处, Ospedale dei Bambini“V. Buzzi”, 助理FatebeneFratelli-Sacco, 意大利米兰

技术秘书处

达尼埃莱·奇蒂
IT技术员, 弗拉斯卡蒂, 罗马, 意大利

外聘审计员

马齐亚·卢格里
国家静脉学参考培训中心项目主任
意大利摩德纳Hesperia医院血管外科
意大利摩德纳Hesperia医院血管外科静脉科国家参考培训中心主任

参与的科学社团

瓦斯科拉里Anomalie Vascolari工作室意大利社会(SISAV)

义和团义和团

意大利弗勒博洛贾大学(CIF)

血管性血管病和血管性血管病协会(SIAPAV)

意大利皮肤病学协会(Società italiana di Dermatologia Medica), Chirurgica, Estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (Sidemast)

医疗放射学和干预学的意大利社会(Sirurgia maxillo-facciale Società di chirurgia maxillo-facciale, SICMF)

儿童手足痛意大利社会

病人协会

意大利婴儿血管瘤协会(ILA)

意大利Sindrome di Sturge Weber

Associazione HHT Onlus

内容

1 介绍	4 从证据到建议	31 毛细血管畸形指南
1 定义	4 拟订建议	31 31 引言
1 病因学	4 外部审查	31 定义
1 流行病学	4 更新准则的程序	31 分类和命名法
1 分类	5 关于建议适用性的考虑	32 流行病学
2 结论	5 报告	32 病因病机
3 方法论	6 血管肿瘤指南	32 临床表现
3 工作组的组成	6 血管肿瘤	33 临床变异
3 编辑独立性	6 分类	34 泰莱安卡塔亚斯
3 微微问题的发展	6 婴儿血管瘤	34 诊断
3 文献系统综述	22 先天性血管瘤	34 临床方面
3 文献的选择过程和批评性评价	25 血管内皮瘤和簇状血管瘤	34 组织学

35
超声检查

35
磁共振成像

35
其他调查

36
鉴别诊断

36
治疗

36
激光疗法

38
外科手术

41
[静脉曲张指南](#)

41
导言

41
定义

41
分类

41
流行病学

41
病因学

42
博物学

42
临床方面

43
诊断

43
埃克科罗尔多普勒

43
磁共振成像

44
计算机断层摄影术

44
静脉造影

44
喉镜检查

45
治疗

45
弹性压缩

45
物理治疗

45
药理学

45
侵入性治疗

46
硬化栓塞

46
硬化剂

47
静脉曲张手术

47
重建静脉曲张手术

48
激光手术

48
颌面整形手术

52
[静脉曲张指南](#)

52
介绍

52
定义

52
分类

52
流行病学

53
病因学

53
生理病理学

53
博物学

53
临床方面

54
诊断

54
临床检验

54
仪器诊断

54
多普勒连续波

54
多普勒超声检查

55
磁共振成像

55
CT扫描

55 核医学	66 区别标准：A组证候的临床、流行性和治疗标准	94 柯布综合征
55 动脉造影	66 PIK3CA相关过度生长谱	94 蓝色橡皮泡痣 (BRBN) 或Bean综合征
56 平片摄影	67 rasA1相关疾病	96 马福奇综合征
56 组织学	68 克利佩尔·特里纳奈综合征	97 毛细血管畸形综合征伴动静脉畸形 (CM-AVM)
56 诊断程序的选择	73 丁香	99 小头-毛细血管畸形
57 治疗	74 克拉波	99 遗传性毛细血管扩张斑纹皮肤
58 医疗	75 法瓦	101 淋巴畸形指南
58 外科手术	76 弥漫性毛细血管畸形伴过度生长	101 定义和分类
59 栓塞术	76 头颅-毛细血管畸形 (M-CAP)	101 大囊型肌外 (或普通) 淋巴管畸形
60 经皮酒精化	77 帕克斯-韦伯二氏综合征	103仪器诊断学
61 激光	79 变形杆菌综合征	104 产前诊断
61 冷冻疗法	80 区别标准：B组证候的临床、临床、治疗标准	106 治疗
65 复杂血管畸形指南	80 斯-韦伯二氏综合征	109 核外 (或普通) 微囊型淋巴畸形
65 介绍	86 Osler-Weber-Rendu综合征或遗传性出血性毛细血管扩张症	109个临床方面
65 定义		
66 分类		

109

仪器诊断

110

治疗

112

药理治疗

114

危险的本地化

114

LM颈纵隔合并气道阻塞。 气管切开指征

115

轨道的毫升

116

肠及腹膜后LM

117

复杂淋巴畸形

117

定义

117

全身性淋巴异常

117卡波状淋巴管瘤病

118戈勒姆-斯托特病

118

中枢传导淋巴异常

119

CLM随访

119

CLMS的鉴别诊断

120

MLC治疗

123

原发性淋巴水肿

123

定义和分类

123

临床影像与分期

124

病因学

124

诊断

127

治疗

介绍

意大利第一个关于血管畸形的指南GL是由SISAV于2014年创建的，6年后，该指南打算根据最近发表的研究和最新的科学技术创新来更新它们。为了确保关于这一主题的建议得到尽可能多的分享，并便于在领土上使用，这一领域的主要科学团体也参加了会议：SICVE、CIF、SIAPAV、SIDEMAST、SICMF、SIRM和SICP。考虑到这里描述的先天病理属于罕见疾病（见卫生部关于LEA的第12/01/2017号法令），这些指南的编制目的是允许医生全科医生、儿科医生、放射科医生、皮肤科医生、血管外科医生、整形外科医生、颌面外科医生等发现自己管理任何受影响的PA的人概述最佳诊断-治疗路径。向该领域的专业人士分发这些指南也将产生重要的经济影响，因为它将减少在诊断和确定其病理之前对患者进行的医疗服务的数量，从而对心理健康也有好处。

我们草拟本更新的主要目标是：

- 指出新的分类标准，以正确的医院学框架的疾病的问题；
- 确定特定的诊断方案以优化仪器检查过程；
- 明确不同治疗方法的适应证和结果，以指导最合适的治疗策略。

定义

血管异常是循环系统的一组异质性病理，其特点是形态结构和/或功能改变，其性质、严重程度和范围多种多样，可影响任何类型的血液和/或淋巴管，任何口径和范围。1血管异常是一个具有重大医学和社会意义的问题，因为它们是在儿童或年轻人身上的致残性疾病，具有严重的功能、审美和心理障碍。

病因学

血管异常是由血管胚胎发育的错误引起的，在多因素遗传基础上。在大多数情况下，这些都是零星的形式，发生在有阴性家族史的受试者身上。然而，遗传形式是已知的，它们与各种血管生成因子的遗传联系，这些因子在胚胎发育过程中调节血管的发育。2-4

流行病学

目前，人口中血管异常的全球发生率仍然是一个非单一的数据。几个有大量样本的研究报告显示血管异常的估计值约为4.5%。血管性肿瘤的发病率约为5%，尤其是婴儿血管瘤，这是最常见的异常。5-7

分类

由于临床病理的异质性和过去医学分类的混乱，血管异常的分型仍是一个相当困难和争议的来源。近几十年来，使用一种共享的科学语言的需要导致了寻找一种国际分类，为临床医生提供一种简单实用的工具来识别和管理各种血管异常。1996年，ISSVA国际血管异常研究学会批准了一个简单和示意性的分类，这是ISSVA本身在2014年和2018年通过的随后分类发展的基础。表I，1、8、9代表了Mulliken等人以前分类的演变。1982年的。ISSVA分类具有简单易行、简单易行的优点。它将血管异常分为两大类，这两大类在解剖学和病理学水平上有根本的不同：血管性肿瘤，根据肿瘤侵袭程度分为3类；血管性畸形，由循环系统各个区域的胚胎性改变组成，分为简单和合并，并根据血液-

表一-2014-2018年ISSVA分类。

血管异常
血管肿瘤
良性的
局部侵略性0边界
恶性的
单纯血管畸形
毛细血管畸形-静脉畸形-动脉畸形
淋巴畸形
脉痿
动静脉畸形
毛细血管-静脉畸形
合并血管畸形
毛细血管-淋巴畸形
毛细血管-淋巴-静脉畸形-毛细血管-静脉-动静脉畸形
毛细血管-动静脉畸形
CVAVM主要命名血管异常
毛细血管-淋巴-静脉-动静脉畸形
血管畸形伴其他异常

Namic特征分为高流和低流两个主要亚型，再加上复合和/或组合形式。1, 6, 7最后，对于血管肿瘤和血管畸形，都详细阐述了亚型的分类，并将在本指南的相应章节中分别介绍。这一次划分允许勾勒出这些病理的最佳诊断-治疗途径。

结论

作为罕见的病理，血管异常与通常的一般健康管理相去甚远，从官僚和医学的角度来看，这使患者的道路变得困难。因此，起草和传播这些指南的目的是通过提高治疗医生的认识来最大限度地支持患者。这样，就有可能减少在达到诊断和治疗之前提供的保健服务的数量，从而减少经济影响。最重要的是，患者将从功能和心理角度受益。这些患者的需求代表了我们工作的重点，为此，几个协会参与了这些指南的起草：ILA Ital-Ian血管发育不良协会；Sturge Weber 综合征的意大利关联；HHT Rendu Osler Weber综合征。这些联想起了

重要的作用是采访病人关于他们的疾病和他们对接受的治疗的满意程度。罕见的血管疾病患者，血管异常往往必须进行长途旅行，以获得正确的诊断。几乎每个病人都有疑问和/或问题，有时甚至是痛苦的，但没有得到充分的回答；另一方面，医生发现这种疾病的罕见性是做出精确诊断的重要障碍。因此，病人的联想在帮助建立一个适当的诊断-治疗过程中起着至关重要的作用。自2012年成立以来，SISAV意大利血管异常研究学会的主要目标是汇集科学界所有致力于血管异常研究、诊断和治疗的医学和非医学专业操作员。通过对不同学科专业进行分组，SISAV在医学科学社会的全景中是一个独特的实体，它在法律上是一个多学科概念的表达，通过这一概念，今天必须解决血管异常。

准则总协调员：

弗朗切斯科·斯蒂洛（SISAV总统）；劳尔·马塔西（科学委员会主席）。

参考文献

1. Stillo F、Baraldini V、Dalmonte P、El Hachem M、Mattassi R、Vercel-Lio G、等人。意大利血管异常研究学会的血管异常指南。血管紧张素。2015；342补编1：1-45。
2. 布恩·LM，穆利肯·JB，维库拉·M，沃特金斯·H，塞德曼·J，奥尔森·BR，沃曼·ML 在9P染色体上分配一个位点，用于显性遗传性静脉畸形。Hum mol genet。1994年；39：1583-7。
3. MM血管生成，血管生成，血管瘤和血管畸形AM J Med Genet2002；108：265-82。
4. Vikkulam, Boon LM, Mulliken JB 血管异常的分子遗传学；基质BIOL2001；20:327-35。
5. 格林AK。血管异常：该领域的当前概况。Clini Plast Surg2011；38：1-5。
6. 李BB，拉雷多J，内维尔RF，金YW，做YS。血管畸形的流行病学。In: Mattassi R、Loose D、Vaghi M.编辑。Heman-Giomas和血管畸形。米兰：斯普林格；2015年。
7. 克罗丘克DP、弗里登IJ、曼奇尼AJ、等人 婴儿血管瘤治疗的临床实践指南。儿科2019；1431：E20183475。
8. Wassef M, Enjolras O. 浅表血管畸形：分类、组织病理学和病理。1999年；193：253-64。7 Mulliken JB, Glowacki J 婴幼儿血管瘤和血管畸形：基于血管内皮特性的分类PLAST RECON-STR Surg1982；69：412-22。
9. 先天性血管病变的解剖学分类。扫描电镜；血管外科；1993年；64：219-24。

方法论

THESE指南修订并更新了SISAV于2014年底发布的意大利血管畸形指南¹。2根据意大利国家临床卓越、护理质量和安全中心提供的方法学和实践指征，本更新所遵循的方法是体征级版本。3, 4这些指南是根据AGREE报告质量清单⁵制定的，一旦完成，将使用AGREE II工具进行评估。⁶

工作组的组成

工作组由多学科组成，成员包括以下专业的专家：肿瘤学、血管外科和血管学、普通外科、整形外科、诊断和介入放射学和神经放射学、颌面外科、病理解剖学和组织病理学、医学和分子遗传学、淋巴学、静脉学、小儿外科和肿瘤学。除SISAV外，还涉及与所讨论主题有关的主要科学社团：SICVE、CIF、SIAPAV、SIDEMAST、SICMF、SIRM和SICP。意大利血管发育不良和婴儿血管瘤协会ILA、意大利Sturge Weber综合征协会和HHT Onlus协会也参与了这一过程。

编辑独立性

没有收到用于起草这些准则的外部资金。所有作者都完成了根据方法学手册改编的利益冲突披露表，以产生“Sistema Nazionale Linee Guida”(SNLG)的临床实践指南。Disclosures可在SISAV网站上获得(<http://sisav.eu/conflitti-dinteresse/>)。所有作者都声明，他们没有与本指南所涵盖的主题有关的财务、专业或其他科技冲突。

微微问题的发展

第一个方法学步骤是根据皮科模型“人口”、“干预”、“比较”和

提出建议所依据的“结果”。PICO问题是由多学科作者小组共同提出的。

文献系统综述

作者对每一个微微问题或同质问题组的literature进行了系统的回顾。关于复杂血管畸形的章节，对个别疾病进行了文献检索。在PubMed、Cochrane系统评价数据库CDSR和在Cochrane对照试验中心注册中心进行搜索。搜索仅限于2015年1月以后的时期，从而更新了2014年12月完成的SISAV以前的准则。

文献的选择过程与批判性评价

文献选择由两位作者独立完成，针对每个临床问题或每个主题，基于与PICO元素和考虑的研究设计相关的预先定义的纳入标准。第一次选文是通过阅读标题和摘要来完成的，第二次选文是通过考查所选文章的全文来完成的。两位作者之间的任何分歧都通过讨论解决了。两位作者独立评估了每一篇文章的方法质量，通过具体的质量检查表提供的标志评分版本方法过程。这些检查表用于评估系统评价/荟萃分析、随机临床试验RCT、队列研究、病例对照研究和诊断准确性研究的质量。病例系列的质量通过卫生经济研究所IHE检查表进行评估，⁷虽然病例报告的质量是通过病例报告指南护理检查表来确定的。⁸在使用其他国际指南作为证据基础的情况下，以前使用AGREE II检查表来评估这些指南，将总分60%作为最低可接受门槛维度3和6：最低50%，如CNEC操作手册所示。³通过检查表评估的不同研究设计可归因于不同研究设计的证据水平见表一。

表一-证据的等级。

1++	高质量的荟萃分析，随机临床试验的系统回顾，具有极低偏差风险因子的随机临床试验。
1+	进行良好的荟萃分析，系统评价，低偏置风险因子的随机临床试验。
1-	荟萃分析，系统评价，具有高偏差风险因子的随机临床试验。
2++	与病例对照研究或队列研究相关的高质量系统评价； 高质量的病例对照研究或队列研究，具有非常低的混杂因素、风险或偏差，以及非常高的随机反应概率。
2+	进行良好的病例对照研究或队列对照研究，具有较低的混杂因素或偏差，并有适度的随机反应概率。
2-	病例对照研究或队列对照研究具有非常高的混杂因素或偏见，并有明显的随机反应风险。
3	非分析性研究，例如病例报告和/或临床病例的例子
4	专家意见

从证据到建议

所描述的方法学规定，一旦所包括的文章的方法学质量的评估已经完成，作者填写了每个临床问题的考虑判断表。该模块包括以下九个方面：1) 证据体中证据的可靠性； 2) 结果的一致性； 3) 研究与目标人群的相关性； 4) 对出版偏见的担忧； (5) 平衡利益与危害； 6) 对患者的影响； 7) 在将使用GL的上下文中的可行性； 8) 建议，具体说明证据的力度和方向以及总体水平； 9) 研究建议。

建议的拟订

所有经过审议的判决汇编完成后，提交人于2020年09/12月12日在罗马举行的全体会议上提出并讨论了这些判决。在介绍之后，进行了一个非正式进程，以便就建议的措辞、力度和方向达成共识。

建议分为两个层次：强建议和弱建议。通常情况下，来自良好研究的高质量证据会导致强烈的推荐，但可能会发生，通过评估研究中描述的人群与目标人群之间的差异，患者接受度和IN的可行性-

相反，在某些情况下，技术上的副作用不大，但治疗中没有负面或有争议的方面，而且该主题的临床重要性如此之大，仍然导致强烈的建议。良好临床实践GPP点用于支持指南使用者的决定，由作者小组根据他们的临床经验，即使在证据稀少的情况下，就被认为对良好临床实践至关重要的问题提供指示。建议的程度摘要载于表二。

外部审查

指南GL的最终版本已送交所涉主题的独立专家和患者团体的代表进行公开审查，以听取他们的意见和修改建议。还请审评员说明适用准则的任何便利因素和障碍以及实施建议和工具。

更新准则的程序

计划每三年更新一次GL，从在SNLG网站上公布之日开始。更新中遵循的方法将与本版本中使用的方法相同，或者基于

表二-推荐程度。

医学判断	建议
副作用明显超过预期效果	强烈反对的建议
副作用可能超过预期效果	推荐信弱于
副作用和预期效果之间的平衡接近平衡或不确定	研究建议和试验中的有限使用
预期效果可能大于副作用	赞成/赞成的建议弱
预期效果明显大于副作用	强烈赞成/赞成的推荐
根据起草指南的小组的临床经验推荐的最佳做法	推荐强烈支持/支持良好临床实践的要点GPP

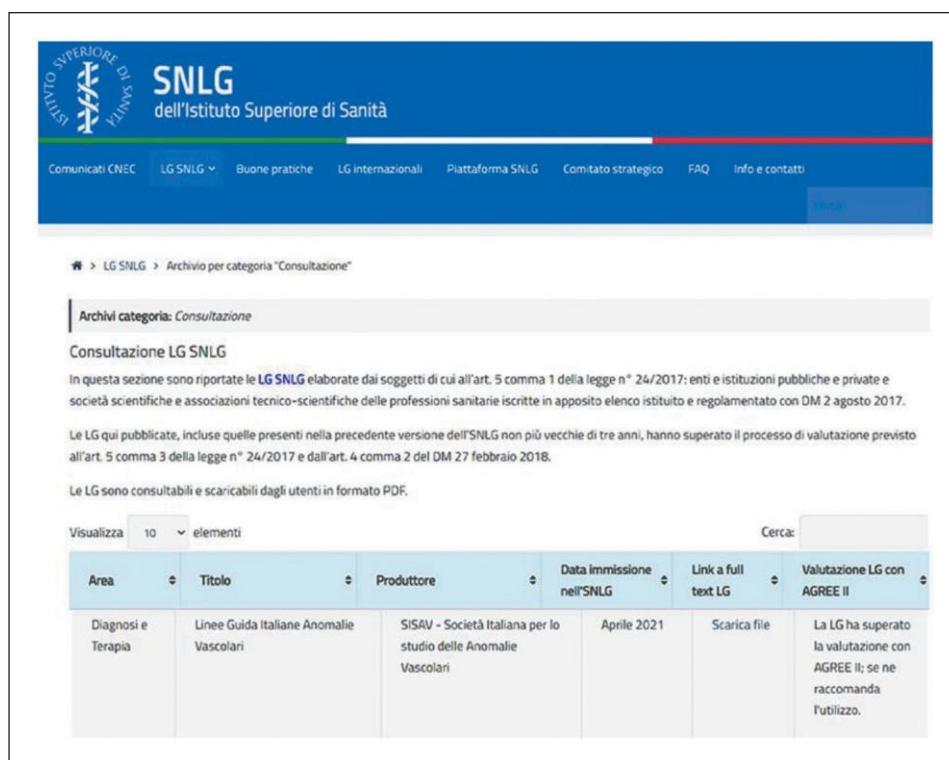


图1.-批准指南SNLG。

等级法。文献检索将从当前检索的日期开始。

关于建议适用性的考虑

在经过深思熟虑的判决的一个特别要点中，提交人小组对就将适用该准则的CON案文建议的措施的适用性表示了一些考虑。特别是，作者认为：干预的可行性是在整个国家范围内，还是只在特殊的一级中心；经验丰富的医疗保健专业人员；执行建议所需的财政资源、医务人员或其他资源。外部审计员进一步考虑了改进执行情况的建议和意见的适用性。

作者小组在制定建议时考虑了适用性的考虑（图1）。

报告

该准则是在商定报告质量的基础上制定的。

参考文献

1. Stillo F, Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Vercel-Lio G, 等人。意大利血管异常研究学会的血管异常指南。血管紧张素。2015; 342补编1: 1-45. 苏格兰校际指导方针网络标志。指南Devel-Oper的手册。爱丁堡: 签名; 2019年。签署出版物号。50; 2020“互联网”。可从: <http://www.sign.ac.uk> [引用2022年, 3月31日]。
2. Centro Nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure. 2020年2月, 第3.02期, 第3.02期。Disponibile al Sito Web: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/02/mo_snlg_v3.02_feb2020.pdf [引用2022年, 3月31日]。
3. Centro Nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure. 2019年4月2日, manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica; 2019[互联网]见: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/mm_v1.3.2_apr_2019.pdf [引用2022年, 3月31日]。[意大利语]。
4. Cartabellotta A, Laganà AS. 同意报告清单: Uno Strumento per Migliorare Il Reporting delle Linee Guida. 证据2016; 87:E1000146。
5. 同意下一步财团。同意二。每个La Valutazione核对应表--一个 della qualità delle linee guida. Fondazione Gimbe: 博洛尼亚, 2011年4月; 2011年[互联网]。可从: www.gimbe.org/agree [引用2022年, 3月31日]。[意大利语]。
6. IHE卫生经济研究所。病例系列研究质量评估检查表。埃德蒙顿 AB: 卫生经济学研究所; 2014“互联网”。可从: <http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/CSSQAC/CSSQAC-关于> [引用2022年, 3月31日]。
7. 加尼耶JJ, 基恩勒G, 奥特曼DG, 等人。护理指南: 基于Consensus的临床病例报告指南的开发。健康医学。2013年; 25: 38-43。

血管肿瘤指南

Andrea Diociaiuti、Marialuisa Corbeddu、Guglielmo Paolantonio、Francesco Esposito、Orsola Ametrano、Paola Coppo、Riccardo Cavalli、Laura Moneghini、Alfredo Zocca、Nicola A. Monzani、Francesca Grussu、Vittoria Baraldini、Mario Zama、May El Hachem

血管肿瘤

分类

“国际血管异常研究学会”ISSVA通过的分类，并于2018年更新和扩展，1将血管肿瘤分为良性、局部侵袭性和恶性肿瘤。我们的章节将治疗良性血管肿瘤和卡波状血管内皮瘤，这是一个low-carly侵袭性的肿瘤。

良性血管肿瘤分为：

- 婴儿血管瘤；
- 先天性血管瘤；
- 快速渐变性丰富（这些肿瘤可伴有血小板减少，

在簇状瘤的情况下，伴有消耗性凝血病Kasabach-Merritt现象）；

- 非内卷性NICH；
- 部分对合性PICH；

• 簇状血管瘤（这些肿瘤可能与血小板减少有关，在簇状血管瘤的情况下，与消耗性凝血病Kasabach-Merritt Phenom-Enon有关）；

- 梭形细胞血管瘤；
- 上皮样血管瘤；
- 化脓性肉芽肿又称小叶毛细血管瘤；
- 其他-含铁血黄素靶向性血管瘤、微静脉性血管瘤、吻合性血管瘤、粘液样血管瘤、乳头状血管瘤、

乳头状血管内皮增生、皮肤上皮样血管瘤结节、获得性弹力性血管瘤、脾沿岸细胞血管瘤；

- 相关病变-血管瘤性小汗腺错构瘤，再活动性血管内皮瘤病，杆菌性血管瘤病。

婴儿血管瘤

分类

婴儿血管瘤IH目前被区分为：

- 基于解剖学-临床水平在：

- 浅表IH--相对于皮肤水平的外生生长；
- 深EI--以被膜厚度的发展为特征；
- 混合性EI；
- 根据以下地区的地形分布：
 - 焦点；
 - 多焦点；
 - 节段的；
 - 爆发的。

流行病学与发病机制

IH是一种非常常见的疾病，在儿童中的患病率为3-10%

其病因仍不清楚，似乎是多因素的。危险因素有：女性性别、高加索人种、早产、剖腹产、双胞胎妊娠、高龄产妇、前置胎盘、先兆子痫²。许多数据表明，内皮细胞的克隆增殖产生血管生成。文献中所怀疑的原因主要有缺氧、三聚体中心栓塞、多能干细胞、体细胞损伤等。VEGF、GLUT1、IGF-2、mTOR复合物、血管生成素Ang-1和Ang-2、E-selectin、Notch通路等参与血管增生的发生

博物学

IH有时在出生时就存在，但最常见的是在生命的最初几周。在某些情况下，它之前是苍白，一个淡蓝色的斑点或一个覆盖着细小毛细血管扩张的区域，这代表了病变的前兆。IH生命周期分为3个阶段：1) 快速繁衍期0-1年；（2）回归期1-5年；渐开线阶段5-10年：5

- IH在增殖初期达到其体积的80%，几乎总是在最初的5-6个月内完成生长。只有3%的IH生长超过生命的9个月。浅表型一般生长到第5个月，而深部型和节段型

它们表现较晚，并持续生长较长时间，甚至长达18个月；

- 消退期的特点是病灶软化，从中央开始变色，体积逐渐缩小，血管逐渐减少；

- 渐开线期的特征是完全或最完全的消退，有时伴有瘢痕结局，如皮肤松弛、萎缩、毛细血管扩张和/或纤维状组织。浅表IHS比深部IHS有更大的瘢痕复发风险。当IH在头3个月出现白化时，密切监测它是很重要的，因为这可能是溃疡的早期迹象，而不是退缩。⁶

临床图片

浅表性IH

浅表性IH表现为丘疹性或结节性病变，颜色为红色或紫红色，表面光滑或分叶，紧张弹性稠度；它的底部很少是pe-dunculated（尺寸是可变的，因为它们可以从几毫米到整个肢体、半躯干等延伸区域的参与）。

深IH

深部IH表现为弹性结节性肿胀，通常边界清楚，覆盖着正常颜色、蓝色或毛细血管扩张的皮肤。

混合IH

混合IH显示有两个组成部分。

IHS可以局限于身体的任何部位，以头颈部为佳，尤其是面部中部的骨性突起上方。节段性病变可能与潜在的异常有关，例如，在广泛的面部血管瘤或“骨盆”（会阴、外生殖器畸形、脂肪脊膜膨出、内脏异常、肛门闭锁或皮肤标记）、“骶骨”（脊柱闭合不全、肛门畸形、皮肤异常、肾脏或泌尿系统畸形、腰骶血管瘤）和“腰椎”（即下体区域、泌尿生殖系统异常、溃疡、脊髓病、骨骼异常、肛门直肠畸形、动脉和肾脏异常）的情况下，肛门或腰骶中线存在。

与骨盆/骶骨/腰椎经常相关的最严重的畸形是脂肪脊膜膨出。

所有有节段性、中线性腰骶部或会阴IH的新生儿，即使神经学无症状，也要进行脊柱和腹盆MRI检查。

法克斯综合征

Phaces综合征由I. Frieden于1996年描述为Phace。最后的S对应于胸骨的de-fect是后来添加的。女性比男性受影响更大9/1比率。节段性IHS似乎是由于受影响皮肤区域的血管缺损而导致的，事实上，它们通常在出生时就有大面积的贫血。Phaces是缩略词，代表：后颅窝P畸形；H血管瘤；A-动脉异常，尤其是主动脉；C-心脏缺损；眼部异常；S-胸骨或脐上中缝缺损。在大多数病例中，这种综合征表现不完全，但面部几乎总是有节段性血管瘤，有时有胡须分布，累及以下区域：下颌区、耳前区、下颏、下唇、颈部，有时胸骨，或上肢延伸至侧胸区

婴儿血管瘤生长缓慢或停滞

它是IH的一个罕见的变种。临床上表现为细小或粗大的毛细血管扩张形成的血管斑块，呈网状，30%的病例可出现增生区。这些区域最常表现为血管瘤性丘疹，主要分布在病变的外围。根据定义，增殖成分不超过总面积的30%。IHMA常出现血管收缩晕。身体下半部分尤其是四肢、会阴区和臀部是最受影响的部位。一个可能的并发症是溃疡，更多发生在会阴局部。有时与受累组织的过度或萎缩有关。IHMA与经典IH的不同之处不仅在于其形态上的异常和低增殖率，而且由于其发病时间多为先天性，且经常缺乏常见的IH相关危险因素。节段性IHMA也可与闭合障碍和结构异常相关，尤其是位于身体下部的IHMA。

内脏IHS

内脏定位是罕见的，但可能被低估了。如有多发疹性血管瘤、粟粒性血管瘤病、6个月以下结节性血管瘤5个以上、肝肿大或有充血性心脏病征象者，均应采用超声检查肝脏定位。肝血管瘤可为局灶性、多灶性或弥漫性

在节段性腮腺血管瘤的情况下，其他的皮外定位可能发生在喉水平，更少发生在颅内或椎管内的中枢神经系统。为了确保及时的专家评估和减少并发症的潜在风险，高危婴儿血管瘤的识别是必要的。

高风险IHS分为：

- 危及生命的病变阻塞性声门下IHS，大IHS引起心脏或肝脏衰竭；
- 有可能影响眶周、鼻、唇、喉-气管、关节、听道功能的病变；
- 与心理相关的有美学后果风险的病变，局限于嘴唇、鼻子、滤器、下巴、脸颊、唇部，女性有口腔畸形、乳腺或溃疡，对局部着装无反应；
- 有可能出现结构异常的病变，如颅顶或腰部。

10-12

在IH有并发症风险的情况下，患者必须尽早到达转诊中心，以寻求及时干预和更好的治疗结果。

为了决定是否将患者转诊中心，儿科医生可以帮助自己使用婴儿血管瘤转诊评分IHRES，¹³这是一个由一组国际专家开发并由欧洲和意大利儿科医生测试的有效评估量表。IHRES的目标是提高医疗保健专业人员的能力，以决定何时将IH患者送往转诊中心。第一部分由简单的是/否问题构成，以确定以下风险因素：

- 并发症或潜在的并发症风险—视力障碍、进食困难、喉鸣音；
- 面部和/或耳朵中间三分之一部位定位；
- 女性乳腺区域定位；
- 定位于腰骶部中线；
- 振幅 $\geq 4\text{cm}$ ，局灶性或节段性；
- 血管瘤数 ≥ 5 。

如果答案是肯定的，病人应该被送到转诊中心。如果所有的答案都是否定的，将编制一个关于血管瘤部位、最大血管瘤的大小、儿童的年龄和血管瘤在最近两周的生长情况的更详细的表格。评分 ≥ 4 分，患者必须被送往转诊中心。如果评分 < 4 ，患者将由他/她的护理人员进行监测，在前6个月的每次随访中，护理人员将重复量表评估。

诊断

IH的诊断一般是临床上的。有些本地化需要多专家的方法。尤其是眼眶周围的IHS需要眼科医生，而喉和耳部的IHS需要耳鼻喉科医生。心脏病专家应参与寻找与节段形式相关的心脏异常，并在肝血管瘤导致心力衰竭风险的情况下。神经外科医生对于评估与PHACE综合征相关的大脑异常是不可或缺的。

诊断性调查

在诊断怀疑的情况下，首选的调查方法是生态彩色多普勒。在极少数情况下，尤其是深部病变，可能需要组织学证实表I。然而，在特殊情况下，需要额外的深入研究：例如，脑部或腹盆腔核磁共振，超声心动图和眼科评估是必要的，以调查综合征的形式。所有眼周性IH的儿童也需要进行眼部咨询。此外，超声心动图可作为筛查检查的病人患有大的SEG-Mental血管瘤和儿童肝血管瘤和明显的动静脉分流。

问题1

HI“胡须”分布和喉部喘鸣的患者需要进行哪些诊断调查？

以下建议是从2015年SISAV的Previous指南中引进的。最近的文献回顾显示，没有证据表明以前的建议发生了变化。

建议

即使是小“胡子”IH和Stridor的患者也必须进行气道内窥镜检查，以调查Laryn-Geal IH并开始早期治疗。

强烈推荐赞成 证据级别B1

对所有多灶性肝血管瘤患者进行肝功能和凝血功能筛查，对高血压或多灶性肝血管瘤患者进行甲状腺功能检查是必要的。¹⁴

血管肿瘤影像学

超声结合彩色多普勒技术是首选，因为它广泛可用，价格低廉，并允许评估结构，血管化，

表一-血管性肿瘤的组织病理学。

组织学模式		
血管瘤类型	良性肿瘤	免疫组织化学
婴儿血管瘤	生长模式：局部化好，分叶。 不同的进化方面： 早期/增殖期—管腔毛细血管近虚，内皮细胞肿胀，有丝分裂活跃，周细胞突出。 血管腔晚期/渐变-进行性扩张，内皮细胞变平和凋亡，血管基底膜增厚，纤维脂肪组织间置	常见内皮标志物CD31、CD34、FLI-1和ERG WT-1、GLUT-1阳性内皮细胞
先天性血管瘤	增长模式：良好的本地化 三种亚型： 腔内内皮突出、基底膜薄的丰富小毛细血管迅速恢复，并出现基底毛细血管膜增厚、纤维化、慢性炎性发作、营养不良性钙化、血栓形成和含铁血黄素沉积等退行性变化 非渐开线的NICH-在净边缘有大的小叶，由毛细血管组成，管腔内有时有突出的内皮，有时有薄的基底膜增厚。小叶间纤维间隙宽，有引流血管，有时增厚肌壁，模拟畸形和动静脉瘘 部分退行性PICH-与NICH的组织学表现不明显	常见内皮标志物CD31、CD34、FLI-1和ERG阳性； GLUT-1阴性
上皮样血管瘤	生长模式：局限性好，分叶 小血管，有上皮内皮，有时会使血管腔闭塞，无异型，收缩活动极少。血管周细胞存在，单丝。在某些病例中，它与强烈的慢性炎症浸润相关，在急性期与嗜酸性粒细胞成分相关	常见内皮标志物CD31、CD34、ED、ERG、稀有角蛋白、FOSB阳性
“簇状”血管瘤	生长模式：真皮部位有多个小叶，皮下组织有炮弹状（“Palle di Cannone”）外观，常由真皮分隔，由淋巴管交叉。 组成小叶的毛细血管有圆形腔或长槽，内皮从凸起到梭状，有丝分裂有限，无异型，周壁成分离散。	内皮细胞：常见内皮标志物CD31、CD34、ED ERG阳性；淋巴标记物SD2-40；LYVE1 E PROX1
卡波塞形血管内皮瘤	局部侵袭性中间肿瘤 生长方式：浅部和深部软组织呈小叶状/向真皮-皮下组织浸润，有纤维带，纤维带与血管瘤和卡波西肉瘤相间。 内皮细胞无异型性，胞质空泡化，活性极低。腔内可能有微血栓。	内皮细胞：常见内皮标志物CD31、CD34、ED ERG阳性；淋巴标记物D2-40；LYVE1 E PROX1
假性血管内皮瘤	中间肿瘤罕见转移 生长方式：浸润型，以疏松丛状和单丛状为主 深部软组织中的元素。 融合/横纹肌细胞内皮细胞，核有核，中度异型和最低的有丝分裂活性。 癌性肿瘤	内皮细胞角蛋白AE1/AE3阳性；内皮标志物；FLY-1；ED；ERG；离岸价
上皮性血管内端瘤	生长方式：血管内陷性扩张/浸润性生长在硬化间质/粘液透明中。 索状上皮细胞/星状元素，混合透明间质中单一元素，浅粉红色胞质“磨砂” 玻璃，“可能存在一些胞浆内红细胞，圆形/肾形核，有丝分裂，罕见坏死。	CD31、CD34、D2-40可变区内皮标志物阳性；FLI-1 ED ERG；细胞角蛋白；CAMTA1
血管肉瘤	生长方式：浸润性，有不规则管腔形成，线，和单一元素。 内皮细胞具有不同程度的异型性，有丝分裂活性和可变的坏死	CD31、CD34、D2-40可变区内皮标志物阳性；FLI-1 ED ERG；细胞角蛋白在%变量；MYC

和血管肿瘤的流动动力学。它的局限性是依赖于操作者的结果和难以研究更深更广的病变。磁共振成像是第二种选择方法。由于软组织的多平面成像和较高的对比度分辨率，评估疾病的扩展及其与周围解剖结构的关系（如综合征形式）是最佳的选择。此外，它还允许研究那些位于深部软组织和临床上难以诊断的损伤。MRI还可以帮助确定可疑病变的性质，而血管造影Sequenc-ES可以研究解剖学和血管动力学。MRI的限制是检查执行时间长和需要全身麻醉/镇静。在儿童血管肿瘤的研究中，避免使用计算机断层扫描，以减少电离辐射的暴露，并考虑到与软组织的对比分辨率较差。在骨病变的情况下，特别是在头颈部，可能是必要的。15-18

问题2

在临床怀疑先天性或先天性血管瘤的儿童中，哪些检查对放射诊断是准确的？

显像很少用于良性血管肿瘤，除非临床诊断不确定的深部病变，否则无法评估深部病变的程度，并用于评估深部病变的范围，寻找相关的异常或监测对药物治疗的反应。19-21当有必要时，彩色多普勒超声是诊断的首选检查。15-18, 22, 23特别是，两种血管瘤的超声彩色多普勒特征是：皮下皮下定位，边缘基本明确，结构可变，血管密度高，多普勒动静脉血流高收缩期峰值，低阻力指数 R_i 。先天性血管瘤和婴儿血管瘤的超声特征是血管结构的可见性——在B型模式下可以从深筋膜到肌肉——钙化的存在，在NICH中可能存在边界不清和动静脉微分流。再者，17, 20, 24在2020年的一项回顾性研究中，龚定义了先天性血管瘤和先天性血管瘤的超声和彩色多普勒特征。24此外，根据弹性成像，先天性血管瘤被发现比IHS“软”/更有弹性。24, 25

数据解释

为了回答问题2，我们对四个非系统的叙述性回顾和五个回顾性病例系列进行了分析。16-21, 24-26必要时，超声是首选检查方法。MRI可用于评估病变范围和鉴别诊断，特别是对临床无法评估的深部病变。弹性成像可支持超声对血管瘤的评估。研究分析与专家判断有一致性。研究与目标人群相关，包括婴儿和生殖血管瘤和相关的超声符号学。这一建议的好处是通过非侵入性方法主要是超声之间的不同诊断手段，在临床可疑和/或不确定的病例中获得婴儿和先天性血管瘤的诊断。由于操作人员缺乏经验，超声检查方法依赖于操作人员，因此可能会导致较晚的诊断。考虑到无创性、易用性和广泛的可用性，与重要的诊断优势相比，对患者的影响是最小的。通过系统审查清单评估的证据质量被认为是可以接受的。对研究的分析表明，与目标人群有明显的相关性，结论是一致的，没有潜在的偏见。

建议

彩色多普勒超声是临床诊断不确定的血管瘤的首选诊断工具。强烈建议赞成，证据级别3

问题3

在小儿多发性皮肤血管瘤中，多普勒超声是否是诊断肝血管瘤病的准确方法？

Iacobas建议肝脏彩色多普勒超声作为初步检查。27如果诊断仍然不确定，应进行增强MRI。肝血管瘤可以是局灶性的，主要是先天性的，多灶性的，或弥漫性的，主要是婴儿性的。超声上，小于3 cm的病灶呈均匀的低回声或高回声，小的病灶一般呈均匀的低回声，而大于3 cm的病灶由于钙化、囊性成分和固有的纤维化区域，其回声结构更为复杂和不均匀。彩色多普勒变异：伴明显动静脉分流或收缩舒张速度低的溢液征象。

在MRI上，肝血管瘤典型的T1W低密度，T2W高密度。T1W可能的高强度是由于血液，而T1W和T2W的低强度是由于纤维化。造影剂注入后的动态观察显示，早期呈球状强化，晚期逐渐向心充盈。在肝特异性造影剂的晚期序列中，肝血管瘤与肝实质相比表现较低。27 婴儿肝血管瘤患者血清AFP水平一般正常，但在增生期可能升高。然而，它们从来没有达到像肝母细胞瘤患者那样高的水平。27, 28

28 El-Ali描述了超声造影剂对婴儿和先天性肝血管瘤的诊断结果。29鉴别诊断为肝细胞瘤或神经母细胞瘤转移。如果婴儿期后发现肝局灶性病变，影像学可疑或临床病史不支持血管瘤的诊断，建议使用造影剂进行MRI检查。27, 30

数据解释

为回答问题3，确定了以下内容：美国指南、非系统叙述性综述、回顾性病例对照观察性研究和回顾性专题综述。27-30

Iacobas在文献的基础上，通过多学科专家的讨论，定义了血管瘤的诊断和管理指南。27 Xu报告说，临床与超声的联系足以诊断肝血管瘤，而不必求助于二级成像方法。28 el-alé等人。报告超声加造影剂在肝血管瘤诊断中的应用。29研究分析与专家意见一致。这些研究与人群目标相关，包括婴儿和先天性肝血管瘤以及相关的放射学符号学。本研究的优点是可以在小儿多发性皮肤血管瘤中获得肝血管瘤病的超声诊断，而不需要借助CT或MRI等二级方法，这些方法费用较高，需要暴露于电离辐射CT，麻醉对增加的检查采集时间。晚期诊断可能

由于操作人员缺乏经验，超声方法是依赖于操作人员的。考虑到无创性、易用性和广泛可用性，与重要的诊断优势相比，对患者的影响微乎其微。

建议

对于小儿多发性皮肤血管瘤，多普勒超声是诊断肝血管瘤病最合适的检查方法。

强烈建议赞成，证据级别2-

问题4

在弥漫性肝血管瘤病或大面积皮肤血管瘤的儿童中，哪些诊断测试可以准确地识别并发症的存在？

先天性肝血管瘤可能出现的并发症有肝内出血、血小板减少、低纤维蛋白原血症和心力衰竭。弥漫性婴儿肝血管瘤病在出生后的增殖期有很高的心力衰竭风险，因为分流的大小增加，死亡率为16%。这种情况比其他皮肤多病灶形式需要更多的监测和更长的随访。虽然在肝脏连续超声检查的必要性上达成了一致，但监测方案尚未确定。然而，肝血管瘤登记处建议进行肝脏超声检查的间隔越来越长，第一次是两周，然后在稳定的情况下每两周进行一次。在每次稳定评估后增加两周的间隔。先天性血管瘤的监测至少需要一年的时间，直到肝脏超声连续两次显示大小和血管的稳定性。建议对婴儿血管瘤进行持续监测，直到完全切除。27、31、32 Waelti确定了快速内积型先天性血管瘤出血、溃疡或心力衰竭的风险是否与超声标准相关。特别是，她在丰富的血管中区分了三种类型：“可见”、“静脉扩张”和“静脉湖泊”，并认为后两种类型与出血和心衰的风险增加有关。33

数据解释

为了回答问题4，在Literature中发现了一项回顾性观察研究和两个病例报告，报告了超声成像对识别先天性皮肤和肝脏血管瘤儿童的任何并发症的重要性。27, 31-33英寸

特别是，Waelti确定了与心力衰竭风险相关的“静脉样”超声模式，以及与出血风险相关的“静脉样”和“静脉扩张”模式。33所分析的研究结论之间存在一致性。研究之间高度的一致性。研究与目标人群有关，包括皮肤和内脏先天性血管瘤。对有并发症影像学风险的病灶进行仔细监测和/或治疗。并发症：出血、溃疡或心力衰竭。考虑到无创性、易用性和设备之间的广泛可用性，与重要的诊断优势相比，对患者的影响是最小的。

建议

肝脏彩色多普勒超声是诊断小儿弥漫性肝血管瘤或大面积皮肤血管瘤并发症的首选影像学方法。

强烈建议赞成，证据级别3

问题5

在有节段性婴儿皮肤血管瘤的儿童中，哪种诊断测试能准确地突出深度定位和/或任何相关的畸形？

磁共振成像MRI是参考方法。由于多平面成像和对软组织的高对比度分辨率，它是评估疾病范围及其与周围解剖结构关系的最佳方法，例如综合征形式或临床上无法诊断的深部软组织病变。它可以清楚地确定可疑病变的细胞性，而血管造影序列允许解剖学和血管动力学的研究。15-18例深部血管瘤在T1W呈低密度，T2W呈高密度，边缘清晰，可出现与血管结构相关的内部流空，造影后强化。20, 34例怀疑PHACE综合征，应经常进行脑MRI/MRA和超声心动图，如果怀疑AB正常，完成心脏MRI和MRA主动脉弓和上主动脉血管是必要的。关于成像检查的频率没有共识。在一些中心，对于心血管缺血性事件高风险的病例，每3个月进行一次检查，而在其他中心，每年进行一次检查。每个病例都必须单独评估。35在像骨盆这样的综合征形式中，

根据文献，建议在脊柱后段骨化结束前的4-6个月内进行超音波检查。当终丝周围的脂肪组织形成良好时，应进行MRI检查，但不应早于6个月

数据解释

为了回答问题5，在文献中发现了两项回顾性观察性研究、一项非系统叙述性研究和一项病例报告，这些研究涉及或交界处和腮腺区的血管瘤以及Phaces和Lumbar/Sacral综合征形式。20, 34-36虽然超声是首选检查，但MRI对深度参与的信息最丰富。所分析的研究结论之间存在一致性。研究与目标人群有关。深度局部化皮肤血管瘤及综合征的正确处理。即使MRI的主要缺点是成本和需要麻醉，但与重要的诊断优势相比，对患者的影响微乎其微。可行，即使并非总是在全国范围内广泛提供。

建议

MRI是小儿皮肤血管瘤高光、深定位和/或任何相关异常的首选影像学检查方法。

强烈建议赞成，证据级别3

问题6

对于临床诊断不明确的血管性肿瘤，需要哪些影像学检查才能与其他血管异常和/或软组织病变鉴别诊断？

血管肿瘤被列入软组织肿胀组，分为两类：肿瘤性和非肿瘤性病变。18 Tomà，由于超声广泛可用、缺乏电离辐射和独立于麻醉/镇静，超声被定义为首选检查—其次是MRI。18特别是，他报告了Kransdorf修改的基于超声模式的软组织病变的鉴别诊断：对于血管肿瘤，鉴别诊断是基于低回声、血管内和高回声分叶模式。丁高强调了超声在婴儿深部血管瘤与静脉血管瘤鉴别诊断中的作用，并强调了超声检查婴儿血管瘤不太“弹性”的有用性。

37 Zaltsberg定义了非特异性婴儿血管瘤的超声发现，并阐明了与血管密度高的软组织病变的鉴别诊断。38然而，超声可能会误导，因为大多数儿童软组织肿瘤可以模拟血管异常，反之亦然。然而，在临床和超声检查可疑病例中，磁共振成像仍是参考方法。15-18, 39, 40然而，在某些区域，如眼眶区，磁共振成像发现的IH和恶性肿瘤横纹肌肉瘤重叠，使放射学鉴别诊断变得困难。在这些情况下，Saito和Kralik报告说，扩散序列测定可以帮助定义研究中的病变的细胞性：恶性肿瘤常表现为细胞增多、胞外间隙缩小、细胞核大，弥散受限，弥散性受限，DWI信号强度高，ADC值低；血管瘤表现为DWI信号强度低，ADC值高。39, 40

数据解释

为回答问题6，我们确定了以下内容：一篇非系统的叙述性综述、一篇图片文章和三篇观察性研究。18, 37-40回声彩色多普勒超声是首选的方法，尤其是对浅表病变，由于其广泛适用、成本低、无电离辐射和镇静作用。特别是Tomà，报告了基于超声模式的软组织损伤的鉴别诊断。由于与镇静/全身麻醉有关的潜在风险和造影剂累积的潜在风险，MRI是第二选择方法，并应在非诊断性超声检查时进行。特别是，Kralik和Saito强调了MRI扩散序列在儿童血管瘤和儿童恶性软组织肿瘤鉴别诊断中的有用性。研究分析与专家判断有一致性。研究与目标人群有关。该建议的好处是为临床可疑和/或不确定的病例提供不同的放射学诊断。

建议

彩色多普勒和MRI是鉴别诊断血管肿瘤与其他血管异常和/或软组织病变所必需的影像学检查方法。强烈建议赞成，证据级别3

血管性肿瘤的组织学诊断

血管肿瘤的组织学诊断，就像所有病理一样：

- 临床病理相关性；
- 应用免疫组化标记支持组织学诊断假说；
- 鉴别诊断知识。

血管性肿瘤的组织类型多种多样，从常见的皮肤婴儿血管瘤，到罕见的先天性血管瘤，到中度恶性肿瘤，极其罕见的血管内皮瘤，再到罕见的恶性肿瘤，有时与复发的病因有关，如艾滋病患者的放疗后血管肉瘤和卡波西肉瘤。41除了已有的众多和公认的组织类型外，还描述了新的实体，如假肌源性血管内皮瘤42和斑块样皮下血管瘤。43免疫细胞化学研究的帮助和抗体的逐渐发现已经并仍然允许越来越精确地定义它们，在如FOSB的局部抗体中，myc和camtal被认为可用于假肌源性血管内皮瘤、44-46血管肉瘤，特别是治疗后47、48和表皮样血管内皮瘤的组织学诊断。49 GLUT-1免疫也被证实对婴儿血管瘤的诊断有很大帮助，无论其部位如何。50虽然临床和影像学检查允许诊断大多数血管肿瘤，但组织学检查在鉴别诊断中具有重要作用，特别是对乳腺、肾脏和肺部等关键部位的间静态恶性上皮肿瘤（表一）。51-53

问题7

在临床怀疑血管肿瘤的患者中，组织学或影像学检查是否表明可以将其与血管化恶性病变区分开来？

与其他性质的丰富血管化肿瘤相比，磁共振或其他影像学检查在血管肿瘤的诊断中似乎不能取代组织学检查。51, 52MRI似乎仅在不典型椎体血管瘤中发挥重要作用。53资料解释

为了回答问题7，确定了三个研究51-53。这项建议来自回顾性研究

在有限级数上，对更多的非级数进行前瞻性研究，并在不同诊断研究之间进行直接比较是必要的。回顾性分析27例乳腺血管病变的研究结果表明，由于临床资料和图像不区分良性和恶性病变，因此必须进行组织学检查。在2项内脏肿瘤的临床研究中，其中一项对15例肾损伤患者有逆转诊断，术前影像学检查似乎不能区分血管瘤和恶性肿瘤。51-53专家一致认为，与显示丰富血管性质的肿瘤相比，MRI或其他影像学检查在血管肿瘤的诊断中不能取代组织学检查。组织学检查报告的唯一风险是出血；另一项建议是只有在技术上有可能进行样本的中心才可行，这取决于有关机构；此外，充分的组织病理学经验是必不可少的。只有在不典型椎体Heman-Giomas中，磁共振成像似乎起着重要作用。研究与目标人群相关，没有可能的偏见。

建议

组织学检查有助于临床和影像学检查鉴别良性血管病变和恶性血管病变。

支持的弱推荐，证据级别3

问题8

在接受组织学检查的血管肿瘤患者中，哪些组织化学/免疫细胞化学染色是诊断目的所必需的？

数据解释

为了回答问题8，对8个研究43-50进行了分析。FOSB的免疫细胞化学检测对上皮样血管瘤和假肌源性血管瘤的组织学诊断具有特异性和敏感性，因此有助于与组织学相似实体皮肤上皮样血管瘤结节、上皮样血管内皮瘤、血管肉瘤、上皮样血管肉瘤和上皮样肉瘤的鉴别诊断。44 MYC的免疫细胞化学检测对继发性乳腺血管肉瘤的组织学诊断具有特异性和敏感性，预后差。47高级别新生血管肉瘤MYC的免疫细胞化学表达高于低级别。48免疫细胞化学检测-

49在组织学诊断上皮样血管内皮瘤方面，CAMTA1具有高度特异性和敏感性。49一种组织学上以真皮浅层“带状”血管增生为特征的新变体已被列入血管瘤名单。43免疫化学测定GLUT-1对口腔婴儿血管瘤的诊断很重要。50研究一致认为，与其他血管丰富的肿瘤相比，MRI或其他影像学检查似乎不能取代组织学检查在血管肿瘤诊断方面的作用。

建议

建议免疫细胞化学检查以确定血管肿瘤的诊断。GLUT-1标记物对婴儿血管瘤的诊断有很大帮助，无论部位如何。FasD抗体、myc抗体和camta1抗体分别可用于假肌源性血管内皮瘤、血管肉瘤放疗后和上皮样血管内皮瘤的组织学诊断。

支持的弱推荐，证据级别2-

治疗

治疗IH只需要约10-15%的病例。治疗选择有很多：药物治疗，手术治疗，激光治疗，硬化治疗，或多模式治疗。这些不同的方法可以相互重叠，以阻止增生期，加速病灶的自发复旧，防止和纠正退变后的早期结局。

问题9

普萘洛尔全身治疗IH的适应证是什么？

以下建议是从2015年SISAV的Previous指南中引进的。最近的文献回顾显示，没有证据表明以前的纠正发生了变化。

建议

治疗指征仅限于危及生命的IHS高输出量心力衰竭或呼吸道阻塞/压迫，有视力、营养、听力和MNUK灵巧功能损害风险的IHS，确定明显美学损害的IHS和/或标准局部治疗无效的永久性和溃疡性IHS。

强烈建议赞成，证据级别4

问题10

在一线治疗中有并发症风险的婴儿血管瘤患儿中，口服普萘洛尔是否比口服皮质类固醇更有效、更安全？

普萘洛尔

普萘洛尔是治疗IH的首选药物，Meta分析表明口服普萘洛尔优于其他治疗IH的药物，可作为一线治疗，剂量为2mg/kg/day。54普萘洛尔是非选择性β-肾上腺素能拮抗剂。55例普萘洛尔的禁忌证有哮喘、低血压、周围血管疾病、某些心脏疾病A/V传导阻滞Ⅱ、Ⅲ期、SSS、心源性休克、胸腔心动过速、心力衰竭、心绞痛、嗜铬细胞瘤等。

数据解释

为了回答问题10，在文献中进行了一项Meta分析和一项描述EI 12、54、56患者的随机临床试验。Yang的Meta分析表明，口服普萘洛尔优于其他任何治疗IH的方法，可以作为一线治疗，剂量为2mg/kg/天。由于样本量有限，非随机试验和队列研究也包括在内。使用系统回顾和荟萃分析的核对表评估证据的质量，结果如下：高质量++。54

Kim的随机对照研究表明，普萘洛尔对IH的治疗效果并不逊色于类固醇。这项研究不是双盲的。使用随机试验检查表评估证据的质量，结果如下：可接受的QUAL-ITY+。56美国指南也通过2016年AGREE Reporting检查表进行分析，该检查表将口服普萘洛尔确定为IHS复诊治疗的一线治疗，并提出了强烈的建议。12项研究一致表明，口服普萘洛尔是IHS需要治疗的一线治疗。包括随机试验、荟萃分析和指南。普萘洛尔治疗IH已被证明比类固醇有更大的疗效和更低的并发症发生率。副作用是已知的，但可控的和短暂的。主要是睡眠障碍、支气管痉挛、心动过缓、胃肠道紊乱和低血糖。在关节紊乱的情况下，药物剂量可能低于治疗剂量，从而获得较小的效果。例如早产、低体重和PHACE综合征。

建议

对于有并发症风险的婴儿血管瘤患儿，口服普萘洛尔是一线治疗，因为它比口服皮质类固醇有更大的疗效和安全性。

强烈建议支持，证据等级1++

问题11

为了降低新生儿/婴儿血管瘤并发症的风险，是否需要父母进行IH自然史知识的教育和对普萘洛尔治疗的家庭管理进行治疗性教育？

数据解释

为了回答问题11，分析了美国的指导方针，其中指出，治疗教育可以提高对治疗的依从性，并改善家庭管理。12教育应包括对病理及其自然史、潜在的并发症及其演变的解释。如果需要治疗，专家应该告诉父母关于药物、服用年龄、可能的不良事件和预期的治疗持续时间，也可以借助信息表。使用2016年《同意再移植指南核对表》评估了证据，其中包括以下内容：关于需要教育IH患者父母的证据的一致意见。所分析的证据也与专家意见一致。实施教育战略利大于弊。家长和病人都可以接受这种相互资助，实际上，它通过减少门诊或住院机会来改善家庭管理。

建议

为减少新生儿/婴儿血管瘤并发症的发生，应加强对新生儿/婴儿血管瘤自然病史知识的培训和心得安治疗的家庭管理教育。

强烈建议赞成，证据级别4

时间、剂量和治疗随访**问题12**

心得安联合治疗HI需要哪些初步研究？

以下建议是从2015年SISAV指南中引进的。

建议

应进行心脏病学和心电图评估，以清除治疗。
支持证据等级4的弱推荐

问题13

HI患者开始全身普萘洛尔治疗的推荐时机是什么？

以下建议是从2015年SISAV的Previ-ous指南中引进的。
最近的文献回顾显示，没有证据表明以前的纠正发生
建议

如有提示，应尽快开始治疗。
强烈推荐，证据等级2+

问题14

在何种情况下和在何种预防措施下进行普鲁醇的第一剂全身治疗？

以下建议是从2015年SISAV的Previ-ous指南中引进的。
最近的文献回顾显示，没有证据表明以前的纠正发生了变化。

建议

治疗应该只在一个有经验的设置来管理任何副作用，特别是汽车血管。
强烈支持的建议，证据水平

必须在高危儿童的普通住院治疗中开始治疗，同时考虑到家庭的依从性和社会文化水平以及任何合并症。

问题15

为了确保婴儿血友病的安全性和普萘洛尔并发症的高风险，如果纠正年龄<2个月，体重<2公斤，有共病，或父母社会文化水平低，宜作为住院患者或住院患者开始治疗？

数据解释

为了回答问题15，对文献进行了分析，指出如何在一个设施中开始治疗，以立即处理不良事件，如心动过缓。如果病人的正确年龄小于2个月，则需要住院治疗

体重<2kg，如果社会支持不足，心血管、呼吸或血糖控制合并症。14研究分析与专家判断一致。研究与目标人群相关，包括需要在普通住院中制定管理细节的婴儿血管瘤。建议的干预措施允许对有可能发生与共病和社会环境相关的不良事件的患者进行更安全的IH管理。家人的不适可能与孩子的住院有关。合并症是实施干预住院的原因。干预可以在为婴儿普通住院制度提供帮助的参考中心开车出去。

建议

为确保对有普萘洛尔并发症高风险的婴儿Heman-Gioma患儿的更大安全性，纠正年龄<2个月，体重<2kg，合并疾病，或父母社会文化水平低的情况下，宜作为住院患者开始治疗。
良好临床实践要点

问题16

对于小儿血管瘤的治疗，口服心得安哪个剂量有效？

该药剂量为2-3毫克/千克/天，一般分2次给药，高危儿童3次。文献复习报告了2-3毫克/千克/天，平均治疗6个月的疗效，有效率为96-98%，60%的病例完全或接近完全消退。14在这些剂量下，对气道和溃疡性气道的结构性IHS也是有效的。此外，一项队列研究评估，即使在5周龄以下和5个月以上的患者中，中位有效治疗剂量为2毫克/千克/天，57一项随机临床试验表明，与Ste-roid相比，2毫克/千克/天口服普萘洛尔没有劣于Ste-roid。56一项荟萃分析表明，2毫克/千克/天口服普萘洛尔在改善IH反应方面优于其他治疗。54美国指南还建议剂量在2-3毫克/千克/天之间，以防没有合并症或不良事件需要较低剂量的硫磷，12在2毫克时，与低剂量的治疗相比，不良事件的发生率没有显著差异。一些不良事件发生在剂量大于2米/千克/天。在任何情况下，3毫克/千克/天的剂量必须在1或2毫克的剂量治疗期之前进行，严重时可增加喉头、上眼睑或

如果治疗第一个月后反应不佳。 在高危儿童中，从1毫克/千克/天开始，4-7天后增加，如果耐受良好，增加到2或3毫克/千克/天。

数据解释

为了回答问题16，对文献进行了分析，报告了2-3毫克/千克/天的剂量的有效性，平均治疗6个月，应答率为96-98%，60%的病例完全或几乎完全缓解。 14一项队列研究评估，即使在5周龄以下和5个月以上的患者中，中位有效治疗剂量为2毫克/千克/天。57一项随机非劣性临床试验表明，普萘洛尔与类固醇相比，以2毫克/千克/天服用非劣性。56一项对文献的系统回顾显示，普萘洛尔以3毫克/千克/天与安慰剂相比，临床医生在24周时评估的清除率和中位容量均有所提高。58

一项荟萃分析表明，口服普萘洛尔在改善IH反应方面优于其他治疗，剂量为2毫克/千克/天。54美国指南建议，如果没有需要低剂量睡眠障碍的共病或不良事件，剂量在2-3毫克/千克/天之间。12使用队列研究、随机对照试验、系统评价和荟萃分析的核对表以及2016年同意报告指南核对表评估证据质量，结果如下：口服普萘洛尔剂量一致。 所有研究一致认为IH的最佳治疗剂量在2-3毫克/千克/天之间。 这些研究证实了普萘洛尔对高危IHS的疗效，与所有其他治疗相比。 在2毫克时，与低剂量治疗相比，不良事件发生率没有显著差异。 一些不良事件发生在剂量大于2毫克/千克/天。 考虑到它在面对稀少、短暂和可控的副作用时的缺陷，这种干预是可以接受的。 这种干预措施在全国各地的处方中心是可行的。

建议

口服心得安治疗小儿血管瘤的有效剂量为2-3毫克/千克/天。 强烈建议支持，证据等级1++

普萘洛尔在Phases S中的使用是有争议的，因为脑缺血的风险。 然而，病例系列治疗没有任何并发症的文献报道。 一项研究分析了儿童的脑灌注

应用SPECT单光子发射计算机断层扫描技术对普萘洛尔治疗前后患者进行治疗。 未见血流减少区。 因此，普萘洛尔似乎不会增加脑缺血的风险。59

问题17

小儿血管瘤普萘洛尔全身治疗的推荐随访方案是什么？
建议

建议由治疗中心每月对侧方异常进行监测，包括临床评估和照片记录、体重控制、心率和血压测量。

强烈建议赞成，证据级别3

建议每次复诊时询问呼吸道症状，如咳嗽、喘息、喘鸣。

强烈建议赞成，证据级别3

建议检查血糖AB-正常的出汗，易怒，不适。

强烈支持的建议，证据水平

呕吐和腹泻的不适或缺乏食欲应导致暂时停止治疗。

强烈建议赞成，证据级别3

新生儿心电图率<70bpm<80者，或有心律失常/心脏病史或母亲有结缔组织病史者，均需进行心电图监测和心脏评估。

强烈建议赞成，证据级别3

在诊断/治疗过程中需要禁食的情况下，静脉给药葡萄糖是可行的，以避免中断治疗。

强烈建议赞成，证据级别4

普萘洛尔不需要改变疫苗接种时间表。

强烈建议赞成，证据级别4

治疗必须至少持续6个月或一岁。 如果复发，可以进行新的疗程治疗。

强烈建议赞成，证据级别3

停止治疗不应该是渐进的。
强烈建议赞成，证据级别4

问题18

对于儿童血管瘤的治疗，什么时候给药能保证更大的安全性和有效性？

数据的解释

为回答问题18，进行了系统综述和文献回顾。12、14研究结果与结论一致，均包括未口服普萘洛尔治疗的高危婴儿血管瘤的目标人群。建议的干预措施在口服普萘洛尔治疗期间有降低低血糖风险的好处。如果在吃饭时给药，有可能婴儿不能完成喂养，并可能患有低氧血症。如果出现反流，则无法评估服药量。适当的家庭管理治疗的好处大于坏处。建议的预防措施也可在病人家中实施。

建议

对于婴儿血管瘤的治疗，在饭后或饭后服用普萘洛尔保证了更大的安全性和有效性。
强烈推荐，证据等级1+

口服皮质类固醇

研究一致认为，口服类固醇可以用于治疗IH的情况下，有禁忌用口服普萘洛尔治疗，哮喘或心脏病共病，其中普萘洛尔耐受性不好或证明无效。

最常用的类固醇剂量为2-3毫克/千克/天，全剂量治疗4-12周，然后在9-12个月时逐渐停止治疗。回复率在35-85%左右。复发报告在15-37%的病例。口服类固醇与IAT原性库欣综合征、感染、生长迟缓、高血压、情绪变化有关。生长迟缓是非常

常见于3个月前开始治疗或6个月后继续治疗。在早产儿身上使用似乎会导致大脑发育减少。60

数据解释

为了回答问题19，使用了美国指导方针和文献回顾12、14。

研究一致认为，口服类固醇可以用于治疗有禁忌症哮喘或心脏病共病，耐受性不好或口服普萘洛尔没有足够反应的IH。最常使用的剂量为2-3毫克/千克/天，全剂量治疗4-12周，然后在9-12月龄时逐渐停药。类固醇激素与库欣医源性、感染、生长迟缓、高血压、情绪变化有关。研究表明，适度的一致性相关的，因为它们包括关于目标人群的指导方针。通过充分控制全身类固醇的副作用，这种手术的好处大于风险。全身皮质类固醇的副作用是很多的。密切监测很重要。在有一线治疗无效的IH治疗经验的参考病例中，干预是可以接受的，并有充分的监测。

建议

提示口服皮质类固醇的疗效/安全性最佳。
强烈推荐，证据等级1+

长春新碱

它是长春花生物碱的衍生物，抑制有丝分裂和血管生成。

问题20

在对丙醇和可的松耐药的IH中，或者当这两种药物有禁忌症或副作用时，可以使用什么替代药物治疗？

以下建议是从2015年SISAV的Previous指南中引进的。最近的文献回顾显示，没有证据表明以前的纠正发生了变化。它是长春花生物碱的衍生物，抑制有丝分裂和血管生成。

建议

长春新碱适用于对普萘洛尔和可的松耐药的危及生命的IHS，或这两种药物有禁忌证或副作用时。
强烈建议赞成，证据级别3

体重小于10公斤的患者通常剂量为0.05毫克/公斤，体重大于10公斤的患者通常剂量为0.75—1.5毫克/平方米，每周静脉注射3—4剂。给药途径必须有一个中央通道，因为药物是一种发泡剂。副作用有神经毒性、免疫反应性、深反射下降、便秘、腹痛、麻痹性肠梗阻、脑神经麻痹、骨痛、头痛、骨髓抑制。肾毒性在儿童中不显著。治疗必须与监测神经学和血液学毒性的体育肿瘤血液科医生共同管理。61

局部疗法

问题21

局部应用噻吗洛尔是否仅适用于治疗轻度、细小、细小的婴儿血管瘤，还是适用于其他类型的婴儿血管瘤？

对文献的系统回顾分析了一项试验，比较了局部使用噻吗洛尔0.5%，2Vv/天和安慰剂，用于局灶性和浅表性IH以及噻吗洛尔和普萘洛尔治疗婴儿期和苏醒期IH的疗效，表明局部使用噻吗洛尔比安慰剂更有效，与普萘洛尔的疗效相当。62所分析的研究证据质量很低或非常低。美国指南还报告了适度推荐使用局部噻吗洛尔治疗隐匿性和浅表性IH。12

数据解释

为了回答问题21，分析了以下内容。

- 本文系统回顾性分析了局部应用0.5%噻吗洛尔2v/d与安慰剂治疗小儿超发性IH的对比试验，以及噻吗洛尔与普萘洛尔治疗小儿超发性IH的对比试验。外用噻吗洛尔比安慰剂更有效，与普萘洛尔的有效性相当。所分析的研究具有低或极低的经济质量；58
- 美国指南，报告局部使用噻吗洛尔治疗隐匿性和浅表性IHS的适度试验；12
- 一项Meta分析报告证据表明，口服β-阻滞剂，特别是噻吗洛尔，可能是浅表性IH的一线治疗；63
- 对文献报道的系统回顾表明，托比卡普萘洛尔对小、超重度IH和有美容后遗症风险的患者是有用的，如果美容或症状影响不需要口服治疗。62

使用各自的核对表对证据进行分析。所分析的研究是一致的。目标是肤浅的、小的、薄的IHS。即使是最薄的IHS，也要进行美容治疗，因为口服治疗是不可行的。

建议

局部应用噻吗洛尔仅适用于治疗轻度、细小、细小的婴儿血管瘤。

强烈建议支持。证据等级1++

血管瘤的激光治疗

美国指南指出，脉冲染料激光PDL是有效和安全的去除残存黄斑和浅层毛细血管扩张的IHS或渐变。然而，这可能需要许多治疗来达到最佳结果。关于IH在增殖期的治疗，许多病例报告和美国指南分析的病例系列报告显示溃疡、瘢痕和残留色素减退的风险增加。手术和激光应在儿童期后早期和学龄前，在自尊发展之前进行。12

问题22

为了防止心理痛苦，残存的毛细血管瘤必须在学龄前接受激光治疗，还是可以期待自发消退？

数据解释

为了回答问题22，分析了美国指南12，该指南认为PDL对复发或不复发的IHS残余黄斑和浅层毛细血管扩张的再移动是有效和安全的。然而，这可能需要不进行治疗以达到最佳结果。关于IHS在增殖期的治疗，许多病例报告和美国LGS分析的病例系列报告显示溃疡、瘢痕和残留色素减退的风险增加。手术和激光应在儿童期后早期和学龄前自尊发展前进行。美国的指导方针在结论上重新提出了一致的研究。它们是相关的，并分析了在渐退期或渐退期受IH影响的患者的人群，他们呈现可见的残余毛细血管扩张。目标是避免患者的心理痛苦，尤其是在学龄期。如果专家正确处理，不会造成损害。该手术是可行的，即使在年幼的儿童中有时需要镇静。这种干预在专门的中心是可行的，这些中心有一台机器，如染料激光器，并有可能在儿科年龄进行镇静。

建议

为防止心理困扰，在学龄前，残余毛细血管扩张必须进行激光治疗。

支持的弱推荐。证据级别4

外科治疗：适应证与时机

在选定的病例中建议手术治疗IH，最好不要在生命的头几个月很早，其中与全麻、腔内出血和手术固有的风险更大。在大多数情况下，手术建议在临产期结束时进行。此外，整容手术没有理由在早期使用，因为长期记忆和自尊在童年和学龄期发展较晚。另一方面，如果IH导致重要结构的阻塞或畸形，或美学上涉及敏感区域，溃疡，局部治疗或口服治疗无效，早期手术选择是必要的。溃疡性IH的治疗需要局部敷料结合染料激光、感染和疼痛控制、全身治疗和止血。⁶⁴

问题23

与早期手术相比，推迟结果手术是否适用于血管肿瘤儿童，以防止受累结构的生长变化？

数据解释

为了回答问题23，分析了以下内容：

- 一项多中心回顾性队列研究，检查了β受体阻滞剂药物治疗后手术切除的作用，并确认了手术在无反应和部分反应情况下的重要作用，但有可能出现功能和美学后遗症；

- 婴幼儿血管瘤毁容性瘢痕的预防及处理策略的回顾性队列研究；关于手术时机的研究建议，在药物治疗失败或缺乏训练的情况下，在血管瘤局限于明确界定的区域和安全的情况下，不需要复杂的重建，或在早期介入会导致疤痕类似于晚期介入的情况下，早期切除；如果类似的疤痕之前有任何辅助手术，如果疤痕在有利的位置，手术切除必须在更年期同等考虑。其他病例建议在复旧末期手术切除；

- 对接受手术治疗的血管瘤患者的回顾性队列研究

按解剖面积、切除面积、人口统计学和危险因素的存在程度分层不良事件的发生率和百分比，并进行多因素logistic回归，建立危险因素与不良事件之间的关系；它通过识别一些与较高的不良事件率相关的危险因素来总结，包括年龄：3岁以下的儿童往往有较高的不良事件率。因此，在选择手术时机时，必须考虑年龄因素；

- 对婴儿血管瘤的管理和治疗的建议进行系统的回顾，得出结论：对于药物治疗无效的损伤、损害重要功能的损伤和巨大的内脏损伤，应考虑早期手术治疗，因为后者有美容后遗症的风险；

- 一项回顾性队列研究，在全球范围内评估各种治疗策略的结果，并通过声明外科治疗应该保留给小的和局限性的血管瘤以及那些不能重新接受药物治疗的血管瘤；

- 一项回顾性队列研究，分析了丙醇的引入所起的作用，强调了手术切除需求的减少。⁶⁵⁻⁷⁰

通过队列研究和系统回顾的核对表评估证据的质量，结果如下：在血管肿瘤的情况下，在药物治疗无反应、部分反应或禁忌的情况下，在早期干预将确定更好或类似于药物治疗或晚期手术的疤痕的情况下，尤其是在涉及面部形态学-美学亚单位的情况下，在溃疡性局灶性血管瘤和/或头皮无毛皮肤的情况下，在伴有渗出出血或慢性溃疡的婴儿局灶性血管瘤中，早期手术指示。早期的手术治疗使治疗血管瘤成为可能，而不是药物治疗，以确保所涉及的结构适当发展，并在儿童发展记忆或对畸形感到不适之前进行重建。手术入路的选择必须考虑已知的外科手术的常见风险。在提示的病例中，患者家属应尽早进行手术治疗，以获得预期的疗效。它只能在具有特定手术技能的参考中心进行。

建议

婴儿血管瘤的早期手术被认为可以防止累及的结构生长改变

因此，在下列情况下，保证正确发展邻居结构，从而使儿童得到充分的心理发展：

- 婴儿血管瘤对药物治疗有耐药性或反应不理想，或在这种情况下进行训练；
- 早期切除会导致更好的疤痕或类似于药物治疗或后期干预的婴儿血管瘤，特别注意涉及面部形态学-美学亚单位的婴儿血管瘤，因为相关的畸形风险很高。推荐强烈赞成，证据等级2+

手术涉及罕见的风险，大多与一般肛门相关，并伴有永久性疤痕。

在技术上可能的情况下，疤痕应该放置在皮肤的自然张力线上或解剖学上隐藏的区域。在可能的情况下，手术应该是溃疡性血管瘤的首选治疗方法，尤其是如果体积较大，涉及潜在毁容的美学单位，如果受到并发症的影响，呼吸梗阻，出血等，以实现快速愈合和防止感染的传播。当手术因全身或局部情况而禁忌时，先进的敷料是治疗的选择。

问题24

在头皮血管瘤的情况下，可能有再缺陷脱发，广泛的溃疡，手术切除生命的头几个月比药物治疗普萘洛尔更好吗？

数据解释

为了回答问题24，分析了以下内容：

- 回顾性研究回顾了分析了婴儿头皮血管瘤患者的队列，分析了他们的人口学、临床特征、定位和治疗类型。他总结说，头皮血管瘤，特别是考虑到它们经常遇到的并发症，如脱发51.7%和溃疡23.2%，由于皮肤松弛/弹性和良好的愈合，早期手术切除是有益的；⁷¹
- 一项回顾性分析儿童期头皮大血管瘤患者队列的研究。他最后说，由于头皮弹性大，可以尽早进行手术切除，通常是一个步骤，可以防止脱发或发际线或耳部解剖结构永久扭曲的发展。⁷²

采用队列研究检查表评估证据的质量，结果如下：同意对溃疡头皮和/或无毛皮肤的局灶性血管瘤病例进行早期手术治疗，以在生命的最初几个月利用头皮皮肤的弹性，并实现快速康复。

早期手术治疗带来的好处大于与手术相关的风险。手术入路的选择必须考虑已知的外科手术的常见风险。根据预期的好处，早期手术治疗是家庭成员可以接受的选择。只能在具有特定手术技能的参考中心实施。

建议

对于患有头皮大量婴儿血管瘤的新生儿，可能有残余缺陷脱发、溃疡疤痕，与普萘洛尔治疗相比，手术切除建议在出生后的头几个月进行。

强烈推荐，证据等级2+

问题25

在婴儿期鼻尖和唇尖血管瘤患儿中，在使用普萘洛尔治疗后，与延期手术治疗后遗症相比，在12-18个月时手术矫正是否值得？

数据解释

为了回答问题25，分析了以下内容：

- Heman-Gioma与形态学特征相关性的回顾性队列研究；结论：在更年期，深部成分的血管瘤有更高的发生轮廓畸形的风险，这一因素被认为是预测需要早期手术的因素；
- 一项回顾性队列研究，评估特定手术技术在纠正婴儿唇部血管瘤结局中的有效性，报告后遗症延期手术的形态学满意结果；
- 一项回顾性队列研究，分析对药物治疗反应不良的鼻子血管瘤的外科治疗结果，其中基于皮肤质量开发了外科管理算法，以获得更好的结果；
- 一项关于鼻IH治疗的回顾性队列研究提供了一种治疗算法，该算法指出，对于那些对药物治疗无反应或部分反应、增殖率高或破坏性强的病例，必须保留早期手术。

采用队列研究的检查表评估证据的质量，结果如下：对婴儿唇或鼻尖血管瘤药物治疗无效或反应不良的病例，如高增殖率或破坏率的形态学-美学元素和亚单位，同意药物治疗后早期手术治疗。因此，在这些病例中，手术减少是在生命的最初几个月。73-76在选定的病例中，药物治疗后的早期手术治疗提供的好处大于与手术相关的风险。外科手术入路的选择必须考虑已知的外科手术的常见风险。在选定的病例中，早期手术治疗被家庭成员很好地接受，考虑到所获得的好处。它目前只适用于具有特定手术技能的参考中心。

建议

对于患有鼻尖和唇尖IH的儿童，在使用普萘洛尔治疗后，在出生12-18个月时进行手术矫正，并可能推迟后遗症的手术。

强烈推荐，证据等级2+

在IHS的CAS-ES中，对药物治疗无反应或反应不佳的唇或鼻尖，其增殖率高或具有破坏性，在药物治疗后立即进行早期手术治疗，可使所涉及的结构得到正确的发展，并使儿童的心理得到充分的发展。

除上述情况外，手术治疗应在婴儿血管瘤渐开线期进行：

- 在增生期，病灶有丰富的血管，因此难以控制止血；
- 在渐变期，手术入路风险较小，但应考虑血管化的程度；
- 在累及期，血管瘤的血流量减少或无血流量。

通常残留的皮肤是多余的，不透明的，没有弹性的，像一个EMP-TY囊。由于肿瘤是由纤维脂肪组织组成，在这个阶段切除相对容易。

建议

除提示早期治疗外，婴儿期血管瘤的恢复期或复旧期均建议进行常规治疗。

强烈建议赞成，证据级别3

必须对后遗症进行手术治疗-

在学龄前，防止任何与身体方案的扭曲形象有关的心理暗示，特别是在面部血管瘤的情况下。

强烈建议赞成，证据级别3

问题26

儿童局部血管瘤溃疡的大部分表面是否需要手术切除，并用先进的敷料来敷料？

数据解释

为了回答问题26，本文系统地回顾了文献，并分析了美国指南，这些指南在根据部位、范围、症状、手术可行性、费用和家庭依从性对局灶性溃疡性血管瘤的治疗过程进行规划和个体化方面是一致的。

对于溃疡性局灶性血管瘤，只要有可能，手术应该是首选的治疗方法，特别是如果涉及潜在的毁容美学单位，如果有并发症，呼吸阻塞，出血等。当全身或局部情况造成手术禁忌时，先进的敷料是首选的治疗方法。12，77通过系统回顾和荟萃分析检查表评估证据的质量，结果如下：可接受质量+。在评论中观察到的观察性研究中使用的方法之间存在异质性。在这一主题上还有一种“发表”偏见，导致发表阳性结果，限制了分析阴性病例的可能性。目的是尽量减少溃疡性血管瘤的大、小并发症，实现更快的愈合。手术入路的选择必须考虑到手术和全身麻醉常见的已知风险。由于手术在减少并发症和更快愈合方面的有效性，在所示的情况下，手术被家庭成员很好地接受。只能在具有特定手术和麻醉技能的参考中心进行。

建议

在儿童局灶性血管瘤溃疡的大部分表面，手术切除比先进的敷料。

强烈推荐，证据等级1+

先天性血管瘤

这些是出生时完全发育的血管瘤，通常是单一的。在没有增殖的情况下，它们与IHS不同-

GLUT-1阴性。三个品种被公认：快速愈合的血管瘤丰富；非渐退性先天性血管瘤NICH和部分渐退性先天性血管瘤PICH。它们约占血管瘤的3%，因此是罕见的血管肿瘤。

流行病学与发病机制

没有明显的性别偏好。其发病机制目前尚不清楚。最近的研究假设GNAQ和GNA11基因的突变与MAPK和YAP血管生成级联的过度激活有关。

快速渐变性先天性血管瘤

博物学

富人似乎在出生时就已经发育，并开始了说唱式的内卷。在某些情况下，它们可以在胎儿时期通过超声波来确定。消退通常在生命的前6-18个月自发完成，有时会留下多余的皮肤，类似于皮肤松弛和毛细血管扩张。在极少数情况下，渐变阶段停止，并呈现出类似于NICH的外观，即PICH往往随着时间的推移而保持不变。临床方面

临床上发现RICH的3种形态学变异：

- 血管病变呈红色紫红色，体表有粗大血管扩张；
- 鲜见红紫斑块和毛细血管扩张；
- 浅灰色血管肿胀，周围有微细毛细血管，周围有淡晕。

选择的位置是四肢，尤其是关节附近，头部和颈部。可能的并发症是出血、一过性和自我消退性血小板减少和溃疡，通常出现在病变的中心和复旧期的开始。

78

在消退期，随访是必要的，定期临床和实验室检查血小板、D-二聚体、纤维蛋白原和纤维蛋白原降解产物。

诊断

诊断本质上是临床的。与纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、角状血管内皮瘤、簇状血管瘤、囊性水瘤、畸胎瘤等鉴别诊断。在某些情况下，有必要诉诸于仪器和/或组织学检查。

问题1

对于疑似先天性血管瘤的患者，与进一步的诊断调查相比，体格检查和记忆检查是否足以保证正确的诊断分类？

数据解释

为了回答问题1，在文献中确定了四个病例报告，考虑了先天性血管瘤的患者。后者报告了影像学尤其是超声对正确评估和鉴别诊断的重要性，特别是对没有皮肤代偿的内脏形态。24, 79-81

所分析的研究结论相互间具有较高的一致性。除了临床方法之外，仪器方法的结果和有效性是一致的。该建议的好处是通过非侵入性方法（主要是超声）和分析浅层和深部组织来确保更好的鉴别诊断，从而对先天性血管瘤和疑似血管瘤进行更好的评估。对病人的影响是最小的，因为这是一个非侵入性的评估。在全国范围内可行性较好。它依赖于操作员，应该由有经验的人员执行。所审查的研究与目标人群有关，包括皮肤和内脏先天性血管瘤，以及对与关键问题处理对象相似的受试者的评估。

建议

在怀疑先天性血管瘤的情况下，除了正确的病史外，推荐彩超作为更合适、无创的脐内诊断途径。
支持的弱推荐，证据级别3

先天性非渐变性血管瘤

诊所

临床NICH在出生时就已经出现了一个温暖的病变，30%的病例是扁平的，70%的病例是结节或斑块，颜色从红色到蓝白色不等，周围有白色晕。表面常有粗糙的毛细血管扩张，周围有明显的扩张静脉。选择的部位是躯干和下肢；较少涉及头部和颈部。该课程的特点是生长与生理生长和青春期成正比。周围静脉可能变得更明显。在某些情况下，疼痛被报告。

在某些情况下，有必要诉诸工具性和/或组织学调查。 82

部分渐退性先天性血管瘤

其临床和放射学表现为典型的丰富，在生命的第一年迅速复旧，在未来的2-3年较慢。然而，它并没有完全倒退，并假设NICH般的性格。 83

问题2

对于疑似先天性血管瘤的患者，是否必须进行组织学/分子研究，以确保正确的诊断分类？

为了回答问题2，在文献中列举了四个病例报告/系列，这些病例报告考虑了生殖器官血管瘤的患者，并报告了一些组织学和遗传学特征。研究表明，缺乏有效的遗传学方法来区分先天性血管瘤，也缺乏用于组织学研究的创新标记物。唯一的区别因素仍然是众所周知的GLUT1与IHS相比的阴性，显像在正确评估和鉴别诊断方面的主要作用。81, 84-86

所分析的研究结论彼此适度一致。这些研究与目标人群相关，包括皮肤和内脏血管瘤，以及组织学和遗传学方法与图像相比较的评估。这些研究表明，与侵入性方法相比，Instrin-mental方法有更好的可用性和诊断证据。该建议的好处是避免在影像学方法更有好处的情况下诉诸活检。组织学的应用应仅限于那些影像学方法无法提供足够诊断依据的病例。迄今为止，遗传学并不能保证重要的诊断转折点。在使用深入调查的情况下，与组织化学和遗传分析的参考中心的协调是必要的。

建议

在怀疑先天性血管瘤时，非侵入性影像学总是被推荐作为结合临床方法的第一线，而不是组织学/病理研究，以确保正确的诊断框架。

弱推荐反对，证据等级3

先天性血管瘤产前表现

先天性血管瘤在胎儿超声波检查中的发现是偶然的，通常与体积大的血管瘤有关。随着时间的推移，监测血管的大小和任何相关的并发症，超声连续控制是一个基本的作用。如果这些形式是在产前发现的，除了彻底的影像学调查之外，还应该有多学科评估的妇科医生、儿科新生儿医生、皮肤科医生、儿科外科医生和血管外科医生，以更好地管理可能的产时和新生儿并发症。

问题3

对于疑似产前先天性血管瘤的胎儿，与单纯的超声检查相比，是否需要深入的影像学评估和多学科方法来保证正确的诊断分类？

多学科

目前还没有足够的研究来评估多学科评估在产前发现的先天性血管瘤治疗中作用的证据研究。

建议

对于产前诊断为先天性血管瘤的病例，为了保证正确的诊断框架和充分的临床治疗，与单纯的单专家超声随访相比，建议采用影像学评估和多学科方法。
良好的临床实践点。

先天性血管瘤的治疗

Rich一般不需要任何治疗，因为可能会迅速复旧。治疗对Rich, Pich和Nich的居民是必要的。治疗方法为栓塞和/或手术；它表现在儿童早期，在开始意识到自己的身体形象之前，或在青春期——当病人能够独立决定时。如皮下萎缩过多，可采用自体移植脂肪、真皮或脱细胞真皮。脉冲染料激光可治疗残余毛细血管扩张。

问题4

对于疑似先天性血管瘤患者存在功能缺陷和/或可能严重的AES结果，是否需要积极的干预和观察性随访相结合，以保证最佳的生活质量和完全解决？

数据解释

为了回答问题4，在文献中确定了三个病例报告，认为患者患有先天性血管瘤，伴有严重的功能或美学缺陷。其中一些特别强调可用于腔内腔内的微创治疗，以及众所周知的外科手术和激光治疗，这些治疗保证了在血管和美学功能水平上的良好结果。79、87、88

所分析的研究的结论彼此在中等程度上是一致的。人们一致认为，干预方法可以取得良好的效果。确保先天性血管瘤在功能和/或美学水平上遭受高度影响的患者中有更好的结局。关于方法的类型，有各种相关的风险，从麻醉剂到外科手术，因此建议仅限于有严重功能和/或AES-感觉缺陷的患者。与这些适应症和侵入性方法相关的出院结果有关，风险/受益比对患者有利。在使用最新和创新的方法治疗这些病变时，需要有经验丰富的人员的参考结构。在领土一级，已经有专门的结构，明智的做法是引导病人面对这些现实。

建议

对于可疑的先天性血管瘤患者，如果存在功能缺陷和/或可能出现严重的AES结果，建议采取积极的干预措施——介入技术栓塞、手术、激光治疗，以确保较好的生活质量和完全的再治疗，而不是简单的观察随访。
支持的弱推荐，证据级别3

血管内皮瘤和簇状血管瘤

卡波状血管内皮瘤KHE和簇状血管瘤TA目前被该领域的一些专家认为是同一种罕见的血管肿瘤的一个光谱，具有以局部进展和全身症状为特征的边缘行为。这些是罕见的血管肿瘤，通常发生在儿童时期。89KHE具有交界性行为，以局部侵袭性为特征，可因全身症状而变得复杂，其中最常见的是Kasabach-Merri现象KMP。TA有一个倾向良性的病程，KMP很少在这种肿瘤的患者中观察到。

发病机制

其病因迄今尚未完全了解，可能与血管生成和淋巴生成调节机制的改变有关；肿瘤细胞表达血管内皮细胞CD31、CD34、VEGFR-3和淋巴内皮细胞D2-40-Podoplanin、LYVE1和PROX1标记物。

卡波状血管内皮瘤

流行病学

卡波状血管内皮瘤是一种罕见的局部浸润性血管肿瘤，转移率极低。其发病率和患病率估计分别为每年0.91和0.07/10万儿童，90但它们被低估为无症状和小病变，有时被归类为婴儿血管瘤或其他血管异常的变体。93%的病例发生在儿童期，60%发生在婴儿期。91两项回顾性研究显示男性略有偏爱。没有Race。90的偏好

临床方面

KHE的定位可以是皮肤和皮肤外。通常，KHE的皮肤形式表现为浅表或深部的红蓝色血管肿胀，大小不等，从几厘米到累及整个肢体，坚硬而不可压缩。90病变可累及皮肤和皮下组织，直至筋膜、肌肉，有时还可累及骨骼。选择的位置是躯干和四肢，更少是头部和颈部。最易发生的部位是四肢、躯干、头部、颈部、腹膜后区、纵隔、内脏、骨骼和关节。92例婴儿以头、腹膜后区多见。

KHE在形态上可分为：

- 真皮浅层，皮下，深筋膜；
- 混合皮肤，肌肉，纵隔，腹膜后；
- 深部非皮损，腹膜后，纵隔，内脏，骨骼，关节。

诊断

诊断是根据临床资料、病理和组织学检查的一致性。

实验室检测对KMP的诊断和监测至关重要。

预后

小于5厘米的小肿瘤由于发生KMP等并发症的风险较低，预后较好。风险

在5岁以下的患者中，生长迅速、全身症状的发展和预后不良更为常见。腹膜后部位是KMP风险最高的部位。较大的肿瘤与KMP相关的风险增加。约有一半的病例报告有KMP，其特点是消耗，并伴有血小板在肿瘤内包埋，有时会导致脱落。在所有病例中，必须进行血小板、凝血试验、D-二聚体、纤维蛋白原检查。它可以在生命的头两年退步。KHE是一种恶性程度较低的血管性肿瘤，由于其易浸润周围组织而具有局部聚集性，但转移潜力较低，尤其是向区域淋巴结转移。远处转移是例外。10-30%的病例死于与TU-MOR或KMP相关的并发症。

簇状血管瘤

流行病学

TA是一种良性血管肿瘤，发生在生命的前5年，50%的病例发生在生命的第一年。生殖器官TAs在54-78%之间。不存在性别优势。89

临床方面

它通常表现为一个孤立的肿块或暗红色或紫色浸润斑块，固定，边缘褪色。尺寸直径从1到10厘米不等。常见的定位在四肢、面部、躯干。它很少能累及口腔粘膜。上皮可出现多毛症和多汗症。它的特点是一个缓慢的生长阶段和稳定阶段，然后是自发的、部分的或完全的消退，发生在生命的头两年。然而，也有一些案件有一个亲道的过程。仔细的随访是必要的，特别是在儿童早期，由于并发症的风险，如KMP。助教没有表现出种族或性别的偏好。它是先天或后天发病，通常在生命的前5年。虽然最初在年轻人中被描述，但它实际上更常见于青春期前。病灶往往生长缓慢，然后稳定。自发消退是可能的，发生在生命的头两年。然而，也有病程较长的病例。虽然肿瘤的恶变从未报道，但由于有KMP等并发症的风险，特别是在儿童早期，需要仔细关注和随访。

诊断

诊断是根据临床资料、病理和组织学检查的一致性。实验室检测对KMP的诊断和监测至关重要。

预后

先天性AT和那些在出生第一年表现出来的预后更好，所以“等待和观望”的方法应该是最初的选择。部分或完全自发性消退占61.54%。89最常见的后遗症是萎缩、毛细血管扩张、色素沉着异常。TA尤其是KHE最常见的结局是纤维萎缩，伴有肌肉骨骼功能障碍、疼痛、淋巴水肿、重要器官受压，10-30%的病例死亡。

卡萨巴赫-梅里特现象

70%的卡波状血管内皮瘤和10%的簇状血管瘤可合并Kasabach-Merritt现象KMP，这是一种危及生命的血小板减少性凝血病。这些肿瘤KHE和TA的组织学结构可以决定血小板的粘附、隔离和活化，进而导致消耗性凝血病。临床上，如果肿瘤生长迅速，出现疼痛和/或紫癜，应怀疑KMP。如果怀疑KMP，必须事先进行血小板计数、D-二聚体和纤维蛋白原测量。血小板减少严重，PLT低于5000，纤维蛋白原显著降低，D-二聚体升高，凝血试验正常或轻度升高。继发性贫血可能是由于血栓细胞减少和/或TU-MOR结构中红细胞溶血而引起的局部出血。1-5岁以下患者发生凝血病的风险较高，1岁以下患者为79%，1-5岁患者为47%，肿瘤较大者为75%，肿瘤>82 cm²，腹膜后形式，多灶形式或肿瘤已过发病部位者为75%。在这些情况下，建议早期介入栓塞、手术等。

问题1

在疑似卡波西形血管内皮瘤的儿童中，哪些放射学检查对正确的诊断分类是准确的？

对于侵袭性和/或恶性血管肿瘤，始终需要IMAG-ING诊断，二级诊断-

15、16、18在超声检查中，Kaposiform血管内皮瘤表现为高回声结构不均匀，边缘模糊，深部血管束支持下的强烈异形血管化，多室受累，邻近皮下深部脂肪组织或软组织呈“股状”，并伴有皮肤增厚。虽然超声可能提示KHE的假说，但MRI能更好地突出其扩展性和浸润性，从而获得更具体的诊断。RYU报告了三种不同的形态学模式：明确的实性肿块，中央实性肿块周围有浸润区，浸润性病变没有中央实性区。93为了与其他血管性肿瘤，特别是血管瘤鉴别诊断，除了浸润性模式外，其他发现是：由于含铁血黄素或细胞内透明基质的沉积，T1W等高密度，尤其是T2W等低密度或轻度不均匀高密度，造影后不均匀强化—可能与细胞内薄壁淋巴管异常的存在有关—以及邻近骨的破坏/重塑，T1W等高密度或T2W等低密度信号变异性。在DIF融合序列中，病变呈轻度高强度，低ADC。Hu报道KHES的弥漫浸润亚型与Kasabach-Merritt淋巴瘤和网状淋巴水肿的关系比与孤立性病变的关系更密切。93, 94

治疗

问题2

对于无法手术的KHE患者，与单独使用类固醇或长春新碱相比，

MRI被认为是取景KHES的首选影像学方法。

强烈建议赞成，证据级别3

到目前为止，还没有被批准的治疗方案。治疗范围从简单的小病灶观察，到手术，再到普通的药物治疗，如类固醇、长春新碱、噻氯匹定、血浆支持的干扰素、冷冻止痛药和西罗莫司。

数据解释

为了回答问题3，文献中确定了四篇文章：一篇共识，两篇荟萃分析和一篇回顾性综述。95-98系统类固醇治疗普利尼松2毫克/公斤/天口服或甲基强的松龙1.6毫克/公斤/天IV在2013年共识中被指定为无KMP的KHE/TA患者的一线治疗，类固醇-长春新碱联合作为治疗与KMP相关的KHE的一线治疗。95类固醇给药3-4周，直到血液学指标正常化，长春新碱给药20-24周。尽管全身类固醇治疗已被应用于KHE/TA的一线治疗多年，但仍有单药治疗效果不佳、停药复发甚至耐药的报道。96, 99长春新碱被认为是这些病例的最佳治疗选择。在Liu等的Meta分析中，长春新碱比较0.05毫克/千克静脉注射每周，以及类固醇治疗，对KHE/TA合并/不合并KMP的患者行干扰素、放疗、栓塞、阿司匹林/噻氯匹定、西罗莫司等治疗。长春新碱比全身类固醇泼尼松2mg/kg/日口服或甲基强的松龙1.6mg/kg/日静脉注射疗效好，副作用少，疗效好，可作为首选药物。在小于3岁的患者中获得了最好的结果，其并发症比年龄较大的患者少，强烈支持早期开始治疗的必要性。97在Schmid等人的回顾性综述中。2018年，分析了类固醇和长春新碱在单一治疗或联合治疗中对质量减少和KMP现象的影响。长春新碱在减重和KMP. 98方面均有较好的效果

建议

对于不能切除的KHE合并或不合并KMP的患者，推荐使用长春新碱和类固醇治疗。

强烈推荐，证据等级1+

问题3

对于生长或进展中不可移除的KHE的患者，西罗莫司与全身类固醇和/或长春新碱的治疗可以被认为是首选治疗？

数据解释

为了回答问题3，我们收集了六篇文章。在过去的十年里，已经发表了大量的西罗莫司治疗KHE的病例。剂量为0.8mg/m²/剂量，每日2次，保持-

血液水平在8-15纳克/毫升之间。西罗莫司已被证明对进展性、有症状的KHE患者有效和安全，这些患者有明显的生长、功能损害和/或KMP40%已经用其他药物治疗，但没有足够的反应。92类固醇在KMP或压缩疗法存在下配对，平均7.2周后逐渐停用。治疗继续单用西罗莫司。类固醇加西罗莫司组与单用西罗莫司组相比无显著性差异。临床医生和父母都更喜欢这种联系长春新碱加类固醇，因为它避免了静脉通路放置。在施密德写的评论中，与类固醇、长春新碱和干扰素相比，西罗莫司在KMP和质量降低方面都有更好的反应。98在王2019年的工作中，患有和不患有KMP的患者已经用其他药物类固醇治疗，长春新碱，心得安，干扰素和硬化治疗对没有反应或复发的患者仅用有效反应和副作用很少的西罗莫司-莫司进行治疗。91在JI2020综述中，西罗莫司+类固醇组合被认为是KMP合并KHE患者的第一线治疗，在严重形式的KMP中比单一治疗更有效。90然而，目前没有前瞻性随机研究确定西罗莫司+类固醇作为首选治疗。然而，Siroli-Mus单独使用也是有效的，类固醇的插入必须根据具体情况进行评估。西罗莫司对复杂或进行性KHE和TA的治疗有强烈的支持，但其适应症将根据具体情况进行评估。在进行性或复杂性KHE患者中，类固醇联合西罗莫司治疗与西罗莫司相比有较弱的支持推荐，证据水平为2+。

建议

西罗莫司治疗对复杂或恶化的KHE和TA是推荐的。
强烈推荐，证据等级2+

问题4

在浅表TA/KHE患者中，他克莫司的局部治疗是否可以考虑，而不是“观望”？

数据解释

为了回答问题4，分析了三个文献90、102、103。KHE和TA的临床异质性证明有必要确定一种侵入性较小的治疗途径

上面提到的全身药物，用于表面或周围划痕形式，在没有手术指示的情况下，这是进展和/或表面侵犯的。然而，对这些病变的等待和观望的进化风险是走向萎缩性硬结的结果。应用0.1%他克莫司软膏，每日2次，治疗浅表KHe/Ta皮损，疗效确切，安全可靠，连续12个月。其结果是减少水肿和纤维流出。103其使用的理由是对血管生成因子包括VEGF、成纤维细胞生长因子和IL6的抑制活性。外用钙调神经抑制剂的安全性和在儿科患者中的有效性已被证明用于炎症病理和纤维化演变。103需要进一步的前瞻性和多中心随机研究来推荐其在这方面的应用。

建议

他克莫司局部治疗表浅TA/KHE代替观察。
支持的弱推荐，证据级别3

参考文献

1. ISSVA 血管异常分类2018年国际血管异常研究指南，可在 issva.org/classification 上查阅。
2. 哈格斯特伦·安等。婴儿血管病的前瞻性研究：人口学、产前和围产期特征。《儿科杂志》，2007；150：291-4。
3. 弗里登·德罗莱特·巴。婴儿血管瘤的特点作为发病机制的线索：缺氧是否连接了这些点？Arch Dermatol 2010；146：1295-9。
4. Greenberger S, Bischoff J. 婴儿血管瘤的发病机制。BR J Dermatol 2013；169：12-9。
5. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. 婴儿血管瘤：部分 I. 病理生理学、流行病学、临床特征、生命周期和AS社会性结构异常。JEUR ACAD皮肤病学杂志2011；25：1245-53。
6. Maguiness SM, Hoffman Wy, McCalmont Th, Frieden IJ. 婴儿血管瘤早期白色变色：即将溃烂的征兆。拱门。皮肤素2010；146：1235-9。
7. 加尔松·麦克等。PHACE综合征：共识衍生的诊断和护理建议。《儿科杂志》2016；178：24-33。E2。
8. Canty Km, Horii Ka, Ahmad H, Lowe LH, Nopper AJ. 婴儿多发性肝内和肝外血管瘤。南地中海J 2014；107：159-164。
9. Hsi Dickie B, Fishman SJ, Azizkhan RG. 肝血管肿瘤。Semin Pediatr Surg 2014；23：168-72。
10. Baselga e等人。6-12月龄普萘洛尔治疗高危婴儿血管瘤的疗效。儿科学2018；142。
11. Léauté-Labrèze, C, Harper Ji, Hoeger Ph. 婴儿血管瘤。《柳叶刀》2017；390：85-94。
12. Krowchuk DP等人。婴儿血管瘤治疗的临床实践指南。儿科学2019；143。
13. Léauté-Labrèze c等人。婴儿血管瘤转诊评分：医生的有效工具。儿科学2020；145。

14. Léauté-Labrèze, C, Harper Ji, Hoeger Ph. 婴儿血管瘤。《柳叶刀》2017; 390: 85-94。
15. 小格林, 雷斯尼克, 雷斯特雷波, 李。儿童期以外血管畸形和肿瘤的影像学表现光谱: 普通放射科医师需要知道的。辐射 Clin N AM 2020; 58: 583-601。
16. Wildgruber M, Sadick M, Müller-Wille R, Wohlgemuth Wa 婴幼儿和青少年血管性肿瘤。影像洞察2019; 10:30。纳瓦罗·奥姆·约翰逊·厘米。肺软组织血管异常的临床和声像图特征第1部分: 分类、声像图入路和血管肿瘤。小儿科。辐射器。2017; 47: 1184-95。
17. 埃斯波西托F等人。儿童年龄血管异常的分类和超声表现: 本质。J超声2019; 22:13-25。
18. Jamshidian-Tehrani, M. 等人。口服普萘洛尔治疗婴幼儿眼周血管瘤的临床及超声评价。Phother Plast Reconstr Surg 2019; 35: 484-6。
19. 韦伯足球俱乐部等。影像学在小儿腮腺血管瘤诊断中的作用。《儿童耳鼻喉杂志》2017; 102: 61-6。
20. 罗特A等。超声检查作为评价心得安治疗婴儿血管瘤的客观工具。《美国皮肤病学杂志》2017; 56: 190-4。
21. 特克斯A等。S.E. Mitchell血管异常流程图 (SEM-VAFC): 一个结合临床和影像学表现的软组织血管异常分类的视觉路径。临床放射学2014; 69: 443-57。
22. Ballah, D. 等人。血管异常: 什么是血管异常, 如何诊断血管异常, 如何治疗血管异常。诊断放射学当前问题2011; 40: 233-47。
23. 龚x等。常规超声和弹性成像诊断先天性和婴幼儿血管瘤。J Dermatol 2020; 47: 527-33。
24. 费尔南德斯等人。血管异常的超声弹性成像。J超声医学2019; 38:2225-31。
25. Tomap等人。儿科软组织血管性肿块的最新影像学回顾, 以超声为重点。放射医学2019; 124: 935-45。
26. 亚科巴斯一世等人。肝血管瘤 (先天性和先天性) 评估和监测指导文件。《儿科杂志》2018; 203:294-300.E2。
27. 许M等。婴儿肝血管瘤的临床及超声诊断价值: 与CT/MRI对比研究。Clin Imaging 2018; 51: 311-7。
28. 艾尔-阿里·阿姆等人。先天性和婴儿血管瘤的超声造影: 一个病例系列的初步结果。AM J伦琴2020; 214: 658-64。
29. Zavras N, Dimopoulou A, Machairas N, Paspala A, Vaos G. 婴儿肝血管瘤: 研究现状、争论与展望。EUR J儿科2020; 179。
30. 沙阿党卫军等。早产儿头皮先天性血管瘤合并高输出量心力衰竭1例报告及文献复习。Interv. Neuroradiol 2017; 23:102-6。
31. 刘易斯D, Hachey K, Fitzgerald S, Vaidya R. 肝脏快速复发性生殖器血管瘤。2018年BMJ案例; 2018年:BCR-2018-224337。
32. Waelti SL等。快速消退的先天性血管瘤 (RICH) 的超声表现——警惕静脉扩张和静脉湖泊。PEDI-ATR Radiol 2018; 48: 586-93。
33. Albanese G等人。婴儿眼眶血管瘤: 影像学特征和治疗-病例系列及文献复习。轨道 (伦敦) 2019; 38: 67-71。
34. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP, Gontijo B. PHACE 综合征: 临床表现、诊断标准和处理。Anais Brasileiros de Dermatologia 2018; 93: 405-11。
35. 苏比亚布雷-费雷尔D, 加西亚-拉巴斯科A, 科雷亚-冈萨雷斯N, 奥尔蒂斯-
Salvador JM, Barreda-Solana M. 磁共振图像在儿童腰骶部和会阴部血管瘤中的作用: 病例报告和文献复习。Dermosifiliogr Actas 2018; 110。
36. 丁阿, 龚晓, 李杰, 熊P。超声在小儿深部血管瘤和静脉畸形诊断与鉴别诊断中的作用。J血管外科静脉淋巴管紊乱2019; 7:715-23。
37. 扎尔茨贝格等人。超声检查儿童患者的高血管密度软组织病变: 超越血管瘤。能ASSOC无线电J 2020。
38. Saito M, Kitamim, Takase K. 弥散加权磁共振成像应用表观扩散系数Val-ues诊断婴儿血管瘤的价值。J Comput Assist Tomogr 2019; 43:563-7。
39. Kralik SF等。儿童眼眶婴儿血管瘤与横纹肌瘤: 弥散加权磁共振成像鉴别诊断。J. AAPOS 2018; 22:27-31。
40. 世卫组织肿瘤分类编委会: 软组织和骨肿瘤, 第5版, 第3卷。里昂国际癌症研究机构; 2020年。WHO对软组织肿瘤的新分类包括罕见亚组的定性。
41. Friel Na, Rothenberg AC, Weiss K. 假性肌源性血管瘤-骨组织瘤: 1例报告。J癌症治疗2014; 5:363-8。
42. 谢姆科娃-K等人。皮肤斑块样血管瘤: 一个新定义的实体病例系列。J AM Acad皮肤病学2019; 81:1257-70。杉田S等。FOSB免疫组化对假肌源性血管内皮瘤及其组织学模拟的诊断价值。DI-AGN Pathol2016; 11。
43. 洪YP, Fletcher CDM, Hornick JL. FOSB是诊断假肌源性血管内皮瘤的有效指标。AM J外科病理学2017; 41: 596-606。
44. 奥尔廷斯-皮娜A等。表皮样血管瘤 (血管淋巴样增生伴嗜酸性粒细胞增多) 内皮细胞FOSB免疫反应。J Cutan Pathol 2018; 45: 395-402。
45. Fraga-Guedes C等。乳腺血管内瘤和不典型血管病变: myc基因扩增和蛋白表达在诊断和预后中的作用。乳腺癌治疗。2015; 151: 131-40。
46. Udager AM, Ishikawa MK, Lucas Dr, McHugh JB, Patel RM. 血管内瘤和不典型血管病变的Myc免疫组织化学: 基于单一机构经验的实际考虑。病理学-2016; 48: 697-704。
47. Doyle La, Fletcher CDM, Hornick JL CAM-TA1的核表达将上皮样血管内皮瘤与组织学模拟瘤区分开来。AM J Surg Pathol 2016; 40: 94-102。
48. Da Silva Filho TJ等。GLUT-1阳性诊断口腔血管瘤77例报告。exp mol pathol2017; 103: 9-13。
49. Mantilla JG等人。乳腺血管肿瘤的核心活检: 病理特征、影像学 and 临床表现。AM J外科病理学2016; 40:1424-34。
50. 斯腾伯格岛等。肾血管瘤可以术前诊断吗? ISR Med Assoc J 2015; 17:157-60。
51. 谢女士, 李宇春, 林兆华, 陈建斯。孤立性肺毛细血管瘤: 一种在计算机断层扫描图像上与早期肺癌相似的未被认识的肺部病变。肺癌2018; 124: 227-32。
52. 杨H, 胡DL, 舒Q, 郭XD。口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的疗效和不良反应: 对照研究的Meta分析。世界J儿科2019; 15:546-58。
53. 斯托奇, 奇, 霍格。普萘洛尔治疗小儿血管病的分子机制研究。BR J Dermatol 2010; 163: 269-74。
54. Kim Kh等人。普拉诺洛尔与类固醇治疗婴儿血管瘤的疗效和安全性比较: 一项随机临床试验。美国皮肤病协会2017; 153: 529-36。

55. El Hachem M等人。口服普萘洛尔治疗婴儿5周前和5个月开始的血管瘤的安全性和有效性：意大利多中心经验。 *Tilal J Pediatr* 2017; 43。
56. 诺沃亚M等。婴儿皮肤血管瘤的干预：简略的Cochrane系统评价和分级评估。 *Br J der-Matol* 2019; 180: 527-33。
57. 埃尔南德斯-马丁S等。普萘洛尔治疗Phaces综合征的脑灌注SPECT研究。 *EUR J儿儿外科* 2012; 22:54-9。
58. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. 口服皮质类固醇对皮肤血管瘤有效：一项循证评估。 *Arch Dermatol* 2001; 137: 1208-13。
59. 安灼拉, O. 等人。长春新碱·德·曼乔梅斯·格雷夫斯·杜·努里森的特质。 *Arch Pediatr*, 2004; 11:99-107。
60. 普莱斯A, Rai S, McLeod RWJ, Birchall JC, Elhassan Ha. 局部应用普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的系统评价。 *Jeur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 2083-9。
61. 林志, 张博, 余志, 李红。外用β受体阻滞剂治疗小儿浅表血管瘤的有效性和安全性：20项Meta分析。 *BR J Clin Pharmacol* 2020; 86: 199-209。
62. McCuaig CC等。溃疡性血管瘤的治疗。 *皮肤医学与外科学杂志* 2013; 17:233-42。
63. 男子CJ等人。β受体阻滞剂时代婴幼儿眼周血管瘤的外科治疗。 *Phother Plast Reconstr Surg* 2020; 36: 70-3。 Yuzuriha S, Nagai F, Noguchi M. 如何处理退化婴儿血管瘤的毁容疤痕。 *ADV伤口护理* 2019; 8:221-9。
64. 郑杰, 刘博, 李海杰。手术治疗Heman-Giomas的结果。 *儿科皮肤病* 2019; 36: 207-12。
65. 萨特菲尔德·KR, 钱伯斯·CB。目前婴儿血管瘤的治疗和管理。 *SURV眼科* 2019; 64:608-18。
66. Gupta A, Verma A, Dhua A, Bhatnagar 诉血管异常：体育外科医生的观点。 *印度儿科杂志* 2017; 84: 612-7。
67. Espahbodi M, Yan K, Chun RH, McCormick Me. 婴儿血管瘤的管理趋势：一个国家的观点。 *《儿童鼻咽杂志》* 2018; 104: 84-7。
68. Cho Yk等。婴儿头皮血管瘤的外科治疗。 *J颅骨外科学* 2015; 26: 1169-72。
69. Spector Ja, Blei F, Zide BM. 头皮多产血管瘤的早期手术治疗：适应证和结果。 *整形外科* 2008; 122: 457-62。
70. 卡霍恩TR, 弗劳林雾, 哈罗普AR. 婴儿唇部血管瘤：并发症及外科治疗的必要性。 *PLAST RECONSTR Surg-Glob Open* 2019; 7:E2308。
71. 高文华, 金永, 林欣。基于上外侧唇亚单位的鼻唇沟皮瓣治疗婴幼儿上唇大复旧血管瘤。 *安膏药外科* 2020; 84: 545-9。
72. Giugliano C, Recule F, Guler K, Gantz JT, Hasbu T. 持续性鼻婴儿血管瘤：一种外科治疗算法。 *J. Craniofac. 外科杂志* 2018; 29: 1509-13。
73. Keller RG, Stevens, Hochman M. 鼻血管瘤的现代治疗。 *美国医学面部整形外科* 2017; 19:327-32。
74. 王继勇, 等。婴儿溃疡性血管瘤的内科、外科和伤口护理管理：一项系统评价。 *J Cutan Med Surg* 2018; 22:495-504。
75. Andreu-Barasoain M, Naz E, Díaz M, López-Estebarez JL. 快速消退的先天性血管瘤伴短暂性贫血和血小板减少。 *《美国皮肤病杂志》* 2013; 52: 1025-6。
76. Patel A, De Leacy R, Berenstein A. 未愈合先天性血管瘤的血管造影和临床特征。 *AM J Neuroradiol* 2019; 40: 845-8。
77. Knöpfel n等人。先天性血管瘤表现为产后生长。 *小儿科。皮肤素。* 2019; 36: 548-9。
78. 特里亚娜P等。先天性肝血管瘤：临床、组织学和遗传相关性。2020年儿儿外科手术。
79. Lee, P.W., Frieden, I. J., Streicher, J. L., McCalmont, T. & Haggstrom, A. N. 先天性血管瘤的特征：回顾性综述。 *J. Am. 阿卡德。皮肤素。* 2014年; 70: 899-903。
80. 纳塞里, E等人。部分渐退性先天性血管瘤8例报告及文献复习。 *J. Am. 阿卡德。皮肤素。* 2014年; 70: 75-9。
81. Cossio, M.L. 等人。非渐退性先天性血管瘤(NICH)伴产后不典型生长：一个病例系列。 *小儿科。皮肤素。* 2019; 36。
82. 布卢门塔尔等人。多灶性先天性血管瘤：扩大“新生儿血管瘤病”的发病机制。 *小儿科。皮肤素。* 2019; 36: 720-2。
83. Ayturk, U. M. 等人。GNAQ和GNA11的体细胞激活突变与先天性血管瘤有关。 *我。J. 亨。Gen-ET。* 2016年; 98: 789-95。
84. Hua, C. 等人。迟发性扩张型先天性血管瘤一例：不完全性先天性血管瘤的变异还是新的血管瘤实体？ *J. Am. 阿卡德。皮肤素。* 2020年。
85. 卡维坎等人。部分退行性先天性面部血管瘤的演变。 *J. 库坦。医学。Surge.* 2019; 23:225。
86. 费托-罗德里格斯先生等人。先天性簇状血管瘤：30例多中心回顾性研究。 *小儿科。皮肤素。* 2018; 35: 808-16。
87. 季永, 陈珊, 杨凯, 夏长和李林。血管瘤：现状与展望。 *孤儿院罕见病杂志* 2020; 15。
88. 王, Z. 等人。西罗莫司治疗卡波状血管内膜瘤的长期随访。 *J. 皮肤素。* 2019; 46: 956-61。
89. Ji, Y. 等人。西罗莫司治疗进行性卡波状血管内皮瘤：一项多中心回顾性研究。 *int. J. 癌症* 2017; 141: 848-55。
90. Ryu, Y. J. 等人。儿童Kaposiform血管内膜瘤的影像学表现。 *欧元。J. 放射性物质。* 2017; 86: 198-205。
91. 胡平阿, 周志荣, 卡波状血管内皮瘤的临床与影像学特征。 *BR. J. 放射性物质。* 2018; 91。
92. Drolet, B. A. 等人。复杂卡波状血管内皮瘤的共识衍生实践标准计划。载于《儿科学杂志》2013; 163: 285-91。
93. Liu, X. H. 等人。卡波状血管内皮瘤和簇状血管瘤的治疗。 *int. J. 癌症* 2016; 139: 1658-66。
94. 刘, X. 等人。全身皮质类固醇与长春新碱治疗卡波状血管内皮瘤和簇状血管瘤的临床疗效比较。 *医学(美国)* 2016年; 95。
95. 施密德等人。儿童Kaposiform血管内皮瘤：一种良性血管瘤，有多种治疗方案。 *世界儿科学杂志* 2018; 14:322-9。
96. 王, Z. 等人。应用长春新碱治疗的37例类固醇耐药卡波西形血管内皮瘤患者的回顾性研究及长期随访。 *小儿科。血癌* 2015; 62: 577-80。
97. 亚当斯, D. M. 等人。西罗莫司治疗复杂血管畸形的疗效和安全性。 *儿科* 2016; 137。
98. 王洪, 郭欣, 段云, 郑斌, 高英, 西罗莫司治疗卡波状血管内皮瘤和簇状血管瘤的初步研究。 *小儿科。皮肤素。* 2018; 35: 635-8。
99. 张晓, 杨凯, 陈尚和季英。他克莫司软膏治疗浅表卡波状血管内皮瘤和簇状瘤。 *J. 皮肤素。* 2019; 46: 898-901。
100. Burleigh, A., Kanigsberg, N. & Lam, J. M. 局部应用雷帕霉素(西罗莫司)治疗2例儿童单纯丛生血管瘤及文献复习。 *小儿科。皮肤素。* 2018; 35:E286-90。

毛细血管畸形指南

Iria Neri, Francesca Manunza, Miriam Leuzzi, Ezio Maria Nicodemi,
Corrado Occella, Alba Guglielmo, Laura Moneghini

介绍

定义

毛细血管畸形 (CM) 是一种低流量的血管异常，主要分布于皮肤和黏膜，表现为从粉红色到红紫色的先天性斑点，组织学特征是在皮肤和黏膜的乳头状真皮和网状真皮之间存在密集的小血管网络（固有毛细血管和毛细血管后小静脉），不稳定和永久扩张。

在复杂的多畸形综合征的背景下，CMS 可以被孤立或与其他先天性异常相关，在Dedi-Cated. 1-3章节中描述

分类和命名法

报告了2018年ISSVA分类，其中静脉曲张综合征被列为毛细血管畸形章节中的副标题。

只有纯粹的毛细血管畸形 (CM) 将在这里交付（表一）。

CM术语相当混乱。广泛使用的术语“平面血管瘤”是一个歧义的来源，应该废除。

可以区分两种主要形式。

表一-毛细血管畸形。	
皮肤和/或粘膜CM (也称为“Port-Wine” 污渍)	
CM伴骨和/或软组织过度生长	
CM伴中枢神经系统和/或眼部异常 (Sturge-Weber综合征)	
G CM伴动静脉畸形	MIC-cap (小头畸形-毛细血管畸形)
巨脑-毛细血管畸形-多微回	
毛细血管扩张	
遗传性出血性毛细血管扩张症	
先天性毛细血管扩张绒毛皮肤	
新生儿鲜红斑痣 (单纯痣/鲑鱼斑/“天使之吻”、“鹤咬”)	
其他	

先天性内侧毛细血管黄斑

同义词：新生儿鲜红斑痣，单纯痣，“鲑鱼斑”或“褪色毛细血管染色”或盎格鲁-撒克逊术语中的内侧特兰-基扩张痣。

在白种人种极为常见，临床上表现为出生时明显的皮肤黄斑，呈粉红色，屈服于镜压，可能与细小的毛细血管扩张有关，在大多数情况下，在生命的第一年进行性自发消退为特征。

最常受影响的解剖部位位于身体中线：

- 项和枕部（“鹤咬”）：在这种情况下，它往往持续到成年；
- 前额，眼睑，上眼睑（“乌娜痣”或“天使之吻”）。骶骨区（“蝴蝶痕”）受影响较小，而病变可在内侧部位单发或背部有较多随机排列的斑点。

内侧额面部CM是一种特殊的，有时也是常见的鲑鱼斑，影响面部中线（前额、光唇、上眼睑、鼻子、上唇），呈强烈的红色，类似于PWS。前额和光唇CM，总是受到影响，可能与一个或多个沿着中线的斑块有关。它不同于鲑鱼斑，因为它的分辨率较慢，而且通常不完全。无皮外异常1

侧先天性毛细血管黄斑

同义词：盎格鲁-撒克逊术语中的葡萄酒染色剂—PWS；鲜红斑痣或侧毛细血管扩张痣。

它在出生时表现为玫瑰红或葡萄酒色，大小不一，边缘锋利；它屈服于Vitropres-sure. 4-7

问题1

有必要区分先天性内侧毛细血管黄斑和外侧先天性毛细血管黄斑吗？

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GGP级。它不受

科学证据是由于缺乏对文学的研究。

建议

外侧先天性毛细血管黄斑必须与内侧先天性毛细血管黄斑不同，后者是良性的，与其他病理无关，不需要进一步研究。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

流行病学

CMS是最常见的血管性疾病，除先天性内侧毛细血管性疾病外，在一般人群中的发病率约为0.3%。

两性之间的分配是平等的。它们可能是普遍存在的，但大多数见于极端头区（57%见于中央面部），85%见于单侧，位于皮肤分布。1-3

病因病机

CMS是由于胚胎发育中的错误影响了真皮中异常数量的毛细血管的发育或正常数量的毛细血管导致永久扩张而引起的。

它们大多是散发的，但罕见的家族形式，常染色体显性遗传，不完全的 penetrance 和可变的表达也被报道。8

目前已有几种致病机制：

- 毛细血管扩张可能是由于缺乏对血管张力的神经元控制。免疫组化研究显示，与CM扩张性毛细血管相关的神经纤维数量较少；9-10

- VEGF及其受体表达增高

- 在CMS和Sturge-Weber综合征(SWS)患者中观察到GNAQ基因的体细胞突变。12例分离或无综合征的CMS可能是血管内皮细胞较晚体细胞突变的结果，而在SWS中，早期突变可能涉及前体细胞，可能是神经皮肤综合征的主要原因。此外，最近的研究表明存在一种基因型-表型相关性，突出了GNAQ基因p. arg183gln突变与面部上部CMS和SWS的密切相关。再增加13个

最近，在CM患者中发现了GNA11基因的体细胞突变，与受累肢体的过度生长有关；14-15

- PI3K/Akt/mTOR通路的生发或合子后突变已在Klippel-Trenaunay综合征、Cloves综合征（先天性脂肪瘤、过度生长、血管畸形、表皮痣和脊柱/骨骼异常和/或脊柱侧弯）、弥漫性毛细血管畸形和肥厚(CMO、毛细血管畸形和过度生长)、毛细血管畸形综合征巨脑-多微回(MCAP)和其他属于PIK3CA相关过度生长谱(PROs)的情况下被发现；16-19

- Ras-MEK-ERK和Ras-Akt-mTORC1通路的突变参与了某些与动静脉畸形相关的MCS的发病机制。

ras家族基因参与细胞增殖和分化的调节以及内皮细胞的有机化。20

根据突变类型，发现了两种与动静脉畸形相关的CM表型：与RASA1基因突变相关的CM-AVM1表型和与EPHB4基因突变相关的CM-AVM2表型，其特征是存在唇部和口周畸形。后者表型与CM-AVM1和遗传性出血性毛细血管扩张症有共同的临床表现21, 22

临床表现

CMS在体检中明显表现为持续性血管斑点，屈服于玻璃体压迫，颜色从粉红色到葡萄红色不等。受影响的皮肤没有显示热量增加。

CMS可以表现在身体的任何部位，并偏爱面部，在那里它们通常呈“mosaic”或象限分布，如根据胚胎血管的节段分布范围而呈同色异谱分布。23在这种情况下，CM可以是单侧或多侧，单侧或双侧。扩展到mucous曲面也是可能的。CM在头部上象限的分布可能代表SWS的征象，在SWS中可观察到软脑膜和眼部受累。SWS是一种体细胞突变的结果，其危险性与CM沿三叉神经分布区域的定位无关，而与半面、额或正中的定位有关。

对于没有神经学征象的其他部位

或症状，建议临床随访。关于筛选，见具体的第24、25章

在下肢，CMS有时有一个地理方面的地理边界。

在这种情况下，一个复杂的畸形病理的怀疑是非常高的。体格检查和多普勒超声对诊断很重要。因此，过度生长和静脉或淋巴畸形，通常是相关的，必须进行调查。26

树干可以有一个均匀的外观，可变的形状，颜色从粉红色，红色到葡萄酒红色，并在不同的数量。另一方面，CMS可呈弥漫性网状。

具有地理分布、几何边界位于下肢、可能向躯干伸出张力的CMS更常伴有复杂畸形，影响动静脉和静脉区。伴有毛细血管畸形-动静脉畸形（CM-AVM）的CM的典型表现为圆形、均匀的玫瑰色斑点状CMS，周围有贫血晕，最常分布于躯干和四肢。在PIK3CA相关过度生长谱（PROS）多畸形综合征的背景下，以单侧或双侧方式影响多个邻近身体节段的弥漫性网状形式可能与受影响区域的过度生长有关。

此外，必须对外周皮肤区域进行仔细的客观检查，以寻找不对称的存在，通常是由于一个节段或半体过度生长、手指异常（并指、“凉鞋间隙”、巨指）、巨头畸形、其他相关的骨和神经异常。调查的另一个重要方面是熟悉情况。27-29

典型的CM在出生时就已经存在，并在一生中持续存在，表面随着身体生长而增加。由于新生儿期皮肤毛细血管中血红蛋白含量过高或血管麻痹现象，在出生时常呈紫红色。在生命的最初几个月里，这种色彩强度自然会消退。

与内侧先天性毛细血管黄斑（鲑鱼斑或单纯痣）不同，内侧先天性毛细血管黄斑（鲑鱼斑或单纯痣）不反映皮肤镶嵌，可经多年解决，也不与综合征复杂畸形有关，30例外侧先天性CMS或PWSS可因真皮毛细血管密度增加和血管本身持续扩张而多年呈紫红色。如前所述，CMS可以呈现“地理地图”

分布，更经常与复杂的畸形综合征有关，因此将进行投资。31

有时，受CM影响的皮肤在成年后表现为肥厚结节状演变，进行性增厚，结节表面出现“鹅卵石”外观。据信，这种演变是由于血管及其周围基质的增生，以及由于自主神经系统进行性缺陷导致血管调理放松而导致血流的神经改变。32此外，侧化形式可与受影响区域的肥厚有关：当局限于半张脸（包括脸颊、下巴和嘴唇）时，它们可引起与颌面半区相对应的软组织、黏膜和骨骼的肥厚（CM常由皮肤延伸至黏膜区）。当局限于四肢时，它们可能与肥大和/或超畸形有关。

最近的研究表明，这种肥厚不仅见于综合征型，也见于孤立型的CM；首选部位为面部，平均发病年龄31岁

临床变异

CM的获得性形式于1939年首次被描述为Fegeler病。发病年龄3—69岁，累及部位以头颅及上肢最多。后天的形式通常仅限于皮肤。组织学检查显示典型的CM图像。尽管病因尚不清楚，但约三分之一的病例与创伤事件有关。与先天性不同，PIK3CA的体细胞组织突变仅见于一例与患肢过度生长相关的后天性CM患儿。脉冲染料激光是最常用的治疗方法，尽管结果各不相同。34, 35

获得性PWS样瘤在炎症初期表现为线性睡眠，浸润成分极少的簇状血管瘤。36, 37

问题2

毛细血管的质量？毛细血管畸形有哪些特征方面？

问题3

为了区分孤立型和复杂型，临床特征是什么？

问题4

孤立性毛细血管畸形是否需要长期随访？

良好临床实践的推荐，基于该小组的过去：GPP级。
由于缺乏文献研究，它没有科学证据支持。

建议

问题2：临床评估的形状，颜色，位置和数目的病变是至关重要的特征化毛细血管畸形。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

问题3：形态特征和部位，以及相关征象的存在，有助于区分孤立形式的毛细血管畸形和复杂的畸形综合征。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

问题4：孤立的毛细血管畸形需要长期随访，以了解是否可能演变为高营养结节型或与受累区域的软组织、黏膜和骨骼增生有关。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

它们呈线状、网状、尖状或恒星状。与紫癜不同，它们不出现在穴位按压上。病灶数目从几个单位到多种形式不等，有时呈散在分布。

单侧痣样毛细血管扩张和遗传性良性毛细血管扩张伴弥漫性病变在多种元素形式中有区别；两者都仅限于皮肤。遗传性出血性毛细血管扩张症（HHT），又称任-杜-奥斯勒-韦伯病，是一种复杂的病理，表现为皮肤黏膜毛细血管扩张，特别是在面部、嘴唇和手，伴随反复鼻血，这是指导诊断的第一个迹象，以及由于肺和胃肠动静脉畸形而导致的内脏出血（见综合征形式一章）。³⁰

诊断

临床方面

CM的诊断本质上是临床的。全面的体格检查和深入的诊断测试是

有助于区分孤立的和综合征的形式。

皮肤镜检查是一种有用的非侵入性诊断辅助工具，允许对可疑病例的诊断和对激光治疗反应的评估。

事实上，CMS很少能模拟婴儿期的Heman-Gioma。然而，在CM的情况下，皮肤镜检查将突出以下方面：在浅表CM形式（或乳头状真皮）中，血管呈点状或球状，并在垂直方向上取向，而在深部CMS（或乳头状真皮下）中，血管呈线形，因为它们在水平方向上取向

仪器评估必须从根本上区分单纯毛细血管和毛细血管-静脉混合型，并排除毛细血管-动静脉型存在先天性动静脉瘘的可能。

疣状血管角化瘤必须被认为是混合的毛细血管-淋巴形式。

问题1

临床特征是否足以诊断毛细血管畸形，或者是否需要额外的诊断工具？

以下建议是良好的临床实践，并基于专家小组的经验。由于缺乏关于具体问题的研究，它没有得到科学证据的支持。

建议

毛细血管畸形的诊断为临床；Der-Moscopy是一种重要的诊断和预测激光治疗效果的辅助手段。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

组织学

CMS有一个共同的组织学方面，尽管它们可能有不同的临床特征。⁴⁰它们可以以综合征模式出现，可以孤立或与其他类型的血管畸形合并。³⁰ CMS最常见于皮肤、乳头状和网状真皮，很少延伸到皮下组织。畸形血管体积小，为毛细血管/静脉后型，密度高于周围组织。它们的管腔扩张型、圆形，被红细胞占据；壁薄，由单层扁平的内皮细胞组成，无异型和有丝分裂活动，位于基底膜上-

偶有周细胞圆形。周细胞数量增多，向毛细血管后小静脉方向移动，并与平滑肌细胞相关。经年累月，维管壁有增厚的趋势，变得纤维化。40-42

疣状静脉-毛细血管畸形（疣状血管瘤）是一种CM变体，由于进行性表皮-角质塑形角化过度而导致组织学特征随时间变化。这种CM仅限于乳头状真皮，保留网状真皮，并在皮下有毛细血管/静脉血管，通常分组。除CD31和CD34广泛阳性外，D2-40和GLUT-1。40-43在乳头状真皮血管内皮可能呈局灶性阳性

问题2

对于临床上提示有毛细血管畸形的患者，超声彩色多普勒是评价畸形形态学特征的最合适的一级检查吗？

超声检查

诊断方案规定下肢超声检查作为复杂毛细血管-静脉-淋巴或毛细血管-动-静脉血管畸形不同诊断的第一级研究，而第二级检查是磁共振(MRI)。44

在常规使用的探针中，与对侧区域相比，单纯的CMS通常不可见或表现为皮肤和皮下组织的局灶性增厚。利用高频（20 MHz）超声探头，可视化CMS为0.2—3.7mm的浅层低回声区，平均深度为1.0mm。与健康对侧真皮相比，多普勒超声可显示真皮血管信号密度略有增加，反映扩张性毛细血管进行性扩张。45、46然而，即使使用这些工具，仍有约18%的CMS未被识别；此外，超声检查不允许显示浅层血管和最浅层部分的特征。因此，人们提出了利用光学计算机断层成像(OCT)技术，它相当于超声波，但在微米尺度上的分辨率比超声波高10-100倍，MRI或计算机轴位断层扫描(CT)，因此与传统组织学相似。此外，OCT可用于利用多普勒效应使运动粒子可视化，然后用于成像。47

数据解释

本文从2015年至2020年的相关文献中，选取了三篇叙述性评论和一篇原创性文章。44-47

所有研究都认为CM的诊断主要是临床诊断，但在特定情况下，多普勒超声可以评估任何相关的血液动力学异常，高频超声探头的使用是诊断的额外因素。

通过不同的核对表评估，证据的质量总体上是好的。

建议

在下肢定位中，静脉超音波检查对于评价任何与毛细血管畸形相关的血液动力学异常在筛查复杂血管性多畸形综合征的背景下是必不可少的。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

磁共振成像

在MRI上，在皮肤增厚的情况下，CM可能表现为皮下脂肪中的一个微妙的信号异常。46

无论是否使用造影剂，MRI都可用于研究混合或复杂形式的相关异常。44此外，在评估中枢神经系统受累方面也是不可或缺的。46

其他调查

在怀疑复杂或全身性综合征时，该方案必须与有针对性的仪器调查相结合：MRI是识别复杂低流量或高流量畸形综合征及其与周围疾病关系的首选检查。CT仅适用于MRI检查或强调静脉结石、钙化和骨累及的情况。46

如果CM局限于下肢，并与其过度生长有关（见复杂血管畸形一章），则在发育年龄期间通过下肢矫形学检查和对比放射检查进行定期检查，以评估视力障碍。

此外，对于那些涉及头部震颤和CM增厚的形式，由多学科小组进行评估。

鉴别诊断

CMS很少能模仿婴儿血管瘤的前驱期。婴儿面部的节段性血管瘤在快速生长前的早期阶段可以表现为毛细血管扩张或玫瑰红斑片的形式。真皮复制是一种有用的诊断辅助工具。⁴⁸

在鉴别诊断中，还必须考虑初始静止期的动静脉畸形(AVM)(1期AVM)。

弥漫性网状结构必须与先天性绒毛状皮肤毛细血管扩张症相鉴别，后者因无毛细血管扩张和凹陷萎缩区而消失。

治疗

问题1

对于单纯的和未经治疗的毛细血管畸形患者，脉冲染料激光是否被认为是与其他类型的血管LA-SERS相比的首选治疗方法？

问题2

对于毛细血管畸形患者，脉冲染料激光治疗应该在儿童期开始还是在成年后进行？

问题3

在单纯毛细血管畸形未行PDL治疗的患者中，联合药物治疗是否比单纯脉冲染料激光治疗更有效？

激光疗法

脉冲染料激光(PDL)仍然是CMS. 49, 50的首选治疗方法，它通过选择性光热分解血球蛋白，微凝集毛细血管内红细胞，导致血管闭塞而不产生瘢痕。这一过程的选择性目标是扩张的毛细血管和毛细血管后小静脉的网状和乳头状真皮位于平均深度1.2-1.5mm，直径在10-500micrometers之间。^{51, 52}最新一代的PDLs传输波长为595-nm的脉冲；这种波长，加上更长的脉冲持续时间，更大的斑点直径(可达15毫米)，以及使用皮肤冷却设备，减少与传输脉冲相关的热损伤和疼痛感觉，允许比老一代PDL使用更高的能量水平。

PDL治疗后CM完全消失-

由于靶血管完全光凝，仅有10%的患者出现Ment；^{53, 54}在大多数情况下(约70%)治疗结果导致CM色度不同程度的降低。在对治疗只有部分反应的CMS中，所达到的清除水平可能不会随着时间的推移而稳定和持久。由于神经支配减少导致的畸形毛细血管的进行性扩张、治疗后更浅表的毛细血管中的新生血管和新生血管从PDL作用未到达的更深层成分的毛细血管结构开始，意味着结果可能无法长期维持。⁵⁵

进行激光治疗的决定取决于CM的位置和特征。在不治疗的情况下，随着时间的推移CM的自然演变，治疗的风险、好处和局限性应考虑并与患者及其家人讨论。^{56, 57}

^{58, 59}虽然没有前瞻性研究证实早期使用PDL可以减少CM在颜色、肥大和肿块方面的自然发展，⁶⁰临床经验表明，鉴于清除CM的更大疗效和随之而来的康定的心理-社会利益，应建议在生命的第一年早期治疗。⁶¹⁻⁶⁴

根据解剖部位，对激光的反应是不同的：在面部，中央面部的反应不如侧孔有效。⁶⁵四肢，特别是在较远端和倾斜的部分，对PDD的反应很差。⁶⁶原因取决于以下事实，即反应较小的皮肤区域的特点是真皮厚度较大，神经支配减少，毛细血管密度较大，以及VES-SEL口径过小或过大。⁶⁷⁻⁷⁰这降低了光敏松解术的效果，因为光敏松解术的选择性较低。大约20%用PDL治疗的CMS对PDL表现出无效和不满意的反应；⁷¹在这一亚组患者中，其他类型的激光可以次要使用，以提高治疗的有效性，但安全性较低。^{72, 73.}在近年来使用最多的血管激光中，双波长(DWL)，已被证明在扁平型CMS中具有与PDL相当的疗效，⁷⁴因此，它的适应症在治疗对PDL耐药和/或肥厚形式的毛细血管畸形方面找到了空间。这种序贯方法可以快速地输出双脉冲PDL-Nd:YAG。这两个脉冲具有不同的波长(595纳米和

1064纳米) 分别以秒级的距离发射, 并允许氧合血红蛋白初步转化为高铁血红蛋白, 随后Nd: YAG辐射穿透到7-8毫米的深度。

近年来, 为了改善激光治疗的效果, 在实验中使用了与抗血管生成作用的局部药物互补, 以稳定激光治疗所获得的光亮。有关这一主题的文献包括各种活性成分的使用, 如噻吗洛尔、75Im-Iquimod、Rapamycin76、77和Axitinib。目前, 这些外用药物的疗效仍不确定, 正在各种临床试验中进行评估。78

数据的解释 (问题1)

方法: 采用Meta分析法、随机对照研究法和3篇文献综述法, 从2015-2020年的95篇文献中筛选出49篇、50篇、52篇、73篇、74篇

所有的研究, 特别是文献的Meta分析, 仍然一致认为PDL 595-nm仍然是未接受治疗的非肥厚性毛细血管畸形的首选治疗方法。尽管PDL不能证明是最佳的治疗方法, 并且存在固有的局限性, 但与其他激光相比, PDL仍然显示出最佳的有效性和安全性; 因此, 在这种类型的CM中, 使用PDL 595-nm以外的激光技术没有实质性的优势。根据唯一一项比较PDL和其他血管激光治疗CM的高精度随机对照试验, 双波长激光显示出与PDL相当的疗效, 但副作用较大, 因此被认为是二流治疗。

通过不同的核对表评估, 证据的质量总体上是好的。对这一主题的科学证据的主要限制是, 面对在系列照片上广泛使用IGA量表, 大多数研究缺乏客观的结果衡量标准, 受制于依赖的操作者偏见; 结果指标, 就清除CM而言, 在文献中总体上不是最佳的, 但令人满意; 所有研究的结论, 无论怎样, 都是相互一致的, 并与2015年之前的文献证据一致。

对数据的解释 (问题2)

从2015年至2020年间有关该主题的文献中摘录的95篇文章中, 四位共同

HORT研究和三篇叙述性综述被选为ED. 49, 52, 56, 62-64, 73

大多数关于这一主题的著作(所有追溯性和前瞻性队列研究和叙述性观点) 都建议在儿童时期进行PDL治疗, 因为它允许在该年龄组儿童皮肤和CM的形态特征方面获得更大的激光治疗效果, 以及在早期治疗所带来的生命质量方面的心理社会优势。虽然没有前瞻性研究清楚地表明早期治疗控制了CM的贬义演变, 因此这一证据在技术上是有限的, 但其他两个方面的临床重要性无论如何都是如此, 以至于提出强烈的建议。通过各种检查表评估, 评估结果的质量总体上是公平的。并非所有审查的研究都与目标人群相关, 许多研究被丢弃(仅成人); 许多研究只使用了儿科人群, 避免与成年人的反应进行比较。缺乏一种标准化、客观、易于临床应用的方法来衡量LA-SER治疗的结果, 使各种临床指标的结果无法得到有效的比较, 降低了科学证据的可信度, 对临床实践产生了负面影响。科学界努力确定一个客观和明确的成果衡量标准是可取的。

在结果测量中, 正如已经指出的对KQ1的反应, 调查员全球评估(IGA) 量表经常用于受操作者偏倚的系列照片; 结果的结果并不完全令人满意和统一; 结论相互一致, 与2015年以前的文献一致。

总之, 对文献的分析表明, 早期治疗是更有效和有利的, 因此表明。这个主题的临床重要性与临床实践非常相关, 因此, 在小组的意见中, 它决定了一个强烈的赞成建议。

对数据的解释 (问题3)

从2015-2020年的文献中摘录95篇文章, 其中1篇叙述性综述, 1篇随机对照试验, 2篇病例系列

PDL代表了治疗CM的金标准, 但有部分疗效。它的使用在大多数情况下导致CM不完全清除, 尽管数量-

进行治疗。CMS在最初清除后，通常倾向于血管重建，正如许多作者所报道的那样，在PDL治疗后，作为组织重塑阶段发生的新血管生成的结果。这说明了试图寻找替代或补充的方法来改善激光结果。在这方面，局部抗血管源性治疗的使用似乎是有希望的。从文献证据来看，咪喹莫特和雷帕霉素已显示出一定的疗效，但目前仍在评价中。不可能就其使用的临床有效性提出建议。通过对所分析的灯饰的检查表评估的灯饰质量是不够的。所审查的研究是在一个小群体上设计的，结论是相互矛盾的。证据不足，难以对这一问题作出结论，也无法对它们的使用进行纠正。

考虑到PDL方法在治疗CM中的固有局限性，确定一种能提高LA-Ser治疗效果的局部治疗方法无疑是一个值得研究的中心课题；在更大的患者队列中进行抗血管生成药物的进一步前瞻性研究将有助于在这一主题上得出更坚实的结论。CM损伤的维持和内皮组织重建的途径有待进一步研究。在这个意义上，更多的知识将转化为更有效和更有选择性的治疗。

临床试验中研究和有限使用的建议

建议

问题1：对于未经治疗的纯毛细血管畸形患者，脉冲染料激光被认为是首选的治疗方法，而不是其他类型的血管激光。

强烈建议支持，证据等级1++

问题2：在毛细血管畸形的患者中，脉冲染料激光治疗在早期就被认为是必要的一特别是在面部定位的情况下。

强烈推荐，证据等级2+

问题3：在脉冲染料激光治疗的CMS患者中，局部使用抗血管生成药物的组合给出了相互矛盾的结果。还需要进一步的研究来确定它们的使用是否比单独的脉冲染料激光治疗有任何好处。

临床试验中研究和有限使用的推荐标准

外科手术

在特定的病例中应考虑手术治疗：对伴有毛细血管畸形的面骨肥大进行矫正，对存在平滑肌样赘生物的成人毛细血管畸形进行切除，以及对肥厚的血管角瘤进行彻底切除。

外科技术利用皮肤扩张器或轮状皮瓣来重建目的。近年来，以胸背动脉为基础的游离皮瓣被应用于颈部和面部的重建。79-84

参考文献

1. 血管异常：血管瘤和畸形。费城：桑德斯；2013年。P. 508-11。
2. Waner, M. 和 Suen, J. Y. 头颈部血管瘤和血管畸形。纽约：威利-利斯克；1999年。P. 52-60。
3. Anjolas O, Wassef M, Chapot R. 毛细血管畸形-第三章A。在：血管肿瘤和血管畸形的彩色图谱。剑桥大学出版社；2007年。
4. 钩KP. 新生儿期皮肤血管异常。围产期医学中的半NARS, 2013; 37: 40-8。
5. Sillard L, Léauté-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, Viseux V, Barbarot S, Vabres P, 等人。额面部内侧毛细血管畸形。小儿科。2011年；158: 836-41。
6. Juern AM, Glick ZR, Drolet BA, Frieden IJ. 单纯痣：命名、受累部位和疾病关联的重新审视-铁质化，JAAD2010; 63: 805-14。
7. 鲁道夫·哈普尔：什么是毛细血管畸形？JAAD2008; 59: 1077-9。
8. Breugem CC, Alders M, Salieb-Beugelaar GB 等人。遗传性毛细血管畸形位点定位在染色体5q上。Hum Genet2002; 110: 343-7。
9. Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. 波尔多葡萄酒色斑中扩张的血管缺乏神经支配：在发病机制中的可能作用。整形外科1991; 87: 419-22。
10. Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Zelickson BD. 共聚焦显微镜研究未经处理和处理后的葡萄酒色斑的神经和血液细胞：初步观察。皮肤科学2004; 30: 892-7。
11. Vural E, Ramakrishnan J, Cetin N, Buckmiller L, Suen Jy, Fan Cy. 血管内皮生长因子及其受体在葡萄酒染色中的表达。耳鼻咽喉头颈外科。2008; 139: 560。
12. 雪莉医学博士，唐H，加利隆CJ，鲍尔JD，弗雷林LP，科恩B，等人。GNAQ患者体细胞损伤引起的Sturge-Weber综合征和Port-Wine染色。N Engl J Med. 2013年；368: 1971年。
13. Lee Kt, Park Je, Eom Y, Lim Hs, Ki Cs, Lim Sy. 在毛细血管畸形中存在一个体细胞GNAQ突变，并有波特-葡萄酒染色分布。头颈2019; 41: 4143-50。
14. 库托·贾，艾图尔克·恩，孔奇克·DJ，戈斯·贾，黄·艾，等人。GNA11体细胞突变与肢体毛细血管畸形和过度生长有关。血管生成。2017; 20: 303-6。
15. Couto Ja, Huang L, Vivero Mp, Kamitaki N, Maclellan Ra, Mulliken JB 等人。来自毛细血管畸形的内皮细胞富集为体细胞GNAQ突变。整形外科。2016; 137: 77E-82E。
16. 戈斯JA, Konczyk DJ, Smits P, Sudduth CL, Bischoff J, Liang MG 等人。弥漫性毛细血管畸形伴过度生长含有躯体性PIK3CA变异。克莱恩·热内。2020; 97: 736-40。

17. Ruggieri M, Pratic M. 马赛克神经皮肤疾病及其原因。 儿童神经病。 2015; 22: 207-33。
18. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker Ver, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC等。 PIK3CA相关过度生长谱(PROs): 直接不可知和测试合格标准、鉴别诊断和评估。 AM J Med Genet A. 2015; 167A:287-95。
19. Mirzaa G, Timms AE, Conti V et al. PIK3CA相关的发育-精神障碍表现出不同类型的突变, 具有不同的前压和组织分布。 JCI洞察。 2016; 16; 1:E87623。
20. Hershkovitz D, Bercovich D, Sprecher E, Lapidot M. Rasal Mutations可能导致遗传性毛细血管畸形而不是动静脉畸形。 BR J 皮肤素。 2008年; 158: 1035-40。
21. Amyere M, Revencu N, Helaers R等人。 EPHB4的生殖系功能缺失突变导致了第二种形式的毛细血管畸形-动静脉畸形(CM-AVM2)对ras-MAPK信号转导的解除调控。 循环。 2017; 136: 1037-48。
22. Yu J, Streicher JL, Medne L, Krantz ID, Yan AC. EPHB4突变与毛细血管畸形-动静脉畸形合并1例。 小儿皮肤病素。 2017; 34:E227-30。
23. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, et al. 葡萄酒色斑的新血管分类: 改进Sturge-Weber风险的预测。 Br J der-Matol. 2014; 171: 861-867。
24. Dutkiewicz As, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, 等人。 儿童上面部葡萄酒色斑发生Sturge-Weber综合征风险的前瞻性研究。 J AM Acad皮肤素。 2015; 72: 473-480。
25. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay Mt, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Sturge-Weber综合征的筛查: 一项最新的回顾。 小儿皮肤病素。 2018; 35: 30-42。
26. 约翰公关。 克-特二氏综合征。 Tech VASC Interv Radol. 2019; 22:100634。
27. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, et al. 葡萄酒色斑的新血管分类: 改进Sturge-Weber风险的预测。 Br J der-Matol. 2014; 171: 861-867。
28. Dutkiewicz As, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, 等人。 儿童上面部葡萄酒色斑发生Sturge-Weber综合征风险的前瞻性研究。 J AM Acad皮肤素。 2015; 72: 473-80。
29. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay Mt, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Sturge-Weber综合征的筛查: 一项最新的回顾。 小儿皮肤病素。 2018; 35: 30-42。
30. 毛细血管畸形: 特殊皮肤疾病的SPE-cific分类。 Jeur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29: 2295-2305。
31. 普拉瑟血红蛋白, 阿恩特卡。 葡萄酒色斑肥大的发展, 是影响治疗建议的常见现象。 皮肤病外科杂志2015; 41: 1246-8。
32. 李志伟, 郑海, 陈瑞泰, 欧天明, 万儿M. 头颈部毛细血管畸形未经治疗者的软组织肥大、骨质肥大和结节形成的自然原因。 皮肤病外科杂志2015; 41: 1241-5。
33. 马国, 余志, 刘福, 等人。 不同体细胞GNAQ突变的研究。 BR J 皮肤素。 2018; 179: 1109-14。
34. Stephens先生, Putterman E, Yan AC, Castelo-Soccio L, Perman MJ 6例小儿获得性葡萄酒色斑。 小儿皮肤病素。 2020; 37: 93-97。
35. Rosenthal J, Sibbald C, Jen M, Deardorff Ma, 治疗获得性毛细血管畸形中的PIK3CA突变。 小儿皮肤病素。 2020; 37: 246-7。
36. 托比J, 舒姆D, 萨默斯GR, 教皇E, 穆罕默德JA. 面部呈葡萄酒色状的簇状血管瘤。 儿科皮肤病。 2016; 33:E166-7。
37. Bassi A, Piccini P, Filippeschi C, Oranges T, Giani T, Neri I, Cimaz R, Martino M. 炎症睡眠表现为半面部获得性葡萄酒色斑。 拱迪斯孩子。 2019; 104: 296。
38. Vázquez-López F, Coto-Segura P, Fueyo-Casado A, Pérez-Oliva N. 葡萄酒色斑皮肤镜检查。 阿奇皮醇。 2007年; 143: 962。
39. Piccolo V, Russo T, Moscarella E, Brancaccio G, Alfano R, Ar-Genziano G. 皮肤素克林。 2018; 36: 389-95。
40. 宝拉·E·诺斯, 塔拉·桑德-血管肿瘤和发育-畸形致病机制和分子diagno-siss-springer纽约海德堡多德雷赫特伦敦斯普林格科学+商业媒体纽约; 2016年。
41. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D等人。 头颈部血管异常。 多学科方法和诊断标准。 病理逻辑。 2017; 109: 47-59。
42. 斯托克曼DL. 诊断病理学血管。 爱思唯尔出版社; 2016年。 疣状血管瘤(又称疣状静脉曲张): 一种常被误诊为淋巴畸形的血管异常。 儿科皮肤病-2018; 35:E378-81。
43. 儿童年龄组血管瘤和血管畸形的影像学和治疗方案。 儿茶二醇。 1999年; 29: 879-93。
44. 克雷格·M·约翰逊, 奥斯卡·M·纳瓦罗。 小儿软组织血管畸形的临床及声像图特征。 第2部分: 血管畸形。 小儿科放射性核素。 2017; 47: 1196-208。
45. 血管畸形的影像学。 辐射克林北上。 2020; 58: 815-30。
46. 拉特里夫A, 特谢拉LR, 戈麦斯AS, 泽泽尔DM. 多普勒OCT在皮肤葡萄酒染色和血管瘤血管病变中的应用。 皮肤Res Technol. 2016; 22): 223-9。
47. Thomson J, Greig A, Lloyd C, Morrison D, Flohr C. Phace Syn-Drome 被误诊为葡萄酒染色 BMJ 案例 2015; 2015年: BCR2015209889Corr1。
48. 布莱曼·拉, Geronemus RG, Reddy KK. 激光治疗葡萄酒色斑。 Clin Comet Investig皮肤素。 2015年; 8:27-33。
49. Van Raath Mi, Chohan S, Wolkerstorfer A, et al. 在过去的三十年里, 葡萄酒污渍处理的结果没有改善。 Jeur Acad Dermatol Venereol. 2019; 33: 1369-77。
50. 科尔PD, 索纳本德ML, 利维ML. 小儿血管病变的激光治疗。 Semin Plast Surg, 2007; 21:159-66。
51. Updyke KM, Khachemoune A. Port-葡萄酒污渍: 对其管理的集中评论。 J类药物皮肤病。 2017; 16:1145-51。
52. Latkowski IT, Wysocki MS, Siewiera Pi. KTP 532 nm激光治疗葡萄酒染色的临床经验。 Wiaedlek 2005; 58: 391-6。
53. 瓦尔布兰·M, 马丁·B, 凯利·KM. 最先进的激光和光治疗血管病变: 从红脸到血管畸形。 Semin Cutan Med Surge. 2017; 36: 207-12。
54. Huikeshoven M, Koster Ph, de Borgie CA, Beek JF, van Gemert MJ, van der Horst CM. 经脉冲染料激光治疗10年后的葡萄酒色斑再变黑。 N Engl J Med. 2007年; 356: 1235-40。
55. Passeron T, Salhi A, Mazer JM等人。 早发性肥厚型葡萄酒色斑(PWS)激光治疗的预后和疗效。 J AM Acad皮肤素。 2016年; 75: 64-8。
56. 范·德鲁格AM, 比克JF, 范·德维恩JP等人。 波特酒染色肥厚: 在一个大的病人队列中的患病率和病人友好性。 J·澳洲果皮醇。 2012年; 67: 1214-9。
57. Troilius Al, Wrangsjöb, Ljunggren B. 葡萄酒色斑患者光热治疗后的社会心理反应。 皮肤外科, 2000; 26: 190-6。
58. 汉森K, 克莱特CD, 罗森鲍姆M, 惠特克DC, 阿佩CJ. 脉冲染料激光治疗葡萄酒色斑患者的长期心理影响和感知疗效。 皮肤外科科学2003; 29: 49-55。
59. 晒黑了。 脉冲染料激光治疗成人葡萄酒色斑。 In: 棕褐色

不,艾德。良性皮肤血管病变的处理和治疗。费城:李&费比格;1992年。P. 83-99。

60. Ashinoff r, Geronemus rg. 手电筒泵浦脉冲激光治疗婴儿期葡萄酒色斑:早期与后期治疗。J Am Acad der-Matol. 1991年;24: 467-72。

61. Sadeghini A, Moghaddas S, Tavakolpour S, Teimourpour A, Dane-Spazhooh M, Mahmoudi H. 用595-nm脉冲染料激光治疗27例儿科患者的葡萄酒色斑:在伊朗人群中的前瞻性研究。J Cosmet 激光疗法。2019; 21: 373-7。

62. 夏尔马·坎德普尔河。595-nm脉冲染料激光治疗印度患者面部葡萄酒色斑的疗效评价。皮肤外科。2016; 42: 717-26。

63. 李德,陈波,张H,袁y,范维,应Z。595nm脉冲染料激光治疗葡萄酒色斑261例回顾性研究。激光医学科学。2020年。

64. 余伟,马国,邱云。为什么侧面部的葡萄酒斑(PWS)对脉冲激光(PDL)的响应比位于中央面部的更好? J AM Acad皮肤病醇2016; 74: 527-35。

65. Renfro L, Geronemus Rg, Port 酒斑在脉冲染料激光治疗中的解剖学差异。Arch Dermatol 1993; 129: 182-8。

66. Choi B, Tan W, Jia W等人。激光散斑成像在波特-葡萄酒染色研究中的作用:最近的进展和机会。IEEE J SEL顶级量子电子。2016年;2016年。

67. Woo Wk, Jasim ZF, JHandley. 评价了可变脉冲595-nm脉冲染料和532-nm Nd: YAG激光治疗葡萄酒色斑的效果。皮肤病外科杂志,2004; 30: 158-62。

68. 麦克伯尼·尤班克斯·勒。葡萄酒色斑的影像学检查:病变部位与深度的关系。J AM Dermatol 2001; 44: 948-51。

69. Nagore e, Requena c, Servila a, Coll j, Costa d, Botella-Estrada r等人。患有葡萄酒色斑的儿童健康和受影响皮肤的厚度:对脉冲染料激光治疗反应的潜在影响。皮肤外科学2004; 30: 1457-61。

70. 萨瓦斯贾,莱登贾,弗朗萨K等人。耐脉冲染料激光的葡萄酒色斑:耐药机制和治疗的意义。BR J Dermatol 2013; 168: 941-53。

71. 瓦尔德布兰·M, 马丁·B, 凯利·KM。最先进的激光和光治疗血管病变:从红脸到血管畸形。Semin Cutan Med Surge.2017; 36: 207-12。

72. 李俊威,钟熙。头颈部毛细血管畸形(Portwine染色):自然史、调查、激光和外科治疗。北阿姆耳鼻咽喉。2018; 51: 197-211。

73. 王东,陈德,杨杰,马国,余威,林新。双波长(1064±595nm)激光治疗未治疗的葡萄酒色斑的安全性和有效性。Jeur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 260-4。

74. Cheon, SJ, et al. 局部应用噻吗洛尔联合585nm脉冲染料激光治疗毛细血管畸形:一项前瞻性、随机、分裂性研究。Jeadv 2017; 31: E307-48。

75. 格里文林K, 普伦斯EP, 范·多伦MB。脉冲染料激光、钕YAG激光和局部应用拉帕霉素(西罗莫司)治疗葡萄酒色斑的随机对照试验。激光外科医生。2017; 49: 104-9。

76. Musalem HM, Alshaikh AA, Tuleimat LM, Alajlan S. 在未经Satis工厂结果单独脉冲染料激光治疗后,局部应用西罗莫司治疗葡萄酒色斑畸形的结果。安·沙特·梅德。2018; 38: 376-80。

77. 老利普纳。局部辅助脉冲染料激光治疗葡萄酒色斑:文献回顾。皮肤病外科杂志2018; 44: 796-802。

78. Oostvogels M, Meijer-Jorna LB, van der Wal AC, Oduber Ceu, Lapid O, van der Horst CM 唇部毛细血管畸形增生11例临床和病理分析。Ann Plast Surg 2014; 72: 351-4。

79. 朴善明,裴永昌,李建威,金HS,李是。血管畸形的手术治疗结果。弓状石膏外科。2016; 43: 19-25。

80. 李德H, Pyon JK, Mun GH, Bang Si, Oh Ks, Lim Sy. 应用游离穿支皮瓣修复头颈部毛细血管畸形。弓状石膏外科。2016; 77: 13-6。

81. 姜GB,裴YC,南SB,裴SH,宋智。慢血流血管畸形患者手术治疗的有效性。拱形石膏手术。2017; 44: 301-7。

82. 李俊威,钟熙。头颈部毛细血管畸形(Portwine染色):自然史、调查、激光和外科治疗。北阿姆耳鼻咽喉。2018; 51: 197-211。

83. Mazhar A, Moosa S, Abbasa, Mallick Y, Samad L. 血管异常的多学科、多模式治疗方法。帕克医学SCI 2020; 36: S14-9。

静脉曲张指南

Francesco Stilllo, Maurizio Taurino, Giuseppe Bianchini,
Raul Mattassi, Laura Moneghini, Massimo Rollo, Antonio de
Fiores, Federica Ruggiero

介绍

定义

静脉曲张 (VM) 是由胚胎发育不同阶段的进化错误引起的先天性中央或外周静脉系统异常。

组织学上表现为大的血管静脉间隙。细胞壁可薄可厚，纤维状，常被扁平的单层内皮所覆盖，有异型和有丝分裂活动。VM更多地局限于软组织和皮肤，血管看起来很宽，通常被肌肉壁所限定，有时富含弹性纤维，但总是没有内部弹性层。位于中央系统的VM壁薄或厚，但仍有纤维，而位于骨内的VM壁薄，平滑肌纤维稀少。内皮细胞对CD31和CD34呈免疫反应，WT-1和GLUT-1.1-4呈阴性

分类

ISSVA 2018分类 (表一) 将常见VM与需要神经科医生、神经外科医生、骨科医生、皮肤科医生和放射科医生多学科观察和治疗的罕见形式区分开来。

Hamburg分类法对常见VM的分类非常有用，根据胚胎发生、功能和临床特征可分为两个不同的组：主静脉曲张 (躯干型) 和组织中与主静脉轴距离不同的局限性发育不良静脉曲张 (外静脉型)。4-8

表一—ISSVA静脉曲张分类 (VM) 2018。

- 公共虚拟机
- 家族性VM皮肤黏膜 (VMCM)
- 蓝橡胶泡痣 (豆) 综合征VM
- 肾小球静脉曲张
- 脑海绵状畸形
- 家族性骨内血管畸形
- 疣状静脉曲张 (原疣状血管瘤) 其他_

躯干型

他们很少被观察到。它们包括主要静脉轴的解剖学功能改变，是由血管胚胎发生的最发育阶段的进化异常引起的。

它们具有低增殖潜能；因此，治疗后复发的风险是有限的。它们对区域循环产生显著的血流动力学影响，静脉曲张继发于梗阻和/或反流。柱状静脉曲张的类型多种多样：血管畸形 (瓣状或异型增生)、阻塞性病变 (闭锁、再生障碍、发育不全、腔内膜性 SEP-TA)、扩张性病变 (静脉曲张瘤)、胚静脉残存 (边缘静脉、坐骨静脉)。

结节外形态

它们代表了最常见的VM种类。它们可以被限制，也可以广泛浸润组织。这些是血管床胚胎发育的早期阶段所产生的异常血管。它们由未分化的间充质血管组成，具有高增殖潜能，因此以恶化的进化和治疗后复发率高为特征。它们常常对周围的解剖结构产生压迫或浸润效应。

建议

鉴别VM的胚胎学亚型 (truncular或extruncular) 对制定治疗策略具有重要意义。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

流行病学

VM是最常见的先天性血管畸形，约占总数的三分之二。他们在一般人群中的发病率大约在0.8%-1%之间。2,9

病因学

大多数VM是零星的。然而，有报道称，具有Autosome显性遗传的遗传形式。

血管生成素的TIE2/TEK内皮受体基因位于9号染色体上，已被证实是常见的黏膜皮肤型VM的原因。遗传性VM的一种变体，称为血管球，与位于1号染色体短臂上的血管球蛋白基因异常有关。

有些VM伴有血管周围细胞增生，通常存在于血管球内，类似于平滑肌细胞，被称为血管球畸形或血管球瘤。^{1,2}

Klippel-Trenaunay-Weber综合征是最常见的复杂VM之一，其分子基础尚不完全清楚，但在许多病例中，已发现PIK3CA基因在受累区血液或淋巴管形成的前体细胞中的体细胞突变。由于这种改变不涉及生殖细胞，这种疾病不能传染给后代。然而，一些有多名受影响成员的家庭已被描述；因此，分子碱基很可能是异质性的。¹⁰⁻¹²

博物学

在大多数情况下，VM从出生起就很明显，即使它们有时很晚才表现出来。它们不会经历任何皮肤退化，但会持续一生，并倾向于逐步生长。病灶的大小增加通常是缓慢的，并与体细胞发育成正比。由于雌激素依赖性的激素变化，在青春期或怀孕期间可以观察到病情的恶化。¹³⁻¹⁵

临床方面

VM主要为孤立性病变，但也可多灶性病变。大小和范围是极其可变的，以及类型和严重的解剖功能的铝。

它们可以在任何解剖位置观察到，尤其是四肢、颜面、盆腔阴部和胸腹部。浅表的、皮肤的和粘液的定位是普遍的，但也观察到深层的、肌肉内的、骨内的或内脏的定位。

VM可与其他先天性血管畸形相关：毛细血管畸形（“血管黄斑”）和淋巴管畸形。

躯干型和肌外型均可引起严重的临床表现和并发症。¹⁶⁻²¹

椎体VM引起血流动力学改变，并可确定慢性静脉功能不全（静脉发育不良、水肿和淤滞性皮炎、皮肤溃疡）。

在某些情况下，特别是在四肢的定位中，可以观察到血管-骨肥大或局部血管-骨肥大的图像，这是由改变骨骼发育的骨血管异常引起的。这些病变定义了所谓的“血管骨综合征”，通常表现为四肢的差异。Klippel-Trenaunay-Weber综合征就是一个重要的例子。

在躯干型中，深静脉血栓和肺栓塞的发生率很高。

表面局限的肌外VM在临床上非常明显，典型地表现为蓝色或紫色肿胀，具有软弹性一致性，不脉动，在压迫下可膨胀和折叠。深部形态不是很明显，很难用简单的体格检查来诊断：这些病例最常见的临床征象是随着体位改变体积增大的肿胀，尤其是在颅面畸形中，以及局部疼痛。浸润形式可引起周围解剖结构（神经、肌肉、骨关节、内脏）受压的体征和症状。在肌外VM中，COAG-Uulopathy经常出现（40%的病例），由静脉淤滞和凝血级联激活引起，并有在发育不良的血管中形成腔内血栓的趋势。这种病理图像被称为“局限性静脉内凝血”（LIC），其特征是D-二聚体和PDF水平升高，与正常血小板计数相关，有时伴有纤维蛋白原水平降低。血管内血栓钙化可导致被称为“静脉结石”的硬结节的形成。

血栓并发症更常见——以非常广泛和浸润的形式出现。

问题1

是否需要包括纤维蛋白原测定和D-二聚体在内的完整的凝血筛查来评估静脉畸形中是否存在慢性凝血病？

以下建议是从2015年SISAV的Previous指南中引进的。最近的文献回顾显示，没有证据表明以前的纠正发生了变化。

建议

最好总是寻找其他血管畸形（毛细血管、淋巴、动脉）的共存，以获得一个完整的诊断框架。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

在VM中，包括D-二聚体测定在内的完整凝血筛查有助于评估血栓风险和LIC的存在。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

诊断

问题2

在临床上提示有常见VM的患者中，彩色多普勒超声是否是评估畸形形态学和血流动力学特征的最合适的一级检查？

埃克科尔多普勒

彩色多普勒超声提供了畸形形态学和血流动力学特征的信息。 22-26

在“B模式”下，形态学评价是有形式的：VM典型表现为低回声或高回声血管腔隙，可在探头压力下压缩，局部分布于皮下或深部软组织。

在“双工”模式下，血流动力学研究显示，在畸形腔隙内，由复合动作引起的特征性低速静脉流动，可以研究畸形和整个静脉系统的血流动力学特征。

希望由有经验的操作者进行彩色多普勒超声检查，以获得可靠的诊断信息。

数据解释

为了回答问题2，一个共识声明和两个文献回顾被确认22-24，认为超声成像是诊断过程中的第一级方法。

所分析的研究结论相互一致。专家们一致认为，回声超声或多普勒超声是VM的第一级仪器检查，因为它允许对VM的主要特征：扩展、运动学和形态学进行初步、快速和非侵入性的评估。调查是完全没有风险的。对病人的影响是最小的，因为这是一个非侵入性的评估。在整个国家范围内，可行性是好的，但作为一种依赖于操作员的检查，它应该由该领域有经验的每一位工作人员进行。

研究与目标人群有关。偏见：在各种研究中检查的样本总是很小，

鉴于这种疾病的罕见性。此外，没有研究将EchoColorDoppler与其他一级诊断方法进行统计比较。

建议

对于临床上提示常见静脉畸形的患者，建议进行彩色多普勒超声作为一级检查，以评估畸形的病理和血流动力学特征。

强烈建议赞成，证据级别4

问题3

在多普勒超声提示常见VM的患者中，哪些第二级仪器检查最适合在术前对畸形进行充分的评估？

磁共振成像

磁共振成像(MRI)可以确定VM的类型，评估VM的范围、解剖关系和肌外组织的浸润，突出静脉引流圈。 27-33

发育不良的静脉血管在T1加权序列中通常表现为等低密度腔隙区，T2加权序列和脂肪信号抑制后表现为高密度腔隙区。在静脉注射顺磁造影剂后，观察到一个特征性的强化，可能存在液-液水平的扩张和血流停滞。腔内钙化表现为低焦区。造影剂法还提供了畸形内血流速度的血象信息。

数据解释

为了回答问题3，我们分析了一份共识声明和两份不可靠的评论。22-24

这些研究一致认为，在彩色多普勒超声检查之后，用Con-trast介质进行MRI检查是第二级的仪器检查。本研究可从VM的扩展、周围组织和内脏器官的受累、血管形成等方面完成对VM的诊断评估。该检查不涉及重大风险，对患者有可接受的影响，考虑到有必要计划手术间隔。它很容易在全国范围内实施，但图像的解释应由在该领域具有专业知识的放射科医生执行。

研究与目标人群高度相关。结论是一致的。偏见：没有最近的种马-

旨在以统计显著的方式证明一种方法的诊断优势的IES。

建议

在彩色多普勒提示VM的患者中，作为术前完整评估的第二级检查，有必要进行MRI对比给药。

强烈建议赞成，证据级别4

计算机断层摄影术

CT在诊断肌外肌病中的有效性不如MRI。然而，如果使用造影剂，它可以有助于研究中央和周围的躯干VM，突出狭窄，APLA-SIA，静脉动脉瘤，胚胎静脉循环。34-37

CT检查对研究颅面静脉畸形与颅膜的关系及寻找颅内外静脉交通有重要意义。

数据解释

目前还没有足够的研究来评价CT在VM诊断中的科学价值。

建议

在某些情况下，CT加造影剂可能有用：在肌外VM中研究骨骼受累，在躯干VM中进行术前解剖学评估，在颅面VM中寻找颅内外结合。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

静脉造影

静脉造影是一种有创性检查，其在VM术前诊断中的作用已得到显著的恢复，因为EchoColor Doppler和MRI提供的数据，可能与CT结合，通常足以获得完整的图像。

上行静脉造影可以评估深静脉循环的通畅性和血流动力学。在研究先天性深静脉尿失禁时，静脉造影是非常有用的。38直接穿刺静脉造影可以评估胚胎静脉干的走行或肌外静脉的排出静脉，必须在手术治疗或硬化栓塞术前的术中诊断阶段进行。5-7

数据解释

目前还没有足够的研究来评估静脉造影在VM术前诊断中的作用。

建议

静脉造影应保留用于复杂VM的术前研究或术中监测硬化栓塞治疗。动脉造影是没有用的，因此应该避免。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

问题4

在MRI诊断为咽喉和颈外侧VM的患者中，是否适宜进行术前喉镜检查来评估与内镜和硬化栓塞后水肿相关的风险？

喉镜检查

对于经MRI诊断的颈部VM伴咽喉受累和上呼吸道受累的病例，术前喉镜检查可评估插管和硬化栓塞后水肿的风险。39-41

数据解释

为了回答问题4，分析了一个共识声明和一个关于头颅VM治疗的系统回顾22，39。

研究一致认为喉镜检查是有利的，因为它允许对插管和硬化栓塞后水肿的手术风险进行充分的评估，并允许建立预防性气管切开术的可能适应证。检查的风险仅限于一过性喉疾病。

在全国范围内可行性良好。如果喉镜检查确定需要气管造口，对患者的情绪影响是很大的。

通过系统审查检查表评估的证据质量被认为是可以接受的。对研究的分析突出了与目标人群的明确相关性、一致的结论和潜在偏见的存在。

建议

对于咽喉部和颈外侧部VM患者，术前应进行喉镜检查，以了解插管和硬化栓塞后水肿的风险。

强烈推荐，证据等级1+

治疗

问题5

保守治疗是否适宜，联合或替代有创治疗，以改善诊断为普通VM患者的生命质量？

弹性压缩

使用弹性绷带或支具进行弹性压缩治疗尤其适用于下肢VM，尤其是慢性静脉功能不全的躯干型，以改善与周围静脉高血压相关的症状。⁴²物理治疗

物理治疗可以在某些情况下有所帮助。⁴³例合并淋巴畸形可采用人工淋巴引流。矫形支具的使用有助于改善与骨骼异常相关的功能和生活质量（例如，在下肢差异的静脉畸形中使用矫正鞋垫）。

药理疗法

一些研究表明西罗莫司在治疗重症患者中的有效性⁴⁴，但关于这种疗法的科学证据仍然不足。

低分子量肝素（LMWH）在伴有LIC临床征象的VM中适用，尤其是在低纤维蛋白原血症的情况下。

数据解释

为了回答问题5，我们分析了两个系统综述，一个是文献的叙述性综述，另一个是回顾性队列研究。^{18, 23, 42, 45}

所有的研究都表明保守治疗如弹性压迫和药物治疗LMWH在复杂和局限性静脉畸形患者中的有效性。这些治疗使其有可能减少并发症的发生率，如血栓形成或溃疡性病变，而不诱发不良事件。这些都是患者可以接受的治疗方法，即使他们一定是慢性的，因为他们提高了生活质量。可行性是好的，因为他们是容易获得和低成本的治疗。

使用系统回顾和队列研究的检查表评估证据的质量，发现是好的。研究与目标人群相关；结论是一致的。偏见：接受检查的人群和病理的异质性；小样。

建议

对于VM患者，建议结合适当的保守治疗，如药物治疗和弹性按压，尤其是在存在并发症的情况下。强烈推荐，证据等级1+

问题6

对于有致残症状、血流动力学改变和严重并发症的VM，有创治疗是否可以改善畸形的生活质量和血流动力学？

侵入性治疗

VM的侵入性治疗通常在出现严重症状或并发症时进行：下摆出血、慢性静脉功能不全、致残性疼痛、功能缺陷、美学畸形、骨血管营养不良综合征、重要器官损害、血栓栓塞。

数据解释

为回答问题6，本文进行了系统综述和荟萃分析、回顾性队列研究和叙述性综述。^{23、45、46}

所有的研究都表明，如果患者临床残疾，血流动力学改变或与畸形相关的严重并发症，需要有创治疗。这些治疗可以显著改善患者的生活质量，尽管有可能出现并发症的风险，如皮肤坏死、肺血栓栓塞、神经毒性、不能根除的畸形，难看的皮肤疤痕。

考虑到显著的美学和功能益处，这些都是患者可以接受的治疗方法。就可行性而言，这些干预措施是高度专业化的，因此只能在血管畸形领域经验丰富的中心实施。

采用系统评价和队列研究的检查表对证据质量进行评估，前者良好，后者可接受。研究与目标人群相关，结论一致。偏倚：样本的异质性和缺乏对生活质量改善的标准化评估。

建议

对于有致残症状、血流动力学改变和严重并发症的VM，均可采用有创治疗，以改善患者的生活质量和畸形本身的血液动力学。

强烈建议支持，证据等级1++

问题7

在VM中，与手术相比，硬化栓塞作为主要治疗手段的有效性如何？

硬化栓塞

硬化栓塞术是治疗VM最常用的方法，因为它具有良好的疗效和低的侵袭性。

它通常作为一种替代方法与外科手术结合使用。

47-64

它包括经皮注射各种药物，以达到阻塞增生异常的血管和破坏其内皮的目的。

它可以在超声或荧光引导下进行。超声在经皮穿刺阶段是有用的定位畸形和检查针的位置。经皮透视允许在术中诊断VM和深循环静脉中的排出路线，特别是在颅面和盆腔VM。监测硬化剂的扩散也是必要的，适当地与造影剂混合，在畸形内。

数据解释

为了回答问题7，我们分析了四个关于Literature的系统综述39、46、64、66，它们表明了不同药物的硬化栓塞的有效性，但没有明确界定其中一个作为预处理和选择性治疗的优越性。

所有研究表明，硬化栓塞术比手术具有缩小静脉畸形体积、出血少、美观小的优点，并能显著改善临床症状和血流动力学。这些好处超过了局部和全身并发症的风险，包括皮肤坏死、肺血栓栓塞和神经毒性。

对患者的影响是可以接受的，即使考虑到随着时间的推移反复干预往往是必要的，并且短暂的局部扰动（水肿和疼痛，可用可的松和止痛药治疗）发生在即时介入的术后阶段。相互间的可行性仅限于专门治疗血管畸形的中心。

通过系统审查清单评估的证据质量被认为是一个良好的水平。研究的结论是一致的，有冲突。对目标人群的相关性是AB溶质的，没有明显的偏差。

建议

在VM的侵袭性治疗中，硬化栓塞既是一种预处理，也是一种选择性治疗。

强烈建议支持，证据等级1++

问题8

在VM的硬化栓塞术中，应使用何种乙醇剂量才能将风险降至最低？

硬化剂

乙醇是VM硬化栓塞中应用最广泛的硬化剂，通常被认为是最有效和最有力的硬化剂。在临床经验中，它比其他硬化剂有更好的效果，但如果专家人员不正确使用，它会被高发病率所困扰。并发症可以是局部和全身的：皮肤溃疡、神经病变和血栓栓塞。VM局限于皮肤黏膜区、周围神经附近或肢端区域的风险较大。由于注射乙醇是非常痛苦的，一个局部麻醉或全身麻醉是重新询问。

聚多卡醇（1-3%）、硫酸十四酯钠（0.2-3%）和博莱霉素是治疗VM的替代硬化剂，主要是因为它们的发病率低。它们主要以泡沫的形式给药。特别是在浅表、皮肤或黏膜定位的VM中。这些硬化剂可以通过降低皮肤或神经副作用的风险来获得满意的临床结果。主要的限制是远处复发的高发生率，与乙醇相比。在卵圆孔通畅或其他右向左分流的患者中，栓塞性神经并发症的风险也应增加。68-80

最近，GluBran-2在儿科VM中的应用已经被介绍，这是一种基于氰基丙烯酸酯的可生物降解的合成胶，通过添加制造商GEM合成的单体进行改性。此术式在手术前用于局限性畸形的患者，以减少与手术过程相关的大出血。82

数据解释

为了回答问题8，在一个共识文件中分析了两个关于Literature的系统综述。5，46，64

这些研究一致认为，乙醇的最大剂量为1-2毫升/千克，以最大限度地降低与治疗相关的风险。这个剂量可以治疗更大的马尔福-

获得满意的结果，并显著降低了不良事件的风险。推荐剂量在术后水肿和并发症方面减少了对患者的影响。剂量评估是专门治疗血管畸形的中心的先决条件。

使用系统评价检查表对证据质量进行评估，发现证据质量良好。研究的结论是一致的。与目标人群的相关性得到承认，并且没有发现出版偏见。

建议

在VM的硬化栓塞治疗中，建议乙醇的剂量不要超过1–2ml/kg，以降低与治疗相关的并发症的风险。

强烈建议支持，证据等级1++

问题9

对于局灶性VM或胚胎静脉，是否需要手术消融治疗？

静脉消融手术

手术切除是所有病例中最有效的治疗椎体外椎管瘤的方法，在这些病例中可以确保病灶的根治性切除，无论是作为一个单独的手术还是结合硬化栓塞术。

主要指征为局灶性和周围划线状VM，既表现为浅表的皮肤黏膜下陷，也表现为涉及单个肌肉腹壁的深部局限性或关节内形式，尤其是膝部。

然而，手术切除的负担很高，特别是在非常广泛和浸润的VM中，出血、神经损伤和复发的风险很大。在复杂的形式下，并发症的风险可以降低，如果可能的话，手术入路在多个阶段。 82–86

手术切除通常被认为是治疗胚胎静脉（如边缘静脉）持续存在的躯干性VM的金标准。在这些病例中，边缘静脉与深部静脉循环断开，其解剖结构经常出现变异，因此必须通过准确的诊断进行适当的记录。随后，通过沿异常静脉走行的多个皮肤微切口进行多段切除。剥离术有时是可行的，但会受到离散出血风险的影响，通过正确定位边缘静脉的侧支静脉可以减少出血风险。

应尽早切除胚胎静脉，即使在儿童时期也应如此，以防止骨血管营养不良综合征的发展。在深静脉循环闭锁并存的情况下，使用胚胎干被认为是禁忌的。 87–90数据解释

为了回答问题9，对文献进行了系统综述和叙述性综述分析。 18、23

研究表明，对于局灶性VM，尤其是在血栓形成的情况下，以及在胚胎干如边缘静脉持续存在的VM中，手术指征是一致的。在局灶性病变中，手术提供了根治性和确定性切除的优势。对于外周血静脉，消融手术可以消除反流和静脉高血压，防止骨血管营养不良综合征的发展。切断深静脉循环的需要是非常重要的。

如果适应证合适，消融手术不会对患者造成伤害。在这个意义上，在术前阶段排除任何深静脉轴闭锁的基础重要性被认识到。由于这些是高度专业化的干预措施，它们只能在专门的中心进行。

使用系统回顾检查表评估证据的质量，发现是良好的。研究的结论是一致的，与目标人群有关。偏倚：考虑到疾病的罕见性和治疗的异质性，在各种种马中检查的样本总是很小。

建议

对于局灶性VM，尤其是血栓形成，以及胚胎静脉持续存在的畸形，尤其需要进行消融手术。建议通过仪器检查排除任何深静脉循环闭锁，这是胚胎躯干消融手术的禁忌证。

强烈推荐，证据等级1+

重建静脉手术

重建手术是指一些形式的躯干VM。 5， 91， 92

手术切除是治疗先天性腔内隔膜或静脉膜最简单有效的方法。

先天性深部动脉瘤宜采用全切除后静脉移植/移位术或部分切除后背侧修补术

静脉（如腓静脉或股浅静脉）以预先排出可能的血栓栓塞并发症。

深静脉轴流反流的矫正可利用不同的方法：

内瓣膜成形术是可能的存在故障的尖端，而在情况下，发育不全或再生障碍，干预，如瓣膜移植，股骨转位或新瓣膜可以进行。

外瓣膜成形术或静脉束带术尚未取得满意的效果，而带瓣假体的植入仍处于实验阶段。89，90经皮腔内血管成形术，通常与血管内支架的植入相结合，已被证明是治疗先天性深静脉阻塞（髂股水平）的有效方法。

数据解释

目前还没有足够的研究来评估静脉重建手术在躯干型VM中作用的科学证据。

建议

静脉主干畸形的重建手术方法有先天性隔膜切除、静脉移植或转位、动脉瘤修补术、瓣膜成形术、血管成形术、静脉支架术等。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

激光手术

激光治疗在VM的治疗中可起到补充作用。它可以根据VM. 92-95的位置和范围使用不同的方法来执行

可以使用不同的波长（波长在1310-1470 nm之间的二极管激光器或波长为1064 nm的Nd:YAG La-Ser）。区分以下几种应用方式：

- 经皮或经粘膜的表面形式（特别是口腔）；
- 皮下形态的间质；
- 内脏形式的内窥镜；
- 血管内治疗躯干性血管畸形，尤其是胚胎静脉阻塞，如Mar-Ginal静脉。

血管内激光光凝术是通过在腔内插入一根裸露的半导体激光光纤经皮进行的。根据插管容器的口径，所使用的最大功率从10到15瓦不等。

冷冻治疗和射频消融最近也被提出用于治疗选定的CAS-ES. 96-98

数据解释

目前还没有足够的研究来评估激光疗法在VM治疗中的作用的科学证据。

建议

在特定的VM病例中，激光治疗可以替代硬化栓塞或手术，通过口腔粘膜定位途径。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

问题10

在广泛的颅面VM患者中，是否应该进行重建整形手术以确保最佳的美学功能结果？

颅面整形外科

颅面部血管畸形的手术以最大限度的根治性为首要目标。然而，也需要寻找一个尽可能美观的结果，保持面部的对称性，获得最小的疤痕。

由于这个原因，重建整形手术被广泛用于头VM，尤其是在非常广泛的拆除手术后。99-102

首先，外科通道优选从口腔进行，或者在美容外科通道中选择，例如用于整容或眼睑成形的通道。

重建阶段通常是通过创建束皮瓣来进行，让你重塑面部的自然线条。如果必要，皮肤扩张器的植入是在为最终干预做准备的阶段使用的。

数据解释

为了回答问题10，我们分析了两篇关于头静脉畸形治疗的系统性文献22、39。

分析的研究得出结论，在接受广泛组织拆除的颅面VM手术切除的患者中，重建修复显著改善了美学-功能结果。术后无明显风险。对患者的影响是有利的，生活质量有了切实的改善。该程序可在所有主管中心查阅。

通过系统审查的核对表评估了证据的质量，从中发现这两篇论文都可以接受。 这些研究的结论完全一致，在客观上与目标人群相关。 偏倚：大多数研究不注重对生活质量改善的统计显著性评估。

建议

在广泛的颅面VM中，建议进行重建手术，以确保最佳的美学-功能效果。

强烈推荐，证据等级1+

参考文献

- North Pe, Sander T. 血管肿瘤和发育畸形。 致病机制及分子诊断。 抗癌第2016号决议；36：3225。
- 斯托克曼DL。 诊断病理学血管。 爱思唯尔出版社；2016年。 Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D, et al. 头颈部血管异常。 多学科方法和诊断标准。 病理逻辑。 2017；109：47-59。
- 麦库伊格CC。 血管畸形的分类和诊断的最新进展。 小儿麻痹症。 2017年；29：448-54。
- 李BB, 鲍姆加特纳I, 伯利恩P, 边奇尼G, 布伦斯P, 格洛维茨基P, 等人。 静脉畸形的诊断和治疗。 国际静脉学联盟 (IUP) 的CONSENSUS文件：2013年更新。 血管紧张素。 2015年；34：97-149。
- Stillo F、Baraldini V、Dalmonte P、El Hachem M、Mattassi R、Vercel-Lio G, 等人。 意大利血管异常研究学会 (SISAV) 制定的血管异常指南。 血管紧张素。 2015年；34 (2补编1)：1-45。
- Ebner H, Stillo F, Lanza G, Mangialardi N, Agus GB, Apperti M, et al. [Linee Guida Flebo-Linfologiche Sif-Sicve 2016 della società italiana di flebologia e della società italiana di chirurgia vascolare ed endovascolare]。 密涅瓦心血管学。 2016；64 (4补编2)：1-80。
- [1] 李宝博, 拉雷多杰, 李成, 许仕, 纳威R. 先天性血管畸形的术语与分类。 静脉学。 2007年；22：249-52。
- Tasnádi G. 先天性血管性疾病的流行病学和病因学。 Semin 血管外科, 1993；6:200-3。
- Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. 血管畸形的分子遗传学。 矩阵生物。 2001年；20：327-35。
- 朱敏, 李涛, 沈博, 等人。 血管生成素受体Tie2通过调节Coup-TFII来调节静脉的规格和维持。 埃利弗。 2016；5:E21032。
- 杜志, 郑杰, 张志, 王勇。 与Tie2相关的静脉畸形血管内皮病理机制的研究进展。 淋巴管紊乱的血管外科手术。 2017；5：740-8。
- Hammer S, Zeman F, Fellner C, Wohlgemuth Wa, Uller W. 静脉畸形：静脉结石与动静脉微分流的存在相关。 AJR AM J伦琴学。 2018；211：1390-6。
- 哈维·贾, 阮赫, 安德森·克, 等人。 与Klippel-Trenaunay综合征相关的疼痛、精神疾病和心理社会压力源。 J AM Acad皮肤素。 2018；79：899-903。
- 胡丽, 陈h, 杨x, 等。 四肢静脉畸形患者疼痛的危险因素。 Vasc Med。 2019；24:56-62。
15. 血管性骨综合征—血管性骨病：当前概念。 静脉学。 2007年；22：287-90。
16. Sadick M, Wohlgemuth Wa, Huelse R, et al. 头颈部血管异常的跨学科管理：临床表现、诊断和微创治疗。 EUR J无线电打开。 2017年；4：63-68。
17. Pozzi A, El Lakis Ma, Chamieh J, Carbonell BB, Villa F. 下腔静脉畸形所致深静脉血栓形成的典型表现谱。 血栓形成。 2016年；2016年：4965458。
18. Marvin Ek, Schoch JJ, Nguyen H, et al. Klippel-Trenaunay综合征孕妇的静脉血栓栓塞和出血并发症。 J AM Acad皮肤素。 2019；81：1277-82。
19. Nesgaard JM, Stimec BV, Bakka Ao, Edwin B, Ignjatovic D; RCC研究组。 肠系膜导航：第二部分。 血管异常及文献复习。 结直肠疾病。 2017；19:656-66。
20. Hung JW, Leung MW, Liu Cs, 等人。 儿童静脉畸形和局限性血管内凝血病。 EUR J儿外科杂志。 2017；27：181-4。
21. Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, 等人。 指南和参数：经皮硬化治疗头颈部静脉和淋巴畸形。 J Neurointerv Surg。 2017；9:611-7。
22. Fowell C, Vereia Linares C, Jones R, Nishikawa H, Monaghan A.。 《口腔颌面外科》2017；55：3-9。
23. 王SK, Drucker Na, Gupta AK, Marshall FE, Dalsing MC. Klippel-Tré-Naunay综合征静脉畸形的诊断和治疗。 血管外科, 静脉淋巴管紊乱。 2017；5:587-95。
24. Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, et al. Klippel-Trénaunay综合征的放射学表现：一个病例系列并文献复习。 Curr Med SCI。 2018；38：925-31。
25. Teusch Vi, Piehler AP, Uller W, 等人。 不同超声弹性成像技术在静脉畸形硬化治疗前后的应用价值。 克林血液流变学。 2017；66：347-55。
26. 秋田H, 山田Y, 伊藤Y, 等人。 腹膜后低流量血管畸形：特征性MRI表现与组织病理表现相关。 阿布多姆成像。 2015；40 (6)：1713-20。
27. 布里尔R, 布里尔E, 乌勒W, 等人。 直肠乙状结肠畸形的MR影像学表现及跨学科治疗方法。 SCI众议院2019；9:19916。
28. Dokania V, Patil D, Agarwal K, Thakur P, Prajapati P. Kimura氏无外周嗜酸性粒细胞增多症：影像学研究中模拟静脉畸形的一个不寻常且具有挑战性的病例报告和文献复习。 J Clin Diagn Res。 2017；11:ME01-ME04。
29. 希金斯LJ, 科希J, 米切尔SE, 等人。 Gadosveset三钠时间分辨增强MRA (TWIST) 对儿童头颈部软组织血管异常的分类：首次报告47例儿童MRI和TWIST的系统评价。 Clin Radol。 2016；71：32-9。
30. 奥马拉DM, 迪卡米洛·帕, 吉尔森WD, 等人。 MR引导下经皮硬化治疗低流量血管畸形：使用1.5特斯拉MR系统的临床经验。 J Magn Reson成像。 2017；45：1154-62。
31. Lee Jy, Suh DC. 头颈部软组织静脉畸形的4D流动磁共振显像。 神经素治疗。 2017；12:110-5。
32. Koo Ks, Dowd CF, Mathes EF, et al. 静脉畸形局限性血管内凝血病的MRI表现。 小儿科放射性核素。 2015；45：1690-5。
33. 阿卜杜勒·拉泽克·阿克。 Klippel-Trenaunay综合征的影像学表现。 J comput辅助tomogr。 2019；43：786-92。
34. Agarwal K, Umarji HR, Kadam S, Agrawal N. 咬肌静脉畸形的临床放射学表现：1例报告。 J口腔生物制品颅外检查委员会第2016号决议；6 (补编1):S58-S61。

35. Hammer MM, Miller WT Jr. Klippel-Trenaunay综合征的胸部表现。胸腔显像。 2017; 32:W5-W6。
36. Yamamuro H, Ichikawa T, Hashimoto J, et al. 成人左头臂静脉先天性异常。 JPN J无线电波。 2017; 35: 597-605。
37. Maleti O, Lugli M, Perrin M. 在对伴有原发性深轴流的浅表反流进行浅表消融治疗后, 深静脉瓣膜异常会导致不同的结果吗? 血管内血管外科2017; 53: 229-26。
38. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. 硬化剂治疗头颈部静脉曲张: 系统评价和Meta分析。神经介入。 2020; 15: 4-17。
39. Amato MV, Patel Na, Hu S, Pantelides H. 头颈部散发性多灶性静脉曲张。病例代表耳鼻喉。 2015年; 2015年: 508149。
40. Oomen KP, Paramasivam S, Waner M, et al. 内镜下经皮直接穿刺硬化治疗气道血管畸形。喉镜。 2016; 126: 205-11。
41. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. 压迫疗法治疗四肢先天性低流量血管畸形的系统评价。静脉学。 2018; 33: 5-13。
42. Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, Furukawa H, Sasaki S. 与Klippel-Trenaunay综合征合并血管畸形相关的伤口愈合问题。ADV伤口护理(新的Ro-Chelle)。 2019; 8:246-55。
43. Salloum R, Fox CE, Alvarez-Allende Cr, et al. 蓝橡胶海绵综合征对西罗莫司治疗的反应。小儿血癌。 2016; 63: 1911-4。
44. Wieck MM, Nowicki D, Schall Ka, Zeinati C, Howell LK, Anselmo DM. 小儿肌肉内静脉曲张的处理。《外科手术》2017; 52: 598-601。
45. 霍尔巴赫SE, 里格特IM, 斯米特JH, 里克斯JA, 斯普尔斯PI, 范德霍斯特CM. 血管内注射博莱霉素治疗血管畸形的系统评价和荟萃分析。整形外科。2016; 137: 244-56。
46. 经皮硬化治疗低流量静脉曲张的疗效-单中心系列。神经介入。2019; 14:53-60。
47. Ali S, Weiss Cr, Sinha A, Eng J, Mitchell Se. 在一个学术医疗中心使用经皮硬化疗法治疗先天性畸形。静脉学。2016; 31: 603-9。
48. Aronniemi J, Castrén E, Lappalainen K, 等人。周围静脉曲张的并发症硬化治疗。静脉学。2016年; 31: 712-22。
49. Bianchini G, Camilli D, Furgiele S. 上下肢肌肉内静脉治疗: 硬化治疗的适应证和结果。心脏介入放射。2018; 41: 1505-12。
50. 布里尔·R, 迪斯东·A, 古瑟·A, 等人。经皮硬化治疗合并血管畸形的大阴唇静脉曲张的安全性和有效性。血管外科, 静脉曲张淋巴管紊乱。2020年。
51. Calandriello L, Grimaldi G, Petrone G, 等人。眼眶海绵状静脉曲张(海绵状血管瘤): 目前的概念和文献回顾。SURV眼球。2017; 62: 393-403。
52. 克莱门斯RK, 鲍曼F, 胡斯曼M, 等人。海绵状静脉曲张的经皮硬化治疗-病人评估结果和满意度分析。瓦萨。2017; 46: 477-83。
53. 格瓦拉CJ, 冈萨雷斯-阿拉扎G, 金SK, 谢巴尼E, 达西医学博士。手部和前臂远端弥漫性和浸润性静脉曲张的硬化治疗。心脏介入放射。2016; 39: 705-10。
54. Park HS, Do YS, Park KB等。泡沫十四烷基硫酸钠硬化治疗静脉曲张的临床结果和治疗反应的预测因素。欧元无线电波。2016; 26: 1301-10。
55. Partovi S, Lu Z, Vidal L, et al. 实时MRI引导下经皮穿刺头颈部静脉低流量畸形的硬化治疗。静脉学。2018; 33: 344-52。
56. Nassiri N, Huntress La, Simon M, Murphy S. 一个全机构的外周静脉曲张直接棒状栓塞术的Al-Gorithm。血管外科, 静脉曲张淋巴管紊乱。2018; 6:351-7。
57. Markovic Jn, Nag U, Shortell CK. 泡沫硬化治疗儿童低流量血管畸形的安全性和有效性。血管外科, 静脉曲张淋巴管紊乱。2020年。
58. 哈伊托维奇B、卡尔德龙E、科米萨O、艾弗M、拉斯金D、里蒙静脉曲张硬化治疗: 结果、患者满意度和治疗成功的预测因素。心脏介入放射。2019; 42: 1695-701。
59. Stillo F, Ruggiero F, de Fiores A, Compagna R, Amato B. 纤维脂肪血管畸形的混合治疗1例。开放医学2020; 15:890-7。
60. Marrocco-Trischitta MM, Nicodemi Em, Stillo F. 硬化剂治疗龟头静脉曲张。泌尿科。2001年; 57: 310-3。
61. Marrocco-Trischitta MM, Nicodemi Em, Nater C, Stillo F. 先天性外阴静脉曲张的治疗。妇产科。2001; 98 (5 PT 1) : 789-93。
62. Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Matignon de Pon-Tourade CM, Rothovaa, van der Horst CM. 头颈部低流量血管畸形的硬化治疗: SCLE-ROSING药物的系统评价。《整形外科》, 2016; 69: 295-304。
63. Asdahl Kr, Hedelund L, Keller J, Baad-Hansen T, Damsgaard T. 静脉曲张硬化治疗后的措施: 系统综述。心脏介入放射。2018; 41: 1141-51。
64. 侯芬, 陈杰, 夏明, 丁K, 曾琪, 刘华。超声引导下经皮注射聚多卡醇硬化治疗儿童静脉曲张——一项来自单一三级医疗中心的回顾性队列研究。医学(巴尔的摩)。2020; 99:E18839。
65. 阿拉卡伊X、库姆莫纳R、奎雷希FA、Baur DA、González AE。十四烷基硫酸钠用于治疗头颈部静脉曲张。J. Maxillofac口腔外科杂志, 2015; 14:332-38. Alexander Md, McTaggart Ra, Choudhri Oa, et al. 头颈部静脉和淋巴畸形的定量容量分析以评估经皮硬化治疗的反应。放射学报。2016; 57: 205-9。
66. Azene E, Mitchell S, Radvany M, Agrawal N, Eisele D, Weiss C. 泡沫博莱霉素气道静脉曲张硬化: 专业间协作的作用。喉镜。2016; 126 (12) : 2726-32。
67. Castrén E, Aronniemi J, Klockars T, 等人。75例头颈部静脉曲张硬化治疗并发症分析。耳鼻喉弓。2016; 273: 1027-36。
68. 陈奥, 刘奕, 李克, 张克, 王东, 刘诗。数字减影血管造影引导下放射不透明泡沫硬化治疗头颈部复杂静脉曲张的疗效观察。《口腔颌面外科》2015; 53: 809-13。
69. 科莱蒂G、德加内洛A、巴尔达齐A、等人。十四烷基硫酸钠泡沫治疗头颈部静脉曲张的并发症。J颅骨外科学。2017; 28:E388-92。
70. Teusch Vi, Wohlgemuth Wa, Hammer S等人。乙醇凝胶硬化治疗静脉曲张的有效性和安全性。AJR AM J伦琴。2017; 209: 1390-5。
71. Ul Haq F, Mitchell SE, Tekes A, Weiss Cr. 博莱霉素泡沫治疗静脉曲张: 一种有希望的有效治疗和最小肿胀的药物。J VASC Interv Radiol. 2015; 26: 1484-93。
72. 王东, 苏丽, 韩一, 等。头颈部暂时气管切开后广泛静脉曲张合并口咽受累的直接腔内乙醇硬化治疗: 初步结果。头颈。2017; 39: 288-96。
73. Songsaeng D, Churojana A, Khumthong R, Mahiwan L. 酒精与博莱霉素硬化治疗头颈部静脉曲张血管畸形的疗效比较。J Med Assoc Thai. 2015; 98: 408-13。

74. 莫汉AT, 亚当斯S, 亚当斯K, 哈德逊达。 博莱霉素腔内注射治疗儿童低流量血管畸形。 J石膏外科手外科。 2015; 49: 116-20。
75. 霍尔巴赫·瑟, 范·德·文JS, Nieuwkerk Pt, 斯普尔斯·皮, 范·德·霍斯特CMAM, 里克斯JA。 博莱霉素硬化治疗低流量血管畸形的患者报告结果和预后预测。 心脏介入放射。 2018; 41: 1494-504。
76. Uller W, el-Sobky S, Alomari Ai, 等人。 氰基丙烯酸正丁酯用于静脉曲张的术前栓塞。 血管腔内手术。 2018; 52: 269-74。
77. Gupta A, Verma A, Dhua A, Bhatnagar诉血管异常: 体育外科医生的观点。 印度J小儿科。 2017; 84: 612-7。
78. 霍利·BP, 帕特尔·雅, 朴J, 等人。 术前环氧树脂栓塞有利于安全有效地切除手和前臂静脉曲张。 手 (n y)。 2017; 12:335-41。
79. Sohail M, Bashir MM, Ansari HH, et al. 唇部血管畸形的治疗结果。 《颌骨外科》2016; 27:E520-4。
80. 礼貌SF, 渡边M, Scorletti F, 等人。 氰基丙烯酸正丁酯单期栓塞及手术切除畸形静脉。 小儿血癌。 2020; 67:E28029。
81. 生长发育患者的血管畸形及其治疗。 上颌外科。 2016年; 28: 91-104。 Malgor Rd, Gloviczki P, Fahrni J, et al. Klippel-Trenaunay综合征静脉曲张和静脉曲张的外科治疗。 静脉学。 2016; 31: 209-15。
82. Manoli T, Micheel M, Ernemann U, Schaller He, Stahl S. 四肢静脉曲张的治疗算法和临床结果。 皮肤病外科杂志, 2015; 41: 1164-70。
83. Mattassi R, Pozzoli W: Klippel-Trenaunay Syn-Drome的血流动力学。 血管理论与实践研究杂志2018。
84. 边缘静脉的管理: 目前的情况。 静脉学。 2007年; 22: 283-6。
85. 下肢深静脉回流的重建手术: 技术、结果和适应证。 血管内血管外科。 2011; 41: 837-48。
86. 维尔马·H, 斯里尼瓦斯·R, 乔治·RK, 特里帕蒂·RK。 复位内瓣膜成形术是对折叠内瓣膜的新技术改进-原发性深静脉瓣膜功能不全的成形术。 血管外科, 静脉曲张淋巴管紊乱。 2014年; 2: 383-9。
87. Maleti O, Lugli M. 血栓后综合征的新瓣膜构建。 血管外科 2006; 43: 794-9。
88. Lugli M, Guerzoni S, Garofalo M, Smedile G, Maleti O. 深静脉功能不全的新瓣膜构建。 血管外科2009; 49: 156-62。 Bittles M, Jodeh DS, Mayer JLR, Gallant M, Rottgers SA 儿童胚胎静脉的激光照射。 小儿科。 2019; 61: 358-63。
89. Chandel V, Jangra B, Khurana N, Garg A, Devashish. Er, Cr:YSGG激光治疗静脉曲张的另一种方法。 激光疗法。 2017; 26: 305-10。
90. 朱秀文, 建国T. 内镜下钬激光间质治疗成人咽喉部静脉曲张。 Eur Arch Otorhinolaryng-Gol. 2015; 272: 937-40。
91. Mungnirandr A, Nuntasunti W, Manuskiatti W. 掺钕钇铝石榴石激光治疗小儿口腔静脉曲张。 皮肤病外科杂志, 2016; 42: 875-9。
92. Cornelis FH, Labrèze C, Pinsolle V, 等人。 经皮影像引导冷冻消融二线治疗四肢软组织静脉曲张: 安全性和6个月疗效的前瞻性研究。 心脏介入放射。 2017; 40: 1358-66。
93. 张德明, 王奕怡, 林姿, 杨志, 陈文林。 液氮冷冻治疗婴幼儿唇粘膜静脉曲张。 儿科学。 2015; 31: 283-5。
94. 加尔格S, 库马尔S, 辛格YB. 静脉曲张的腔内射频治疗。 《口腔颌面外科》2015; 53: 213-6。
95. Altındaşm, Arslan H, Bingölüa, Demiröz A. 无组织扩张的预层状颞筋膜瓣在半面部重建中的应用。 J整形外科。 2017; 70: 1457-63。
96. Brahami N, Subramaniam S, Al-Ddafari MS, et al. 面部皮肤黏膜静脉曲张的发生与TEK基因突变无关, 但可能与SRC和P-SRC的过度表达有关。 J Negat结果生物化。 2017年; 16: 9。
97. 耶拉尔迪·阿姆·科莱蒂·g。 了解头颈部静脉曲张: 一个全面的洞察力。 Med Oncol。 2017年; 34: 42。
98. Morgan P, Keller R, Patel K. 血管畸形的循证治疗。 面膏药外科。 2016; 32: 162-76。

动静脉畸形指南

劳尔·马塔西、弗朗切斯科·斯蒂洛、詹尼·韦尔塞利奥、贾科莫·科莱蒂、卡洛·甘多福、朱利亚·阿米科、皮耶罗·迪·朱塞佩、布鲁诺·阿马托、马西莫·瓦吉、劳拉·莫内基尼、路易吉诺·桑特奇亚

介绍

定义

动静脉畸形或AVMS是指动脉和静脉血管之间的异常交通，直接或通过称为“巢”的血管网络相互连接。其原因是胚胎发生不同阶段的进化错误。无论是否存在“巢”或微/宏瘘道，AVMS均可归类为“高流量”畸形。这种特点可能导致所涉及的躯体节段的动脉和/或静脉区的继发性改变，局部出现缺血或出血型并发症，局部血流动力学后果，在极端情况下，涉及整个心血管系统的血流动力学后果。缩略词AVM通常被不恰当地归因于低流量畸形（VM）或一般的血管畸形：这种使用必须被认为是不正确的和混乱的来源。

分类

AVMS可分为“躯干”形式（直接的A-V通信）和“外”形式（以中小口径血管之间的间接连接为特征，有或无“巢”存在）。这一术语源自基于病理生理学概念的汉堡分类法。¹最近的ISSVA分类法²基于相同的概念，也区分了躯干和肌外形态，但它使用不同的术语：躯干形态的“主要血管异常”和肌外形态的“简单形态”。前者（躯干型）相当罕见，其特点是大、中口径血管之间有直接而独特的动静脉连接。Second（runcrocular）代表了绝大多数病例。躯干型或肌外型AVMS可能是某些遗传定义的复杂或同步血管畸形的组成部分（Osler-Weber-Rendu的S, Parkes-Weber的S, Cloves, 等）。

AVMS有两种具体的形态学/血流动力学分类：Cho等人的分类和Yakes的分类。

表一—根据Schobinger (1977) 的临床分期

Schobinger临床分期

第一阶段：平静：无症状。可能的审美影响

第二阶段：扩大：第一阶段+功能影响（扩大，脉动，激动）

III期：组织破坏：II期+坏死/溃疡/出血

IV期：失代偿期：III期+充血性心力衰竭

Cho et al.³区分了以下类型（表一）：

- 1型：单个流出静脉最多有三支动脉进入的动静脉连接；
- 2型：多个小微动脉进入单个引流大静脉；
- 3A型：动静脉间多发细小、非扩张、动静脉分流；
- 3B型：多发性动静脉瘘，动脉和静脉之间有扩张的瘘血管。

随后，Yakes⁴通过增加直接通信组（类型1）和新生微瘘组（类型4）来整合这种形态分类：

- 第一类：动静脉直接沟通；
- 2型：多个小动脉通过一个“病灶”与静脉相连；
- 3A型：多支动脉进入单一动脉瘤静脉，单次流出；
- 3B型：AS 3A但多静脉流出；
- 第4型：弥漫性浸润组织的微瘘网区。

这种分类不仅从学术角度上是有用的，而且也是随后确定诊断-治疗路径的基础。根据所做的测试来确定AVM的类型并不总是容易的。

流行病学

到目前为止，还没有确定环境、地理、种族或性别因素可以确定这些畸形的发生原因。由于术语和诊断分类的混乱，特别是经常缺乏对血管瘤的鉴别，一般的血管畸形的鉴别，特别是静脉畸形的鉴别是困难的

和动静脉畸形。在对238例新生儿（包括2000多万例新生儿）的回顾中，各种类型血管畸形的发生率平均为1.08%，范围为0.83—4.5%。⁵然而，这项研究不允许确定AVMS的发病率，这可以从其他分析中推断出来。根据Tasnadi（对3573名3岁儿童）和BB Lee（对1475例周围血管畸形）的研究，AVM的发病率为12%。^{6,7}其他和更多的资料，但涉及脑脊液动静脉畸形，显示每10万人中有18人发生动静脉畸形。⁸

病因学

在简单和复杂血管异常遗传学领域的进展导致了对致病基因、遗传模式和发病机制的识别。下一代测序技术的出现，使人们有可能大规模并行地对各种类型的血管畸形进行常规遗传学诊断。⁹加上与病因发生有关两个主要途径（Ras/MAPK和PI3K/Akt/mTOR）的确定，这导致了针对患者的特殊药物治疗的开发和获得。¹⁰

AVMS有两种类型的临床图片：同步性和非综合征性。前者包括不同形式的遗传性出血性毛细血管扩张症（HHT）和PTEN错构瘤-肿瘤综合征（PHTS）：两种孟德尔常染色体显性疾病，由相关基因（HHT:ACVRL1、ENG、GDF2、Smad4-PHTS:PTEN）的遗传合子突变引起。¹¹非综合征图片包括由几个基因（MAP2K1、BRAF、KRAS）的体细胞镶嵌突变引起的孤立和散发形式的AVMS。^{12,13}这种情况被定义为体细胞镶嵌，意味着两个或更多基因典型不同的细胞系共同存在，这些细胞系起源于同一个体的合子后突变。¹⁴

特别是MAP2K1基因，体细胞突变似乎只影响血管病变中的内皮细胞。^{12,13,15}

另一种遗传性病理称为毛细血管畸形动静脉畸形（CM-AVM）I型和II型（分别涉及RASA1和EPHB4），在其他血管异常的情况下导致AVMS的发生。在CM-AVM I型中，易失机制似乎是一个het-erozydous种系突变与第二个突变事件结合在一起。

生理病理学

高压动脉系统和低压静脉系统通过毛细血管系统相互沟通，在不同的压力下，毛细血管系统具有维持两者之间微妙平衡的功能。如果动脉和静脉系统之间的直接通信异常，由于AVM而“跳过”毛细血管系统（“短路”），毛细血管系统本身在两个系统之间的平衡机制就失去了。在AVM下游，由于部分血液转向低阻力区，动脉压或多或少地降低：AVM本身。¹⁷如果AVM的血流动力学效应是适度的，压降也可能不是很明显；如果交通异常明显，则压力下降可引起周围缺血。¹⁸在手部，静脉系统因血流量增加而出现高血压现象。反过来，虚拟高血压对心脏工作有过载影响，包括动脉和静脉。身体以适应现象对这些他-动力变化作出反应。在第一个时期，称为代偿期，心输出量增加，其目的是维持足够的动脉血流，尽管外周阻力降低。在失代偿期，主要表现为动脉壁变性、扭曲和动脉瘤样扩张，静脉扩张伴瓣膜功能不全和外周反流，皮肤溃烂和出血现象，主要表现为浅表高压静脉破裂。在晚期，出现心脏扩张和收缩。^{19,20}然而，这最后一种现象比以前想象的要少。进化的趋势因病例而异，需要严格的临床仪器监测和高度灵活的治疗策略。

博物学

动静脉畸形从出生就存在，但可以多年保持沉默，没有表现出他们自己的迹象。大约80%是在儿童期发现的。²¹遗传趋势是随着突然恶化而发展，这可能与青春期或怀孕期间的荷尔蒙变化有关，但也是由创伤引发的。自然消退似乎是不可能的。²²

临床方面

从临床的角度来看，AVMS按照Schobinger的方法分为四个阶段：

耳鼻喉科的临床影响和随之而来的治疗需求（表一）。23

通常，AVM看起来非常不同，这取决于站点和Schobinger阶段。

在I期，AVM可能不明显，或仅表现为轻微红肿，有时表现为皮肤痣或轻微红肿，有时轻微搏动，容易与毛细血管畸形（PWS）混淆。24症状可能没有，或仅表现为热感，有时为搏动。在II期，肿块的体积增加（在深部局限性，并不总是明显的：可能有肢体体积的轻微增加），并表现为一个热的、超地方性的肿块，由异常搏动和/或颤动引起，可能以累及组织的肿胀和肥大为特征，包括骨下垂。肥大也可以表现为一个肢体的拉长，导致两个肢体之间的差异。25, 26对于位于下肢的动静脉畸形，一种特殊的皮肤表现，称为血管性皮炎（或假性丘疹肉瘤），可表现为丘疹和/或变色的紫紫色病变。27在III期，皮肤坏死区域逐渐出现，向溃烂发展。溃疡出血可以突然发生，可以大量出血。在第四阶段，AVM流量增加，从而增加流向心脏的流量，导致心力衰竭。28

在对446例患者的研究中，Schobinger's I期的进展在青春期前为41.9%，成年前为80%，成年后为96.2%。广泛性病变比局限性病变更有可能演变。31 AVMS的临床演变是由创伤或生物事件（青春期、怀孕）以及雌激素-孕激素的摄入加速的。

诊断

临床检验

病人的第一次框架是通过临床检查进行的，临床检查必须在Instru-Strence检查之前进行。这种方法为诊断方向提供了有用的数据。可观察到皮肤略带紫色或红色的变色。局部体温过高、皮肤静脉扩张、异常搏动和颤抖的感觉是其他典型的症状。然而，这些迹象并不总是明显的。营养不良的皮肤，没有愈合趋势的溃疡，局部疼痛和反复出血-

ING现象是形势恶化的迹象。呼吸困难提示心脏受累，可通过心电图和超声心动图检查。

建议

仔细的临床检查必须突出AVM的征象，并获得对Schobinger期的第一印象。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

仪器诊断

AVMS的仪器和影像诊断包括：

- 连续波多普勒；
- 多普勒超声检查（美元）；
- 磁共振造影；
- CT增强扫描；
- 选择性血管造影。

其他诊断方法被认为是可选的和/或补充的，可以在特定的CAS-Es中指出，并根据该领域的医生专家的意见：

- X光笔迹；
- 全身扫描（WBB-PS）；
- 肺灌注扫描（TLPS）。

多普勒连续波

连续波多普勒，也是袖珍型，允许Immediate识别高湍流血流特征的房室壁血管病变与相对加重的舒张成分。在深度本地化的形式中，它可能不太有效。

多普勒超声检查

在非侵入性诊断的背景下，通过多普勒超声（USD）可以获得更多的信息。它是一种非侵入性的程序，允许根据流动特征和组织识别来诊断AVM。EchoColorDoppler提供畸形的形态学和血流动力学特征的信息。

在“B-模式”下，形态学评价是有形式的：AVMS典型地表现为低回声或高回声的血管腔隙，在探头压力下并不总是完全可压缩的，局限于皮下或深部软组织。

在“双工”模式下，血流动力学研究是建立的：在病变区域内检测到特征性的高速湍流动脉分流流。从动脉的角度来看，有

典型的流速增加，阻力和脉动指数降低，而传出静脉血管内可检测到脉动流。

多普勒超声可以识别、可视化和定位动静脉交通的存在，包括在内脏、骨骼肌和神经组织层面。³²⁻³⁴

多普勒超声的优点是辐射范围广，设备广泛，甚至可以在病人床上或手术室使用。其局限性与深部组织精确度降低和缺乏三维重建技术有关。希望多普勒超声检查由有经验的操作者进行，以获得可靠的诊断信息。

目前还没有与其他非无用诊断方法的比较研究，但目前已知该测试是仪器诊断AVMS. 35的第一级检查。

磁共振成像

磁共振成像(MRI)用于动静脉畸形的研究，在空间分辨率和扩展性方面具有极好的分型能力（所谓的诊断置信度）和总体平衡。与低血流病变不同，AVMS的特点是T1W和T2W序列中有暗信号（称为血流空洞），并在给药后有较低程度的对比度增强(CE)。目前已有定量的MRI序列可用于确定分流的体积，并有新的动态序列可用于分析分流的流动特征(DCEMRI)。血管和巢的解剖和分布在MR血管造影序列中清晰可见，甚至可以避免使用造影剂(ASL序列)。目前，4D磁共振血管成像序列也是可用的，它们的图像可以叠加在传统血管造影检查中获得的图像上，使得后者在不针对介入操作时通常过时。

MRI技术在AVMS³⁶⁻⁴¹的总体预算中是最常用的。

CT扫描

计算机断层扫描(CT)检查提供比MRI更好的空间分辨率，但对比分辨率较低。CT血管造影研究（在泵内使用碘造影剂和容积式血管造影-

在短时间内测量）可以对病灶进行形态学研究（也可以进行三维体积学研究），还可以了解传入和传出血管的分布；这种方法在怀疑骨受累或静脉扩张和静脉畸形时提供了有用的解剖学指征。^{40, 42, 43}它通常比MRI少用。^{35, 40}

由于暴露于电离辐射的次级风险，在育龄妇女和儿科妇女接受血管内皮细胞治疗的适应症必须极其谨慎。

MRI和CT均可用于AVM的诊断；个人偏好或获取特定数据的需要导致在这两种方法之间做出选择。只有在例外情况下，两种考试都进行。

核医学

全身血管显像(WBB-PS)和微球灌注试验(TLPS)等显像方法对获得AVMS的特异性数据有一定的应用价值。

全身血管显像术(WBB-PS)通过静脉注射标记红细胞并用伽玛相机评估其分布，有助于识别AVM的不明显区域，评估其范围，并可视化干预或手术的激进性以及AVM随时间的演变。⁴⁴

微球灌注试验(TLPS)包括将用锝-99标记的白蛋白微聚集体（或“微球”）注射到待研究的AVM的动脉上游，并用伽马相机评估示踪剂在肺部的积累。在正常的毛细血管循环中，微球通过毛细血管并到达肺是微不足道的，因为它们的直径大于毛细血管腔，因此保留在毛细血管中，而在AVMS中，微球到达肺的数量与分流程度成正比。这种方法可以定量AVM的体积以及评估介入或治疗的成功程度。^{45, 46}这种方法仅适用于肢体。

动脉造影

最后，选择性和超选择性动脉造影不再用于诊断目的，除非是有症状的病例，因为MRI和CT提供了足够的数据，并且不如动脉造影有创。可与栓塞同时形成。

47

平片摄影

一个简单的X线检查可以研究骨形态及其可能与畸形的关系。骨内AVM巢的定位可以通过骨结构改变的特异迹象来怀疑，尤其是在四肢。⁴⁸

组织学

AVMS是一种血管畸形，由动脉、静脉和小血管组成，结构不明确，后者有不同尺寸的腔，壁由光滑和结缔组织组成。在AVMS的背景下，结缔组织和纤维脂肪组织被插入。动脉经常弯曲，静脉因频繁的高血压损害而改变，其壁增厚（动脉化）；此外，具有内皮细胞有丝分裂活性的小血管可能以不同的数量存在，可模拟血管瘤；也可观察到含铁血黄素的沉积。^{49, 50}

通过弹性纤维的不同配置，可以用特定的颜色来区分动脉和动脉化静脉。

WT-1免疫细胞化学染色在AVMS中阳性，在其他血管畸形中阴性。⁵¹

最近修改了Yakes分类（由四种类型组成），增加了IV型AVMS的一种变体，其特点是毛细血管静脉部分和扩张的小静脉上的引流瘘（AVMS亚组伴毛细血管-静脉微瘘）

诊断程序的选择

调查类型的选择一般遵循从侵入性最小到侵入性最大的原则。连续波多普勒(CW)的初步检查提供了有用的数据，并允许你间接区分动静脉畸形与静脉或淋巴畸形，在袖珍版本中，它代表了一种简单和快速的仪器⁵³。EchoColorDoppler允许通过记录流量信号来确认诊断，并获得关于AVM定位和延伸的初始信息。然而，操作者必须与AVMS的EchoColorDoppler研究相结合。

问题1

对于临床上提示动静脉畸形的患者，多普勒超声是评估畸形形态学和血液动力学特征的最合适的一级检查？

数据解释

为了回答问题1，我们提出了一个共识声明⁵⁴和对文献^{32、36、40、45}的四个叙述性评论。

所分析的研究结论相互一致。专家们一致认为EchoColor-Doppler是AVMS的一级仪器检查，因为它可以初步、快速和无创地评估动静脉畸形的主要特征：延伸、血流动力学、组织浸润和形态学。调查是完全没有风险的。对病人的影响是最小的，因为这是一个非侵入性的评估。在整个国家范围内，可行性是好的，但作为一项依赖于操作人员的检查，它应该由该领域有经验的人员进行。这种检查的主要限制是由一个在AVMS方面经验很少的操作员进行。成本比其他更复杂的调查要低得多。使用EchoColorDoppler作为第一次检查避免了无缺陷的侵入性测试。

这些研究与目标人群相关，没有显示出可能的偏见。

建议

对于临床提示诊断为AVM的患者，建议进行多普勒超声作为第一级检查，以评估畸形的形态学和血流动力学特征。

强烈推荐赞成，证据级别4

根据Chou和Yakes的分类（见上文），一旦确定动静脉的形态和位置，我们通常进行影像学检查，以更清楚地确定动静脉畸形的部位、延伸、组织滤过和形态。这最后的数据，虽然不总是容易从IMAG-ING检查推断出来，但在血管内治疗的情况下，对决定治疗策略是有用的。MRI和CT通常为完整的诊断提供足够的数据。考试的3D精化增加了进一步的诊断元素，即使它们不是曼达托利的。作者对MRI有更大的个人偏好。⁴⁰

动脉插管血管造影术曾经是一项基本检查，但现在被认为不是首选检查，因为它的侵袭性和MRI和CT现在能够提供足够的数据。血管造影应仅限于特殊病例或作为背景检查。

问题2

在多普勒超声提示动静脉畸形的患者中，什么是第二级超声检查最适合提供对畸形的充分术前评估？

数据解释

为了回答问题2，分析了一个共识陈述⁵⁴和六个叙述性评论^{36、39、40、41、63、68}。

这些研究一致认为，使用造影剂进行MRI或CT扫描是第二级仪器检查。根据Chou和Yakes的分类，这两项研究都可以从AVM的扩展、周围组织和内脏器官的改变以及AVM类型的形态学方面完成对AVM的诊断评估。^{3、4}这些检查的三维细节增加了进一步的诊断元素，即使它们不是强制性的。作者对MRI有更大的个人偏好。⁴⁰

该检查不涉及重大风险，对患者有可接受的影响，考虑到干预目的的执行需要。它很容易在全国推广，但图像的解释应该由在该领域有专业知识的放射科医生进行。

研究与目标人群高度相关。结论是一致的，没有潜在的偏差。

建议

对于彩色多普勒超声提示静脉畸形的患者，也应进行影像学检查作为第二级检查，特别是MRI或带造影剂的CT，以正确的术前评估。

强烈建议赞成，证据级别4

一般来说，没有进一步的检查表明，除了特殊的局部化的具体情况，在那里可能需要更多的数据。然而，特殊的地点可以要求进行具体的调查，以确认特定的风险。这是在喉或气管水平定位的情况，如果有旺盛的畸形，插管期间有出血的风险，或者如果进行栓塞，治疗后有水肿的风险。在这些情况下，喉镜检查是必要的。

治疗

AVMS被认为是最难治疗的血管畸形。^{55、56}尽管有不同的治疗可能性，但AVMS的治疗

由于病例的极端变异性、病变的复杂性、治疗的相当大的技术困难、经常复发和治疗后临床恶化的高风险，被认为是特别困难和有争议的，不仅仅是在不完全的情况下。^{53、56、57}某些损伤的复杂性还增加了治疗期间和治疗后并发症的风险。

考虑到所有这些因素，干预的迹象必须经过深思熟虑。有些作者认为每个患者都应该接受治疗，以防止增加治疗难度的变化。⁵⁸然而，考虑到很大一部分处于第一甚至第二Schobinger期的患者没有显示出明显的中期演变（5-6年），³⁵我们倾向于避免对这些病例进行干预。^{40、53、54、59、60}然而，如果出现明显的变异或其他导致生活质量重要条件的情况，在第一和第二Schobinger期的一些病例中，也可以进行治疗，也是从心理学的角度。然而，在Schobinger分类的第3和第4阶段，治疗指征是强制性的。溃疡的出现是严重恶化的标志，是最难治疗的条件之一。⁶¹分期被认为对治疗方向有用；这项建议仍须通过充分的个案研究加以证实。⁶²

问题3

在诊断为稳定、无症状或少症状的AVM或难以进入部位的患者中，con-servative治疗是否适合取代侵入性治疗？

为了回答问题3，分析了一份国际共识⁵⁴和四份描述性文件^{40、50、58、60}。

大多数作者同意无症状或少症状型AVMS的保守治疗指征。这些情况下的观望态度，好处是提出风险较小的解决方案，避免不必要的干预；然而，等待可能会导致病情恶化，甚至是突然的，导致更复杂的病情需要治疗。由于这种可能性，一些作者建议早期治疗，特别是如果治疗似乎有可能发生困难或如果突然恶化可能造成难以治疗的情况。这种策略不会伤害病人，只要他在出现症状恶化时得到及时治疗。

在全国范围内可行性良好。

对病人的影响是好的，一般情况下恢复良好，但必须告知他有可能出现恶化和不可预测的恶化。

通过系统审查检查表评估的证据质量被认为是可以接受的。对研究的分析突出了与目标人群的明确相关性、一致的结论和潜在偏见的存在。

建议

在临床症状稳定、无症状或症状少的患者以及局限性使治疗困难或高风险的情况下，最好开保守治疗处方。

支持的弱推荐，证据级别3-4

治疗方法包括内科治疗、外科治疗、动脉或静脉插管栓塞、经皮酒精治疗和激光治疗。选择治疗的主要困难之一是病例的极端变异性，对其策略、使用的技术类型和时机可能很难甚至不可能以通用的方式编码，必须根据具体情况做出决定。6364栓塞后在几天内进行手术切除是一种经常使用的策略。5465然而，根据情况，其他技术也可以结合使用，甚至按不同的时间顺序进行，如经皮穿刺和激光。聚多卡醇硬化治疗和栓塞治疗的结合已经被提出，也是一种治疗策略。66不是很少，治疗的结果会影响辅助治疗的选择和时机。

67另一个重要因素是，作为多学科战略的一部分，其他专家参与治疗。68然而，多学科治疗并不是强制性的，它取决于个别病例的特点。

无论哪种技术，使用不同的技术，单纯闭塞那些传入AVM的血管而不消除巢，由于供应AVM的血管早期扩张，都被认为是复发率高的负担。由于康复后的外侧侧肌通常更加曲折，不太适合血管内治疗，所以再狭窄是一种恶化的情况。有各种出版物的闭塞和/或结扎传入血管与exten-

复发的发生与后肢侧方的发展有关；然而，这些只是案例系列文件。69、70

医疗

药物治疗在AVMS的治疗中仍起着一定的作用。几种药物已经测试过，但没有显著的结果。

近几年的科学研究使得确定许多血管畸形背后的基因突变成为可能。选择性地抑制这些突变效应的药物的可用性极大地扩展了治疗范围。使用基于分子诊断步骤的药物的过程被称为“Theranostic”。

在血管畸形方面，最常见的例子是雷帕霉素（西罗莫司）。71事实上，在各种低流量畸形中，碱基突变导致mTOR通路的过度激活，雷帕霉素选择性地抑制该通路，从而产生临床益处。人们认为AVMS也可以对Rapamycin治疗产生反应，但这并没有发生（直观地说，因为遗传和分子基础与低流量畸形无关）。72-74从血管生成的一般病理生理假设出发，一些药物被用于遗传性出血性毛细血管扩张（HHT）的治疗，如沙利度胺和贝伐单抗。贝伐单抗是一种抗VEGF的单克隆抗体，沙利度胺的作用也被认为与抑制VEGF和TGFA有关。两者在减少鼻出血发作的频率和强度方面都显示出了出色的结果，典型的HHT。怎么-永远，这些药物在AVMS的治疗中没有显示出令人信服的结果。最近在AVMS中也发现了突变基因：BRAF、MAP2K1和RAS、PTEN和AKT。

BRAF (V600E) 和MAP2K1也对一定数量的恶性黑色素瘤起作用，为了改善后者的临床，选择性抑制药物（分别为维穆拉非尼和曲米替尼）被开发出来。

尽管其中一些药物在AVMS中的治疗作用在理论75或实验-TAL76水平上被提出，但文献中仍然没有足够的数据来证明它们的真正疗效。目前，它们的使用只是标签外和同情。

外科手术

多年来，整体手术切除畸形是唯一的治疗选择。确定的机会

成功与外科手术的根治性有关。由于组织的部位、延伸和浸润的极端变异性，在局限和浅表的情况下，介入可能相对简单，但在弥漫形式下，也可能需要浸润组织和解剖复杂的部位，如面部、手、颈部、骨盆和其他部位。77、78累及高贵结构，如神经，由于难以在不造成损害的情况下将它们与畸形隔离开来，可能会使AVM手术更加复杂。在许多情况下，切除浸润的AVM可能是一种极具破坏性的行为，在极端情况下，会导致全身出血。5479通过在周围部位使用气压止血带和使用痔疮，可以将失血减少到最低限度。为降低术中风险、增加成功机会，在受影响地区有一名专家的团队中进行干预可能是有用的。在罕见的局限型脑动静脉畸形和更常见的肌内型脑动静脉畸形中，成功的机会更大。为了增加根治性的成功机会，在选定的情况下，在广泛拆除受损组织后，可以考虑用移植物重新构建，包装游离带血管的肌皮移植物或使用皮肤扩张器。80部分切除，特别是在儿童或青少年中，可能导致临床原位恶化。65尽管存在所有这些风险和技术问题，外科治疗可能是特殊情况下唯一可行的治疗选择，也被证明是挽救生命的解决办法。对于特定的本地化，详细制定工作协议可能是有用的，但是，考虑到例外总是可能的。81

栓塞术

栓塞治疗AVMS包括通过血管内途径（动脉或静脉）关闭病灶和瘘。

动脉插管栓塞术是通过在病变动脉和静脉之间的过渡区放置不同的物质（以不同程度的动脉化为特征）来清除AVM病灶。这种输送通过血管内微导管进行，该微导管通过较大的同轴导管使其更接近病理目标。

在特殊情况下，可以使用静脉插管技术以逆行的方式类似地获得接近病灶的途径。59、82

这些腔内手术可以作为唯一的治疗方法（独立治疗），但大多数情况下，它是与其他治疗如手术、经皮封堵、激光等联合进行的。

临床情况的多变性和可供选择的栓塞材料种类的广泛性，不仅需要一种有效的栓塞技术，而且需要不断更新的技术。

血管内栓塞被认为是治疗广泛性或手术切除的AVMS的首选方法。即使对手术和病灶部分闭合的恶化效果表示同样的保留，栓塞也被允许作为姑息治疗，以稳定或减缓症状的进展。血管内治疗成功的机会最好的是AVM的I型和II型（Ar-terio-ventious和Ar-iro-ventious）和次要的CHO分型III型（iroio-venular）。

在治疗肢端局部病变（手、脚、前臂、鼻、耳廓等）时，栓塞治疗中医源性损伤的风险呈指数级增加。特别是在手的层面，栓塞术涉及并发症（如坏死和神经损伤）的风险，专家可以通过仔细选择适应症来使用。83

栓塞材料大致可分为两类：

1) 固体，其中主要有：

- 线圈（螺旋）；
- PVA颗粒；
- 插头；

2) 液体，主要有：

- 胶粘剂（NBCA型）；
- 非粘附性（EVOH，在各种Commer-cial制剂的基础上，如Onyx、Squid和Phil）；
- 纯乙醇。

一些材料，如酒精-聚氯乙烯（PVA）颗粒，由于闭合的暂时性（微球被单细胞-巨噬细胞免疫系统移除）而很少使用，使其只能用于其他病理条件。他们也经常通过瘘管分流，到达肺床。此外，使用非常小的直径不是很少引起周围伤口的缺血性损害（例如皮肤）。

即使是螺旋（线圈）也很少被植入，因为它们在不排除“巢”的情况下消除了传入血管的近端闭塞，从而决定了反应性新血管生成的重要因素，并阻碍了任何亚-

腔内治疗。建议将其用于关闭II型AVMS（小动脉-静脉）的静脉传出血管，特别是在Etha-NOL 84栓塞中

NBCA（称为氰基丙烯酸酯胶，型葡聚糖2）是应用最广泛的材料之一；它具有穿透瘘管床的特点（容量可以通过其不透光的油性溶剂的体积变化来调节），使它能够通过到达巢穴；这种能力是由它的药效学特征所赋予的，其特征是在迁移过程中与血液接触时进行聚合。如果粘度不是最佳的，材料进入肺循环或铸型近端停止的风险是不可忽略的（也有可能用于释放的相同微导管被胶合）。其他可能的并发症，如与聚合和矛盾的栓塞相关的炎症反应，使氰基丙烯酸酯的使用成为专家操作人员可以使用的技术。

非粘附材料(EVOH)是一种具有内聚性的材料，可以通过聚合来确定巢的一致“铸型”，广泛应用于介入性神经放射学。它在扩展的AVMS中的使用是有争议的，因为它的高成本和诱导新生的风险；它承受着不可忽视的局部栓塞风险（主要由“停和走”技术决定，随后在流动受阻的情况下恢复注射）。与胶水一样，在术前手术中特别推荐使用。85、86

最后，乙醇（以98%的无水酒精形式使用）多年来一直被认为是最有效的栓塞剂，因为它具有“首过”效应，即在通过病灶时破坏内皮的能力。这种变性作用决定了膜上表达的促血管生成受体复合物的消除和AVM巢的完全脱支。87, 88这种作用的优点是血管完全闭塞，抑制刺激新生血管生成的新血管生成因子的分泌。87使用乙醇的并发症是部位特异性和体积特异性的，有相当大的变化：短暂的血红蛋白尿、邻近组织坏死（主要是皮肤）、神经松解（AVM可能合并周围神经损伤）和心肺参数的突然改变（血管紧张、心动过缓、肺动脉高压），在儿科患者中尤为明显。后者可以通过尊重最大可给药体积（1

ml/kg，89和通过分馏粗提物（最大0.14ml/乙醇/kg）。90与以前的报告不同的是，最近的报告表明，酒精治疗的并发症很少，特别是如果由经验丰富的人员进行的话。91

如果有必要，可以通过以下方法最大限度地减少注射乙醇的快速传播：

- 手压传出静脉，其中possible；
- 用球囊导管减少“倒流”；
- 40对于浅表性AVMs（特别是III型小动脉-静脉型），可采用经皮窝内注射。

经皮酒精化

除使用乙醇进行导管栓塞外，还可采用直接经皮穿刺AVM区的技术引入乙醇。针的引入和正确定位的控制可以通过术中多普勒或回声多普勒来指导，也可以通过在反流出现时向针内注射对比剂来进行血管造影控制。该手术也可用于特定部位的定位，如眶周区、92舌头、93鼻子和骨内部位；在后者中，它可以在手术过程中与螺旋的应用结合起来。94、95

对于这种技术，与经导管腹腔注射一样，建议不超过最大剂量1cc/kg，分为几次注射。其他作者建议降低总剂量（0.4-0.5ml/kg）。这种技术的并发症比最初想象的要轻，与导管治疗的并发症相同：短暂性血红蛋白尿（罕见且有退行性结果）、皮肤坏死（罕见甚至广泛）、神经损伤（非常罕见且通常是暂时的）、肌肉挛缩（在肌内AVM治疗的情况下）、肺动脉高压。91、94、95在非常罕见的情况下有退出。由于目前没有明显的皮肤不适迹象，导致手术本身向坏死的演变是不可预测的。这些类型在几小时后出现（“豹斑”cya-nosis区域）：实际坏死发生在几天后。坏死的区域被划定，并用适当的敷料愈合。在坏死的情况下，结果往往是广泛的，甚至完全的，AVM闭塞。在执行它的人的方法上良好的经验的重要作用被强调，这大大减少了并发症。

激光

激光治疗，浅表或内，可以有用的闭塞有限的面积，中等大小的AVM有针对性的方式。这项技术包括使用一种纤维，这种纤维可以应用于AVM的背景下，既可用于超微结构，也可用于经皮间质水平。使用超声多普勒作为指导，以准确识别深部AVMS的位置可能是有用的。98, 99理论上也有可能通过将纤维引入导管来实施靶向治疗。98, 100

冷冻疗法

经皮冷冻治疗在颅面部栓塞治疗后残留的AVMS最近被提出。公布仅限于4种情况，并需要进一步验证。101

问题4

动静脉畸形的有效治疗方法是什么？

为回答问题4, 本文分析了国际专家意见53份指南83份自己的案例研究IES59, 65, 66, 82, 88, 91, 95, 96份系统评价87份和4篇论文。40, 94, 98, 99

作者对个别技术的有效性的看法是一致的。由于疾病的位置、扩展和演变的巨大变异性，他们还同意对单个患者提出个性化的治疗方案。目前还没有关于不同技术的综合研究；每个作者都用自己掌握的技术来说明自己的案例研究。对研究的分析得出结论，必须为每个患者选择SPE-cific治疗策略，通过对列出的患者进行干预，甚至将这些策略结合起来。即使是在多次干预的情况下，时间也必须根据具体情况决定。谨慎的治疗选择必须以风险和收益之间的最佳关系为目标。目的是实现AVM窝的完全闭塞或切除。理想的结果是病理消失。如果不能完成封堵或摘除，目标是部分减少和症状的显著改善。不同干预措施的损害可能是不同的：缺血、不同范围的坏死、Nervous缺陷（非常罕见）或由于与干预措施相关的激活现象而导致的AVM的突然恶化。在

有些情况下，严重的出血也可以发生。然而，这种现象是不可预测的。

如果有效，干预的目的是消除病理和症状或显著减轻它们。这将导致病人生活质量的重要改善。并发症，这是无法预测的，也可以导致病人的病情恶化。如果病情严重恶化，可能会导致截肢。

在大多数国家领土上，各种程序在技术上是可行的。然而，对于治疗类型的选择、治疗的执行以及联合手术的时机，建议在专门的中心进行，或者在任何情况下具有良好的治疗AVMS的多分支经验。这种中心目前在我国和国外都很少见。

研究与目标人群相关；结论一致，未发现可能的偏倚。

建议

鉴于AVMS具有很大的可变性，因此必须针对具体情况选择合适的治疗技术。如果有用和必要，可以采用技术组合。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

参考文献

1. 先天性血管缺损的分类。INT Angiol 1990; 9:141-146。
2. Wassef M, Blei F, Adams D, 等人; ISSVA委员会和科学委员会。血管异常分类：国际血管异常研究学会的建议。儿科2015; 136(1):E203-14。
3. Cho Sk, Do Ys, Shin Sw, et al. 身体和四肢动静脉畸形：根据改进的血管造影分类的治疗结果和方法分析。J Endovasc The2006; 13:527-38。
4. Yakes W, Baumgartner I. 动静脉畸形的介入治疗 Gefaesschirurgie 2014; 19 (04) : 325-330。
5. 肯尼迪WP. 先天畸形问题的流行病学方面。在：Persaud TNV, 编辑。出生缺陷的问题。巴尔的摩，医学博士：大学公园出版社；1977年。P. 35-52。
6. 先天性血管性疾病的流行病学和病因学。Semin血管外科1993; 6:200-203。
7. 李BB. 改变对血管畸形的概念：不再是谜。Ann VASC DIS2008; 1 (1) : 11-19。
8. 成人脑动静脉畸形发生率和预后的系统评价。大脑2001; 124 (10) : 1900-1926。
9. Paolacci S, Zulian A, Brusson A, et al. 血管异常：肿瘤基底、基因检测和治疗方法。INT Angiol 2019; 38 (2) : 157-70

10. Deukeileneer V, Seront E, Van Damme A, et al. 血管畸形的研究进展。 *J Invest Dermatol* 2020; 140 (4) : 756-763。
11. 乔C, Richter GT, Pan W, et al. 颅外动静脉畸形: 从旁到下。 *诱变* 2019; 34: 299-306。
12. 库托·贾, 黄埃, 孔奇克DJ, 等人。 体细胞MAP2K1突变与颅外动静脉畸形有关。 *Am J Hum Genet* 2017; 100: 546-554
13. Al-Olabi L, Poloubouthu S, Dowsett K 等人。 马赛克Ras/MAPK变异导致对靶向治疗有反应的散发性血管畸形。 *J Clin Invest* 2018; 128 (4) : 1496-1508。
14. 戈多·G、罗德里格斯-拉古纳·L、阿格拉·N、门德斯·P、等人。 RasA1 相关毛细血管畸形-动静脉畸形的便秘嵌合。 *Clin Genet* 2019; 95 (4) : 516-519。
15. Konczyk DJ, Goss JA, Smits P, 等人。 人类遗传学 2019 138:1419-1421 <https://doi.org/10.1007/S00439-019-02072-Y>
16. 拉平斯基·佩, 杜斯蒂·阿, 萨拉托五世, 等人。 血管内皮细胞RASA1在毛细血管畸形-非特异性静脉畸形中的体细胞二次突变。 *EUR J Med Genet.* 2018; 61 (1) : 11-16。
17. 萨姆纳·斯特兰内斯·德。 动静脉瘘。 在: Strandness de, Sumner ds, 编辑。 外科医生的血流动力学。 纽约: 格鲁恩&斯特拉顿; 1975年。 P. 621。
18. Lavigne Je, Mesinna LM, Golding Mr, Kerr JC, Hob-son RW 2, Swan KG。 犬股动静脉瘘内和周围的瘘口大小和血流动力学事件。 *胸腔心脏外科*, 1977年; 74: 551。
19. 动静脉瘘对心血管疾病的影响。 *JPN Hear J* 1971; 12: 392。
20. Götze CJ, Secknus Ma, Strauss HJ 等人。 先天性髂动静脉瘘致高输出量充血性心力衰竭。 *赫兹* 2006; 31: 793-7。 安灼拉O, 洛格尔特I, 格尔伯特F, 等人。 动静脉畸形200例分析。 *安皮肤素 Venereol* 2000; 127: 17-22
21. Uller W, Alomari AI, Richter GT。 动静脉畸形。 *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 203-7。
22. 舍宾格岭, 舍宾格岭。 诊断和治疗-蒂切·莫格利奇·凯滕·贝外周血管发育不良。 *Helv Chir Acta* 1971; 38 (3) : 313-220。
23. Goldman Mp, Fitzpatrick Re, Ruiz-Esparza J. 用手电筒泵浦脉冲染料La-Ser治疗葡萄酒色斑(毛细血管畸形)。 *《儿科杂志》* 1993; 122: 71-7。
24. 霍顿BT。 四肢偏侧肥大与生殖系统动静脉瘘相关。 *美国医学会* 1932年; 98: 373。
25. 血管性骨综合征-血管性骨病: 当前的概念。 *静脉学* 2007; 22: 287-90。
26. La亚当斯蓝法布里姆。 动静脉畸形伴血管性皮炎。 模拟卡波西肉瘤的淤滞性皮炎。 *Arch Dermatol* 1967; 96: 176-81。
27. 各种浅表血管异常的分类和处理: 血管瘤和血管畸形。 *J Derma-Tol* 1997; 24 (11) : 701-710。
28. 布伦斯·佩, 劳尔·特, 帕尔蒂尔·H, 罗伯逊·RL。 血管性胎记的诊断影像学评价。 *皮肤病总纲* 1998; 16 (03) : 455-488。
29. Kohout 议员, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB 头颈部动静脉畸形: 自然史和处理。 *整形外科*, 1998; 102 (03) : 643-654。
30. 邹y, 乔c, 林x, 等。 颅外动脉畸形的临床过程。 *J颅面外科* 2020; 31: 372-376。
31. Laroche JP, Blaise S, Becker F, 等人; Le Groupe de Travail de la SFMV (Vasculaires de la Société française de Médecine Vascu-Laire), Nou-Howaldt M, Pichot O, Desmurs-Clavel H等。 超声评价外周血管病变和血管肿瘤的质量标准。 *法国血管医学学会报告。 J Med VASC* 2018; 43 (1) : 36-51。
32. 菲·S, 海恩·A, 卡默尔·R, 等人。 周围动静脉畸形的血流动力学特征。 *生物医学编年史* 2017; 45: 1449-1461。
33. Maruno M, Kiyosue H, Tanoue S, et al. 肾动静脉分流: 临床特征、影像学表现和基于血管构筑的经导管栓塞。 *J射线照相*。 2016; 36 (2) : 580-95。
34. Soulez G, Gilbert P, 动静脉畸形的介入治疗。 *Tech VASC 介入RAD* 2019; 22: 100633。
35. Samadi K, Salazar GM: 影像学在血管畸形诊断中的作用 *CardiVasc Diagn Ther* 2019; 9 (1) : 143-151。
36. Lidsky M, Spritzer C, Shortell C。 动态增强磁共振成像在血管畸形诊断和治疗中的作用。 *血管外科I* 2011; 53: 131-7
37. Markovic Jn, Shortell C. 极端动静脉畸形的多学科治疗。 *J 血管外科静脉淋巴管紊乱* 2015; 3 (2) : 209-18。
38. Breugem cc, Maas m, Reekers ja, van der Horst cm 磁共振成像在下肢血管畸形评估中的应用。 *整形外科* 2001; 108: 870-7。
39. Gilbert P, Dubois J, Giroux MF, Soulez G. 动静脉畸形的新治疗方法。 *SEMIN介入放射* 2017; 34: 258-271。
40. Madani H, Farrant J, Chhaya N, 等人。 周围肢体血管畸形: 一种具有挑战性的疾病的适当影像学和治疗选择的更新。 *BR J Radiol* 2015; 88 (1047) : 20140406。
41. 陶Q吕B, 巴蒂亚KS, 乔B等人。 三维CT血管造影对口腔颌面部动静脉畸形的诊断和评价。 *J颌颌面外科* 2010年; 38 (01) : 32-37
42. 那·那勒斯A, 弗莱施曼D, 陈FP等人。 计算机断层摄影术: 使用多探测器行技术的最先进的成像技术。 *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28 (补编1): S32-45
43. 李BB, Mattassi R, Kim BT 等人。 全身血池显像(WBBPS)对静脉和房室分流畸形的现代诊断和处理。 *INT Angiol* 2004; 23: 355-367
44. 李BB, Mattassi R, Kim BT, Park JM。 动静脉分流畸形的先进处理与经动脉肺活量核素显像(TLPS)的随访评估。 *《2005年国际血管新生学报》*; 24: 173-84。
45. Dentici R, Mattassi R: 核医学诊断。 in: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: 血管瘤和血管畸形: 诊断和治疗图谱。 米兰: 斯普林格; 2015年。 P. 223-236
46. Dubois J, Allison M: 血管异常: 放射学家需要知道的。 2010年儿童放射学; 40 (6) : 895-905
47. Marzella L, Atzei A, Cannav F, et al. malformazioni vascolari dell'arto superiore : valutazione dell'procedatezza tra un gruppo di esperti e adozione di linee guida mul-timicinarì. *Chirurgia della Mano* 2016; 53 (3) : 77-87
48. 斯托克曼DL。 诊断病理学血管。 阿姆斯特丹: 爱思唯尔出版社; 2016年。
49. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D, et al. 病理学的。 2017; 109 (1) : 47-59。
50. WHO肿瘤分类。 软组织和骨肿瘤。 格-涅瓦: 世卫组织; 2019年。
51. Frey S, Cantieni T, Vuillemin N, et al. 微血管动静脉畸形的血管构筑和血流动力学。 *PLOS One* 2018; 13(9): E0203368。
52. Vercellio G, Frigerio A. 先天性血管畸形。 in: settembrini p, 编辑。 血管外科。 为什么当如何。 都灵: Minerva Medica; 2017年。 P. 86-93。
53. 李BB, Baumgartner I, Berlien HP 等人。 国际生物学联合会。 国际血管学联合会共识文件

- (IUA)-2013年。动静脉畸形治疗的最新概念。血管紧张素。2013年; 32 (1) : 9-36。
54. 血管畸形的外科治疗。技术VASC介入RAD。2019; 22: 1-8。
55. Lee BB, Villavicencio L. 一般考虑。先天性血管畸形。作者: Cronenwett JL, Johnston KW, 编辑。卢瑟福的血管手术。第七版。宾夕法尼亚州费城: 桑德斯·爱思唯尔; 2010年。P. 1046-64。
56. 异动静脉柱。in: Settacci C, 编辑。瓦斯科拉雷。都灵: Minerva Medica; 2012年。P. 473-90。
57. 刘AS, Mulliken JB, Zurakowsky D, et al. 颅外动脉畸形。自然进展和疗后复发。PLAST RECONSTR SURG 2010; 125: 1185-1194。
58. Wohlgemuth Wa, Muller-Wille R, Teusch Vi, 等人。逆行静脉推穿法: 一种治疗以静脉流出为主的外周静脉畸形的新技术。心脏介入放射2015; 38: 623-631
59. Nassiri N, Cirillo-Pen NC, Thomas J. 先天性周围动静脉畸形的评估与处理。血管外科2015; 62: 1667-76。
60. 金YB, 杨希, 华C, 等。乙醇栓塞治疗动静脉畸形引起的难治性慢性皮肤溃疡。J VASC Interv Radiol 2018; 29: 107-113。
61. Colletti G, Biglioli F, Ierardi AM, 等人。SECG分期系统: 治疗头颈部动静脉畸形的新技术。J心脏外科2020; 1: 1-4。
62. 我是利兹基, 马科维奇JN, 米勒MJ, 肖特尔CK. 多学科治疗先天性血管畸形的分析。血管外科杂志2012; 56 (5) : 1355-62。
63. 李BB, Do YS, Yakes W, Kim Di, Mattassi R, Hyon WS 动静脉畸形的治疗: 一个多学科的方法。血管外科2004; 39 (3) : 590-600。
64. Goldenberg DC, Hiraki Py, Caldas JG等人。多次栓塞后颅外动静脉畸形的外科治疗: 一系列31例患者的结果。2015年整形手术。
65. Kitagawa, Yamamoto T, Matsunaga N, et al. 聚多卡醇硬化联合正丁基氰基丙烯酸酯动脉栓塞治疗颅外动静脉畸形。心脏导管介入放射2018; 41: 856-866。
66. 松散的达。动静脉畸形的综合治疗 (外科和介入放射学)。Phlebology 2005; 13: 51-8
67. Markovic Jn, Shortell C. 极端动静脉畸形的多学科治疗。血管外科, 静脉淋巴管紊乱。2015; 3 (2) : 209-18。
68. 吴JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB. 耳部动静脉畸形的评估、处理和治疗的。PLAST RECONSTR Surg 2005; 115: 985-95。
69. Slaba S, Herbretau D, Jhaveri HS, et al. THONGUE 静脉畸形的治疗方法。EUR Radiol 1998; 140: 773-8。Deukeileneer V, Seront E, Van Damme A, et al. 血管畸形的研究进展。J Invest Dermatol 2020; 140 (4) : 756-763。
70. 加贝夫R, 博卡拉O, 苏普雷V, 等人。西罗莫司 (雷帕霉素) 治疗儿童和成人动静脉畸形的疗效和耐受性。《德尔米夫·贝内雷奥尔学报》2019; 99: 1105-09。
71. 弗雷索·C、费雷拉·V、马丁斯·J、等人。西罗莫司治疗血管异常的疗效和安全性: 一项系统评价。血管外科2020; 71: 318-27。
72. 亚当斯DM, 特雷诺CC 3, 哈米尔AM, 等人。西罗莫司治疗复杂血管畸形的疗效和安全性。儿科2016; 137 (2) : 20153257。
73. Colletti G, Dalmonte P, Moneghini L, 等人。抗血管生成药物在头颈部动静脉畸形治疗中的辅助作用。医学假说2015; 85 (3) : 298-302。
74. Al-Olabi L, Polobuthu S, Dowsett K 等人。马赛克 Ras/MAPK 变异可引起散发性血管畸形, 并对靶向治疗有反应。J Clin Invest 2018; 128 (4) : 1469-1508。
75. 手部血管畸形的治疗。In: Mattassi R, Loose Da, Vaghi M, Editors. 血管瘤和血管畸形。阿姆斯特丹: 斯普林格; 2015年。P. 379-386。
76. Mattassi, R, Vaghi M. 盆腔血管畸形。In: Mattassi R, Loose Da, Vaghi M, Editors. 血管瘤和血管畸形。米兰: 斯普林格; 2015年。P. 407-416。
77. Vercellio G, Baraldini 诉 Fitsole 动静脉。In: Dionigi R, Edi-tor. 基础手足痛和一般手足痛。米兰: 爱思唯尔-马森; 2006年。P. 1017-22。
78. 丁威, 陈红, 林晓, 胡晓。成人动静脉畸形患者应用软组织扩张器进行动态眉毛修复。安整形外科2020; 84: 397-401。
79. Ferreira M, Goldenberg C, Kharmandayan V, Gemperli R. 耳动静脉畸形的治疗: 切除和重建方案。喉镜2019; 1-5。
80. 康威AM, Qato K, Drury J, 等人。以流出静脉为主的高流量动静脉畸形的栓塞技术。J血管外科2015; 3: 178-183。
81. Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. 日本血管异常临床实践指南 2017。JPN J Radiol 2020; 38 (4) : 287-342。
82. Jackson Je, Mansfield Ao, Allison DJ. 血流阻断技术辅助治疗高流量血管畸形。心室间放射线1996; 19: 323-8。
83. Velat GJ, Reavey-Cantwell JF, Siström C, 等人。氰基丙烯酸正丁酯与Onyx栓塞颅内静脉畸形的比较: 荧光和手术时间分析。神经外科2008; 63 (1) : 73-8; 关于78-80的讨论。
84. Duckwiler Gr. Loh Y. 玛瑙试验调查员。ONYX液体栓塞系统和氰基丙烯酸正丁酯栓塞治疗脑动静脉畸形的前瞻性多中心随机试验。临床文章。神经外科杂志2010; 113: 733-41。
85. 病变内酒精注射替代和/或补充治疗血管畸形的疗效: 系统评价。J Plast Reconstr Event Surg 2010; 63 (07) : 1071-1079。
86. 做YS, Yakes WF, Shin SW 等人。动脉畸形的乙醇栓塞: 中期结果。放射学2005; 235 (02) : 674-682。亚克斯WF, 佩夫斯纳P, 里德M, 等人。酒精直接穿刺连续栓塞一例震颤性脑动静脉畸形。AJR 1986; 146: 1038-44。
87. Shin Bs, Do Ys, Lee Bb, et al. 多期乙醇硬化治疗软组织动静脉畸形: 对肺动脉压的影响。放射学2005; 235: 1072-7。
88. 苏立, 王德, 等。无水乙醇栓塞治疗头颈部浸润性颅外动静脉畸形。EUR J En-Dovasc Surg 2015; 50: 114-121。
89. 苏立, 贾瑞波, 王德明, 等。无水乙醇栓塞治疗眶周区静脉畸形。心脏介入放射2015; 38: 632-641。
90. 郑丽, 苏丽, 王迪, 等人。舌动静脉畸形的乙醇栓塞: 52例患者的阳性经验。2019年血管外科手术。做YS, 朴KB. 骨内动脉畸形的特殊考虑。Semin介入放射2017; 34: 272-279。
91. 杨XT, 苏L, 范XD. 四肢骨内动静脉畸形行弹簧圈和无水乙醇治疗。Ann Vasc Surg 2020; 65: 152-59。
92. 金YB, 杨X, 华C, 等。乙醇栓塞治疗动静脉畸形引起的难治性慢性皮肤溃疡。J Vascinterv Radiol 2018; 29: 107-113。
93. Wiegand S, Tiburtius J, Zimmermann AP 等。舌静脉和动静脉畸形的定位和治疗。血管医学2014; 19 (1) : 49-53。

94. Hintringer T. 钕YAG激光治疗血管瘤及血管畸形2000余例。Handchir Mikrochir Plast Chir 2009; 41: 83-7。
95. 伯利恩·惠普。血管畸形的激光治疗。在Mattassi R, 疏松DA, 迷走神经M EDS: 血管瘤和血管畸形。米兰: 斯普林格; 2015年, 第291-306页。
96. 厄本P, 波克M, 穆勒U, 等人。彩色编码双功能成像(CCDs)控制下组织内Nd: YAG激光治疗血管畸形。医学激光2011; 26: 85。
97. 经皮冷冻治疗面部动静脉栓塞术后残余畸形。J VASC Interv Radiol 2016; 27: 1570-1575。

复杂血管畸形指南

Vittoria Baraldini, Elisa Cattaneo, Francesco Causin, Riccardo Cavalli, Giacomo Colletti, Andrea Diociauti, May El Hachem, Laura Moneghini, Fabio Giuseppe Pagella, Luigina Spaccini

共同作者: Maria Aguglia, Enza Lucia Castronovo, Elena de Lorenzi, Elena Fontana, Elena Gusson, Jessica Lanza, Roberta Lizzio, Maria Margherita Mancardi, Nicola Adriano Monzani, Erica Rosina, Alfredo Zocca

介绍

定义

在广泛的血管畸形的范围内，传统上根据组织学标准和血流动力学标准（1996年ISSVA XI Workshop-Rome）进行分类，一组畸形占据了特定的位置，定义为复杂血管畸形（CVM）或综合征性血管畸形。这些条件的Nosologi-Cal分类已经考虑到最近的遗传获得重新审查。¹

它们有一些特点：

- 两种或两种以上不同组织学成分共存的可能性（合并畸形）；
- 可能多发或播散性局限性，皮肤成分与内脏成分相关；
- 非血管异常可能并存；
- 遗传内涵确定的或正在确定的。因体细胞突变或遗传传播而散发发病。

一些复杂的畸形图片被传统地框定为综合征，在某些情况下定义为同名（如Klippel-Trenaunay综合征），而在另一些情况下，最近获得的首字母缩写（如Pros综合征）。

由于某些临床特征的重叠，传统术语的错误使用一直是并且仍然是混淆和歧义的来源。因此，在临床实践中，正确地重新定义和解释这些病理的独特标准是至关重要的，不仅对预后、治疗策略和治疗时机的目的，而且对患者亲属的正确咨询也是至关重要的。2-4最近的研究实际上强调了没有正确应用这些综合征之间的独特标准的病例的不可靠性。5, 6这些畸形图片中的血管异常可能不是首要因素。7许多综合征的一个常见因素是骨或其他组织肥大，继发性巨人症被定义为过度生长。

问题1

对于血管复杂畸形中罕见疾病的正确的双不可知论分类和认证，推荐的临床路径是什么？

良好临床实践的推荐，基于该小组的过去：GGP级。由于缺乏文献研究，它没有科学证据支持。

诊断建议

- 由于综合征的复杂性和稀少性，建议将患者转介到专门的血管异常参考中心进行诊断。
- 应专家的要求，建议将临床记忆检查与有针对性的非侵入性放射学和诊断研究（如超声多普勒、X线、MRI、Angio-CT、淋巴显像）结合起来。建议的时间，一些Instru-Mental调查可能不同的需要，根据每形式此类调查的麻醉镇静在儿科年龄。
- 遗传咨询和对病理组织和/或外周血生物检测的遗传分子检测可用于罕见病的正确分类和认证。
- 本文指出，手术过程中所取材料的组织病理学检查应由专家进行分析，以正确报告和分类血管异常。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

问题2

为了对血管复合体畸形进行适当的治疗管理，推荐的临床路径是什么？

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GGP级。由于缺乏对这一理论的研究，这一理论没有得到科学证据的支持。

治疗/管理建议

- CVM患者的治疗指征不能标准化：根据临床图像的复杂性和受畸形影响的解剖区域，为每个患者制定个体化的治疗计划。
- 一个多学科的管理表明，在胶原与所有专家参与不同受影响的解剖区域。
- 建议早期进行介入治疗，以维持患者的生命质量，防止和/或控制畸形的自发性进展。
- 一个多学科的管理表明，探索所有可能的治疗策略。
- 在出现继发性临床症状和/或临床上明显和恶化的畸形，而不是标准治疗的情况下，可以指示使用标签外给予的新的全身性焦油治疗。
- 在临床上相关的慢性疼痛/功能缺陷/畸形存在时，需要心理支持。
- 对于患有综合征型复杂血管疾病患者的家庭，可以指示Regis-ter将患有同一疾病（如果存在）的患者的家庭分组，以获得心理益处和支持，寻找对疾病管理有用的信息。根据专家小组的经验推荐良好的临床实践：GPP级

分类

复杂畸形可分为2大组，如表1所示。

区别标准：

A组综合征的临床、流行病学及治疗标准

A组的前6种情况属于PIK3CA基因突变病理学章节。

PIK3CA相关过度生长谱

pik3ca相关过度生长spec-trum包括一组具有非常异质性表型的先天性或早发性疾病，其特征是存在激活性、体细胞致病性的pik3ca基因调节节段性或“mosaic”过度生长。在专业人士的呈现光谱中，

根据临床标准分为两组：PROS-A组（其中有两个或两个以上的先天性异体瘤）和PROS-B组（其中只有一个孤立的异常）。3 PROS-A组的生殖器异常包括：节段性过度生长、血管畸形（毛细血管、静脉、动静脉、淋巴）和表皮痣。PIK3CA基因的致病变异（功能突变的增益）的出现导致磷脂酰肌醇3激酶（PI3K）酶活性的增加，伴随着PI3K-Akt-MTOR信号通路的严重失调，并对细胞生长、凋亡和血管生成产生继发性影响。8体细胞突变是受孕后发生的，仅涉及受试者的部分组织。体细胞镶嵌现象是指在同一个体中存在着两种在遗传上有区别的细胞，源自合子后突变的：一个细胞系受到突变的影响，一个细胞系没有突变。这些突变不涉及种系，如在受畸形影响的组织样本中检测到突变，但在同一患者的外周血中或未受畸形影响的其他组织中没有突变这一事实所证明的那样。

PIK3CA基因的镶嵌突变与不同的临床表现有关，但有一些共同的特征：

- 先天性或儿童早期发病；
- 散发性和非遗传性传播；
- 马赛克分布格局；
- 过度生长可能涉及不同的组织：骨和/或软组织（肌肉、脂肪组织、皮肤、神经组织）；
- 过度生长的严重程度可以从单个区域（如巨指）的内化到整个半切肌的巨大；
- 镶嵌的皮肤表现可以阻止毛细血管畸形和/或表皮痣的形成。

Pros-A频谱包括以下条件：

- 克-特二氏综合征；
- 先天性脂肪瘤过度生长；血管畸形；表皮痣；脊柱侧凸/骨骼和脊柱（CLOVES）综合征；
- CLAPO（下唇CM-面颈LM-无症状和部分/全身性过度生长）；
- 纤维脂肪性血管异常；
- 弥漫性毛细血管畸形伴过度生长；

- 巨脑-毛细血管畸形 (MCAP或M-CM) ;
- 纤维脂肪增生或过度生长;
- 偏瘫; 多发性脂肪增多症;
- 纤维脂肪浸润性脂肪瘤病/面部浸润性脂肪瘤病;
- 发育不良巨脑畸形 (DMEG)。

清单中的前六个条件被归类为A类, 属于CVM (A组) 一章, 下文将详细说明。9

对于一些专业人士的畸形, 已经描述了WILMS9在生命最初几年的发病率增加。

问题3

PROS综合征患者的癌症发病率是否增加?

由于没有足够的文献来回答这一问题, 是否进行医学监测的决定留给临床医生根据患者的遗传数据和临床特征。

建议

对于有临床和/或分子诊断的患者, 为了肿瘤学监测的目的, 需要定期进行超声筛查。

根据专家小组的经验推荐良好的临床实践: GPP级

rasA1相关疾病

Parkes Weber综合征 (PKWS, A组) 和冠状静脉-动静脉畸形综合征 (CM-AVM, B组) 属于RAS1相关综合征。

rasa1基因编码的蛋白作为细胞增殖和分化的调节因子参与血管的发育

在CM-AVM中, RAS1基因杂合性突变为常染色体显性遗传模式, 而在PKWS综合征中, RAS1基因杂合性突变为体细胞/镶嵌型。PKWS综合征表型的主要特征是存在广泛的皮肤毛细血管畸形, 累及骨和软组织导致毛细血管过度生长, 并存在动静脉病变。10

CM-AVM综合征的主要临床特征是多灶性皮肤毛细血管畸形的存在, 约30%的病例与

可影响皮肤、皮下、肌肉、骨和脑区的高流量血管病变 (动静脉畸形)

近年来, 基于第二击中的遗传机制也被提出用于CM-AVM综合征, 以解释其表型异质性。对于这些患者中的一些, 在生殖细胞系中杂合突变的存在与血管病变中涉及正常等位基因的第二体细胞突变事件 (第二击中假说) 相结合被证明。11, 12

最终, 在2019年戈多等人。描述了两例临床诊断为CM-AVM的患者, 并对RAS1进行了结构镶嵌, 即在同一个体的所有细胞类型中存在镶嵌变异。然而, 还需要进一步的研究来证实这一假设

参考文献

1. Mattassi R, Loose DA, Vaghi M. 血管瘤与血管性疾病: 诊断与治疗图谱。查姆: 斯普林格; 2015年。Antignani PL, Baraldini V, Baumgartner I, Berlien P, Blei F, Carrafiello G. Isvi-Iua共识文件。INT Angiol 2014。
2. Stillo F, Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Vercel-Lio G, Diociaiuti A. 意大利血管异常研究学会 (SISAV) 的血管异常指南。国际血管学2015; 34: 1。
3. Stillo F, Amato B, Baraldini V, Bianchini G, Dalmonte P, Gandolfo C, El Hachem M, 等人。Linee Guida Sicve 2015。Anomalie Vascolari。意大利血管和腔内外科杂志2015; 3:139-158。
4. 特纳JT, 科恩MM, 比塞克LG。变形杆菌综合征文献的重新评估: 诊断标准在已发表病例中的应用, 美国医学遗传学杂志, 2004; 130: 111-122。
5. Alomari AI, Orbach DB, Mulliken GB, Bisdorff A, Fishman SJ, Norbash A, 等人。Klippel-Trenaunay综合征与脊髓动静脉畸形: 一个错误的关联。AM J Neuroradiol 2010; 31: 1608-1612。
6. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D, Colletti G, Melchiorre F, Baraldini V, 等人。头颈部血管异常。多学科方法和诊断标准。病理学2017; 109 (1): 47-59。
7. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker Ver, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC等。PIK3CA相关过度生长谱 (PROS): 诊断和测试合格标准、鉴别诊断和评估。AM J Med Genet 2015; 167A:287-295。
8. Peterman CM, Fevurly Rd, Alomari Ai, et al. 丁香综合征患儿肾母细胞瘤的超声筛查。小儿血癌。2017; 64 (12)。
9. 布恩林等。RAS1: 毛细血管和血管畸形的可变表型。遗传学发展的最新观点2005; 15: 265-269。
10. Revencu N等人。68个毛细血管畸形-动静脉畸形家系的RAS1突变及其相关表型。人类突变2013; 34: 1632-1641。
11. Revencu N等人。毛细血管畸形-动静脉畸形患者的RAS1镶嵌突变。J Med Genet 2019; 1: 1-5。
12. 戈多·G, 等人。RAS1相关帽状畸形-动静脉畸形的体质镶嵌。临床遗传学2019; 95: 516-519。

克利佩尔-特里纳奈综合征

定义

KLIPPEL Trenaunay综合征(KTS)是一种复杂的毛细血管-静脉-淋巴系统血管畸形，影响一个或多个肢体，可能延伸到躯干、生殖器、骨盆和内脏器官。KTS多见于单侧(85-95%的病例)，主要累及下肢(90%的病例)。它的特点是皮肤、皮下、肌肉和骨关节组织的异常：皮肤病变(毛细血管畸形、血管角瘤)、局部深静脉循环异常(不典型浅静脉曲张、慢性静脉功能不全、闭锁)、受累肢体肥大或萎缩、淋巴水肿。

如果周围动静脉微分流出现在受影响的区域，临床图像配置为“Klippel-Trenaunay-Weber”或“Parkes-Weber”syn-drome。

流行病学

据估计，全球至少有十万分之一的人受到KTS的影响。在大多数情况下，它是一种散发性疾病，没有性别或种族的偏好。它被列入罕见病名录。

病因病机

Klippel-Trenaunay综合征是一种基于遗传的疾病，属于定义为“PIK3CA相关过度生长谱”(PROS)的疾病组。这是由于PIK3CA基因功能镶嵌突变增加所致。这些致病变异导致磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)酶活性的激活，导致PI3K-Akt-MTOR信号通路的失调，并对细胞生长、凋亡和血管生成产生继发性影响。^{1, 2}

临床方面

KTS的特征是以下诊断三联征：

- 毛细血管性皮肤畸形，几乎延伸到整个下肢（上肢更少），在地理图形上分布，尊重中线，常伴有肥厚的血管角瘤或超膜淋巴微泡，典型的“鲑鱼蛋”外观；
- 浅静脉和/或深静脉循环异常：静脉曲张或浅静脉扩张，servele胚胎边缘静脉异常（Pres-

五官科55%），不典型穿孔静脉，深静脉循环闭锁/发育不全。静脉曲张存在于高达95%的病例中，通常出现在患肢的外侧，并可能导致静脉血栓栓塞等严重并发症的发生；

- 血管畸形所致的肢体肥大（巨人症），伴随着相应的功能障碍。3相反，患侧下肢的肥大较少观察到（Servelle-Martorelle Phe-Nomenon）。

在30%的病例中，肾盂内延伸到内脏器官，特别是降结肠、乙状结肠和直肠，以及尿道和膀胱。内脏受累通常表现为睾丸内或膀胱出血。女性内脏骨盆受累是妊娠的一个危险因素。该综合征在患者的一生中有一个进行性恶化的临床过程。KTS可能与慢性消耗性凝血病有关，如局限性椎管内凝血病(LIC)。它是由局部慢性激活凝血因子继发于血管内静脉血栓而引起的，以纤维蛋白D-二聚体高值和低纤维蛋白原为特征

诊断

患肢彩色多普勒超声作为一级检查，对临床表现提示KTS的患者的评估和治疗路径的规划是有用的。

特别是，EchoColorDoppler允许：

- 识别或排除浅静脉和深静脉循环异常（股腘深静脉轴闭锁/发育不良，缘servele胚胎静脉阻塞，不典型部位的穿通静脉失禁，发育不良的深静脉失禁
- 识别或排除动静脉分流的存在，允许与Parkes We-Ber综合征的鉴别诊断。

KTS中的诊断框架还利用了以下检查：6、7

- 核磁共振成像(MRI)与对比度（允许更好的解剖学定义深部组织，是研究内脏畸形的基础，MRI是研究关节内浸润的特殊诊断工具）；8
- 四肢的比较放射摄影术(X线)（研究和监测腿长的差异，特别是

在发育年龄。 如果存在腿长功能差异，应根据发育年龄进行仔细的骨科随访，早期通过骨骺固定或其他早期矫正措施来矫正缺损，这比晚期矫正方法更好；伊利扎罗夫）；

- 对输精管畸形活检标本进行遗传咨询和分子遗传学检查，以寻找PIK3CA基因的镶嵌突变
- 步态分析在步行障碍体质评价中的应用；
- 淋巴显像对浅、深淋巴系统的研究；
- 直肠乙状结肠镜和尿道膀胱镜检查（这些内镜检查对于睾丸内和尿路出血都很重要）；
- 肺动脉高压早期肺量/呼吸功能测定；
- 为了研究深静脉的循环情况，有时会进行远端静脉穿刺并注射造影剂的升静脉造影。

治疗

KTS治疗通常包括两种选择：

- 保守治疗的目的是治疗综合征，限制进化的自发恶化，并防止与远端静脉高压相关的并发症（定制弹性按压，10个矫形辅助工具[鞋垫]和足底支持以纠正腿长不长，11个手动淋巴引流治疗远端淋巴水肿。尽管科学研究水平低，弹性按压是限制慢性静脉功能不全并发症的首选选择）；
- 侵入性治疗（硬化治疗、激光治疗和手术）；12 KTS的侵入性治疗包括：
 - 根据临床表现采用不同方法（硬化疗法、EVLV血管内激光治疗、结扎和外科切开/剥除）治疗浅表增生异常静脉曲张和servelle胚胎缘静脉（只有在深静脉循环未闭的情况下才适用这些程序。13如果深静脉循环闭锁，必须在术前仔细评估代偿性静脉循环）；
 - 肌外静脉畸形的硬化栓塞术；
 - 经皮激光光凝毛细血管术

畸形、血管角瘤和“鲑鱼卵”淋巴囊泡；

- 骨骺固定术以遏制高尺肢骨干畸形：当四肢之间的差异大于2厘米时。

对于伴有过度生长的复杂血管畸形，即使在没有症状的情况下，也建议进行侵入性介入治疗，以维持患者的生活质量，并防止和/或控制畸形的自发进展。结论：KTS患者下肢静脉曲张发育不良，早期行手术或硬化栓塞治疗，可有效预防远端慢性静脉高压（CVH）的血栓栓塞事件和并发症

810 nm半导体激光EVLV与其他治疗策略（弹性压迫、硬化治疗、手术）相结合，是治疗KTS患者增生异常静脉曲张的一种有效而安全的治疗选择。16-20个新的药物遗传学研究表明M-TOR通路抑制剂在治疗中的疗效。因此，标签外给药雷帕霉素（西罗莫司）治疗KTS对慢性疼痛控制、慢性凝血病纠正和治疗微囊淋巴成分是合理的。21

并发症

KTS的主要发病原因包括：浅静脉血栓形成（14%）和深部静脉血栓形成（4%），肺动脉栓塞（2%），22, 23 感染性蜂窝织炎（10%），远端静脉高血压继发皮肤溃疡和皮肤血管角瘤出血。

血栓栓塞现象的频繁出现与继发性肺高压（20%）的风险增加有关，直至形成肺动脉瘤。24

关节受累，特别是膝盖受累，可导致慢性早期关节炎退行性变。25

KTS患者的妊娠可能导致症状恶化，并可能导致血栓栓塞和产后出血的风险增加。因此，必须进行抗血栓预防。26、27

28精神并发症，如与疼痛和疾病严重（功能性阳痿）有关的抑郁和焦虑，可影响这些患者的生活质量。29

在KTS患者中，胚胎发育不全的患病率没有增加。

30

问题1

对于临床提示为KTS的患者进行诊断分类所必需的工具性调查是什么？

对于X型临床表现为KTS（毛细血管畸形、肥厚、增生异常的下肢静脉曲张）的患者进行诊断分类，宜对浅静脉和深静脉循环进行检查。

彩色多普勒超声检查是首选的检查手段，它能提供组织学和血流动力学信息，是一种无创性检查，在制定治疗策略方面也起着重要作用。

彩色多普勒超声是一种依赖于操作者的检查：因此，它是理想的是由专家操作者在血管畸形参考中心的背景下进行。

如果彩色多普勒超声检查提供的信息不明确，则建议通过二级仪器检查，尤其是MRI和造影剂来完成诊断程序。

数据解释

为了回答问题1，在描述Klippel-Trenaunay综合征患者的文献中确定了2个叙述性综述6、11和1个病例系列7，这些文献定义了血管畸形影响肢体的彩色多普勒超声作为诊断分类的第一级检查。所分析的研究结论相互一致。

专家们一致认为，在临床上提示有SKT的患者中，建议进行受血管畸形影响的肢体多普勒超声作为诊断设定的第一级检查。

这种检查是无创性的，不完整的SKT诊断分类所造成的损害结果将大于正确分类所需的直接不可知检查所产生的费用。此外，检查在治疗过程的计划中有显著的相关性。

彩色多普勒超声诊断对患者和家属的影响是可以接受的。

在血管畸形的治疗中，彩色多普勒超声诊断应在专门的参考结构中进行。研究与目标有关

人口和争论相关的共病。没有人担心可能存在偏见。

建议

对于临床提示为KTS的患者，建议进行受血管畸形影响的肢体的多普勒超声作为患者诊断分型的第一级检查。

强烈推荐赞成，证据等级3-4

问题2

KTS患者腿长不等的影像学随访是否预示着早期矫正缺损？

当存在功能相关的腿长差异时，通过下肢对比造影，在发育年龄期间进行仔细的矫形随访，以通过骨骺固定或其他早期康复干预来早期纠正缺损，而不是通过Ilizarov干预来晚期纠正错觉。

数据解释

为了回答问题2，在文献中发现了3个病例系列11、16、25和3个叙述性评论3、12、14，这些文献描述了为了早期发现KTS患者的肢体差异而进行放射学随访的必要性。

所分析的研究结论相互一致。

专家们一致认为，对于有腿长差异的KTS患者，应通过发育年龄的对比影像学研究进行仔细的随访，以便早期识别和治疗。

这种检查是无创的，早期检测肢体差异可以优化干预的时机。射线照相随访的损害源于暴露于X射线。放射学检查也可以在全国范围内对儿童进行，而不需要麻醉镇静。放射诊断的影响对病人和家庭成员来说是可以接受的。

肢体不对称的晚期诊断会导致骨缺损的晚期和次优矫正。

这些研究与目标人群相关，并对相关的共病进行了研究。没有人担心可能存在偏见。

建议

如果存在小腿的差异，在发育年龄时，通过下肢周围对比X线摄影（X线）来指示仔细的矫形FOL-LOUP，以便早期纠正缺陷。

强烈建议赞成，证据等级3-4

问题3

弹性压迫是SKT有效的保守治疗吗？

SKT的保守治疗旨在治疗症状，限制自发恶化的演变，并预防与远端静脉高张力相关的并发症。弹性压缩术是保守治疗慢性静脉功能不全和远端静脉高压的首选方法。

在儿科年龄，有必要根据畸形的程度定制elastic加压装置，并使弹性支撑逐渐适应患者的身体生长。

数据解释

为回答问题2，文献中有1个系统回顾¹⁰，评估了Klippel-Trenaunay综合征患者通过弹性按压进行康复治疗益处。

所分析的综述考虑了低水平证据的逆转性研究。研究结果一致认为保守治疗有好处。专家们一致肯定了保守治疗的好处：减少慢性LIC凝血病，改善症状，减轻水肿，防止Trauma，预防并发症。

保守治疗没有明显的风险，病人和家人都能很好地耐受。没有人担心可能存在偏见。然而，为了验证与对照病例相比治疗的有效性，比较研究将是合适的。

建议

尽管科学证据水平较低，但弹性压缩被认为是控制KTS慢性神经功能不全并发症的首选选择。

强烈建议支持，证据级别2++

问题4

早期治疗SKT中发育不良的下肢静脉曲张是否适合预防血栓形成-

远端慢性静脉高压（CVH）的妊娠事件和并发症？

早期手术或硬化栓塞治疗KTS患者下肢增生异常静脉曲张，可有效预防远端慢性静脉高压（CVI）的血栓栓塞事件和并发症。

数据解释

为了回答问题4，在文献¹³、²³中确定了2个病例系列，评估了早期治疗Klippel-Trenaunay-Nay患者的异常静脉，并通过手术、硬化栓塞或EVLt激光在预防血栓栓塞并发症和慢性远端静脉功能不全方面的疗效。分析研究的结论是一致的。

专家们一致认为，对于伴有发育不良的下肢静脉曲张的KTS患者，早期治疗有助于预防血栓栓塞并发症和慢性远端静脉功能不全。

这种治疗对患者是有创的，但在预防血栓形成事件和与慢性远端静脉高血压相关的并发症方面获得的好处大于治疗带来的损害，这些损害与外科消融技术（出血、血肿、手术伤口感染）、硬化栓塞（皮肤溃疡、肺血栓栓塞）、EVLt（皮肤烧伤、神经损伤、医源性动静脉瘘、热致静脉血栓、深静脉血栓）有关。

这种治疗对病人有中度影响，因为它需要住院和镇静。但患者及家属均可接受。这两项研究都受到小样本量的影响，这可能会影响结果的安全性和有效性。

建议

早期手术、硬化栓塞或EVLt激光治疗KTS中的下肢增生异常静脉曲张，可有效预防远端慢性静脉高压（CVH）的血栓栓塞事件和并发症。

支持的弱推荐，证据级别3

问题5

810 nm半导体激光EVLt是治疗SKT患者增生异常静脉曲张的有效和安全的治疗选择吗？

数据解释

为了回答问题5，在文献18、20中确定了2个病例系列，评价激光静脉消融治疗Klippel-Trenaunay患者的有效性、安全性和可行性。

分析的2个病例系列在肯定治疗的有效性、安全性和可行性方面是一致的。

专家们一致认为，对于伴有血管增生异常的KTS患者，腔内消融治疗可以有效地封堵上述血管增生异常，以改善症状。治疗引起的损伤有：皮肤灼伤、神经损伤、医源性动静脉瘘、热致静脉血栓形成、深静脉血栓形成。这种治疗的并发症率很低，与它带来的好处相比，风险是可以接受的。治疗对需要住院和镇静的患者有中度影响。

这两项研究都受到小样本量的负担，这可能会影响结果的安全性和有效性。

建议

810 nm半导体激光EVLV治疗KTS患者的静脉曲张发育不良，与其他治疗策略（弹性压迫、硬化治疗、手术治疗）相比，是一种有效、安全的治疗方法。

支持的弱推荐，证据级别3

问题6

KTS患者怀孕会导致症状加重，并可能导致血栓栓塞和产后出血的风险增加。妊娠KTS患者是否需要抗血栓预防？

数据解释

为了回答问题6，在文献中确定了1项回顾性病例对照研究27和1项回顾性观察研究26，评估KTS妇女产前血栓栓塞风险和产后出血风险。对于妊娠KTS患者血栓风险的增加和产后出血风险的增加，在分析的研究中没有一致意见。然而，尽管证据水平较低，但建议在怀孕患者中进行预防性抗血栓治疗。在预防与慢性远端静脉高血压相关的血栓栓塞事件和并发症方面获得的好处大于与抗血栓预防相关的损害（瘀伤和少量出血、注射部位感染）。

这两项研究都因被分析的SAM-PL的小尺寸而受到负担，这可能会影响所获得的结果。

建议

妊娠期KTS患者可进行围产期抗血栓预防。

支持弱推荐，证据等级2+/3

参考文献

1. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay 综合征属于PIK3CA相关过度生长谱 (PROS)。实验皮肤病学2016; 25: 17-19.
2. Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. 血管畸形综合征：更新。儿科学最新观点2019; 31 (6): 747-753. 布兰迪吉E, 都灵G, 梅西纳M, 莫利纳罗F, 马泽伊O, 马图奇T, 古铁雷斯JC. Klippel-Trenaunay综合征患者合并毛细血管-静脉-淋巴畸形并过度生长。血管外科杂志2018; 6 (2): 230-236.
3. 约翰公关。克-特二氏综合征。血管与介入放射学技术2019; 22 (4): 100634.
4. 纳瓦罗·奥姆·约翰逊·厘米。小儿软组织血管畸形的临床和声像图特征第2部分：血管畸形。小儿放射学2017; 47 (9): 1196-1208.
5. 拉泽克AA. Klippel-Trenaunay综合征的影像学表现。计算机辅助断层扫描学报2019; 43 (5): 786-792.
6. Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, Wu WJ, Yang C, Samran E, Liang HM. Klippel-Trenaunay综合征的放射学表现：一个病例系列并文献复习。现代医学2018; 38 (5): 925-931. Cardarelli-Leite L, Velloni FG, Salvadori PS, Lemos MD, D' Ippolito G. 腹部血管综合征：特征性影像学表现。辐射胸罩2016; 49 (4): 257-263.
7. Moneghini L, Tosi D, Graziani D, Caretti A, Colletti G, Baraldini V, Bulfamante GP. 以CD10和CD34作为PIK3CA和TEK突变血管畸形的标志物：血管异常的免疫组化特征。人类病理学2020.
8. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. 压迫疗法治疗四肢先天性低流量血管畸形的系统评价。静脉学2018; 33 (1): 5-13.
9. Schoch JJ, Nguyen H, Schoch BS, Anderson Kr, Stans AA, Driscoll D, Tollefson M. Klippel-Trenaunay综合征的骨科诊断。儿童骨科杂志2019; 13 (5): 457-462.
10. 王SK, Drucker Na, Gupta AK, Marshall FE, Dalsing MC. Klippel-Trenaunay综合征静脉畸形的诊断和处理。血管外科杂志2017; 5 (4): 587-595.
11. Malgor Rd, Gloviczki P, Fahrni J, Kalra M, Duncan AA, Oderich GS, Driscoll D. Klippel-Trenaunay综合征静脉曲张和静脉畸形的外科治疗。静脉学2016; 31 (3): 209-215.
12. Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, Furukawa H, Sasaki S. 与Klippel-Trenaunay综合征合并血管畸形相关的伤口愈合问题。伤口护理进展2019; 8 (6): 246-255.
13. Baraldini V, Coletti M, Cipolat L, Santuari D, Vercellio G. 儿童早期手术治疗Klippel-Trenaunay综合征可预防远端静脉高血压的长期血流动力学影响。小儿外科杂志2002; 37 (2): 232-235.
14. Sung Hm, Chung Hy, Lee Sj, Lee Jm, Huh S, Lee Jw, Cho BC. Klippel-Trenaunay综合征的临床经验。整形外科档案2015; 42 (5): 552.

15. 麦克莱伦岭, 乔德里·G, 格林·AK。 下肢淋巴水肿和毛细血管畸形。 2016年全球整形与重建外科公开赛; 4 (2)。
16. Patel Pa, Barnacle Am, Stuart S, Amaral JG, John Pr. 儿童静脉内激光消融治疗: 应用和结果。 儿科RA-Diology2017; 47 (10): 1353-1363.
17. Fereydooni A, Nassiri N. 侧缘静脉在Klippel-Trénaunay和其他PIK3CA相关过度生长综合征中的评估和管理。 血管外科杂志2020。
18. Bittles M, Jodeh DS, Mayer JL, Gallant M, Rottgers SA. 儿童胚胎静脉的激光消融。 国际儿科学2019; 61 (4): 358-363。
19. Bertino F, Braithwaite Ka, Hawkins Cm, Gill Ae, Briones Ma, Swerdlin R, Milla SS. 与血管异常相关的先天性四肢过度生长综合征。 放射学2019; 39 (2): 491-515。
20. Seferian A, Jaès X, Savale L, Jevnikar M, Ghigna MR, Weatherald J, Humbert M. Klippel-Trenaunay综合征是慢性血栓栓塞性肺动脉高压的罕见原因。 呼吸医学与研究2019; 76: 48-53.
21. Reis J, Alomari AI, Trenor CC, Adams DM, Fishman SJ, Spencer SA, Chaudry G. 先天性脂肪瘤过度生长、血管畸形、表皮痣、脊柱/骨骼异常和Klippel-Trénaunay综合征患者的肺血栓栓塞事件。 血管外科杂志2018; 6 (4): 511-516.
22. 锤子mm, 米勒wt. Klippel-Trenau-Nay综合征的胸部表现。 胸部影像学杂志2017; 32(3):W5-W6。
23. Labott Jr, Wyles CC, Houdek Mt, Tollefson MM, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, Sierra R. 全膝关节置换术在Klippel-Trénaunay综合征患者中是安全和成功的。 关节成形术杂志2019; 34 (4): 682-685.
24. Horbach SE, Lokhorst MM, Oduber CE, Middeldorp S, van der Post JA, van der Horst CM. Klippel-Trénaunay综合征妇女的妊娠和分娩并发症: 一项全国性横断面研究。 BJOG 2017; 124 (11): 1780-1788.
25. Marvin Ek, Schoch JJ, Nguyen H, Anderson Kr, Driscoll DJ, Rose Ch, Tollefson MM. Klippel-Trenaunay综合征孕妇的静脉血栓栓塞和出血并发症。 美国皮肤病学会学报2019; 81 (6): 1277-1282.
26. Harvey Ja, Nguyen H, Anderson Kr, Schoch JJ, Bendel EC, Driscoll DJ, Tollefson MM. 疼痛、精神科共病和与Klippel-Trenaunay综合征相关的心理社会压力源。 美国皮肤病学会学报2018; 79 (5): 899-903.
27. Nguyen HL, Bonadurer GF, Tollefson MM. 血管畸形与健康相关的生活质量: 系统评价和Meta分析。 美国医学会皮肤科学2018; 154 (6): 661-669.
28. 布拉特J, 芬格M, 普莱斯V, 克雷里SE, 潘迪亚A, 亚当斯DM. Klippel-Trenaunay综合征的癌症风险。 淋巴研究与生物学2019; 17 (6): 630-636.

丁香

定义

丁香是先天性脂肪瘤性无症状躯干过度生长的首字母缩写, 伴有淋巴、毛细血管、静脉和复合血管畸形、表皮痣、脊柱侧弯/骨骼和脊柱异常。

流行病学

它是未知的。 这种综合征被列入罕见病的微型清单。

病因学

丁香综合征属于PIK3CA基因激活的马赛克突变引起的PROS疾病。

临床方面

病灶马赛克分布和不对称过度生长伴骨骼异常。 该综合征的特点是脂肪组织过度生长(脂肪瘤), 更多发生在胸部和/或腹壁。 脂肪瘤可扩展至腹股沟、腹膜后及纵隔。 表皮痣很常见。 内脏和中枢神经系统的异常可能与此相关。 丁香综合征患者表现为多种血管异常: 低流量异常(毛细血管、静脉和淋巴)较多, 高流量异常(椎旁区或脂质肿块附近的动静脉畸形)较少。 淋巴畸形可为微囊性、大囊性或合并性, 常发生在躯干或腹部脂肪瘤肿块附近。2-4

其他相关异常: 2-4

- 肌肉骨骼(四肢不对称性畸形: 巨指、多指、鞋隙、并指、漏斗胸和进行性脊柱侧弯);
- 内脏异常(肾发育不全/发育不全、肾囊肿、肾输尿管积水、肾母细胞瘤、脾脏病变5例);
- 神经异常(脊柱或椎旁动静脉畸形; 脊柱裂、胼胝体发育不全或骨裂、半巨脑畸形、交趾畸形、神经元迁移缺陷)。

诊断

PIK3CA基因突变是临床诊断的基础

仪器诊断使用以下成像测试: 4

- 脑和髓质磁共振成像在脑和脊柱畸形分类中的应用;
- 髓质MRI和血管造影在静脉畸形研究中的应用;
- 磁共振成像、计算机断层扫描、多普勒超声对血管病变的分类和定性;
- 腹部超声诊断内脏异常。

其他需要的临床评估包括：

- 遗传分子框架的临床遗传学评价；
- 血管外科医生对血管畸形特征的评价；
- 骨科对肌肉-骨骼异常分类的评价；
- 鉴别皮肤异常的皮肤病学评价；
- 精神运动迟缓和/或大脑异常情况下的神经/神经精神病学评估。

治疗

丁香综合征的临床复杂性需要多学科随访，涉及不同的特殊医生：血管外科医生、儿科医生、骨科医生、整形外科医生、神经科/儿童神经精神科医生、皮肤科医生、肾病科医生、神经放射科医生、神经外科医生和其他根据临床需要的专家。

治疗方法有保守性、康复性和临时性。该手术入路旨在切除脂肪瘤和淋巴畸形（可能的大囊性硬化），矫正手足畸形，下肢不对称，并栓塞脊柱AVMS。

进行性脊柱侧弯可能需要手术治疗。5为患者和家人提供心理支持-

口述。

目前正在试验使用PIK3-AKT-mTOR途径抑制剂（西罗莫司）的标签外药物治疗。6

血液学评估可用于血栓栓塞风险的定义。7

问题1

在丁香综合征患者中，胚胎肿瘤如肾母细胞瘤的患病率是否增加？

数据解释

为了回答问题1，对研究的第5条进行了分析。在儿童居屋进行的回顾性研究-

Boston Pital对122例丁香综合征患者的肾母细胞瘤(WT)发生率为3.3%，高于一般人群（1/10,000； $P<0.001$ ）。作者建议定期（季度）腹部超声从出生到生命的7岁（更大的好处在3岁以下）。这项检查允许早期识别和治疗肾母细胞瘤而不诱发不良事件。这是可以接受的

对病人进行仪器检查，因为它是无创的，尽管由于在生命的第一年中频繁的间隔执行，家庭遵从性是必需的。

建议

对于患有丁香综合征的患者，定期的腹部超声筛查可用于从出生到7岁的早期识别肾母细胞瘤。

强烈建议赞成，证据级别3

参考文献

1. 马丁内斯-洛佩斯A、布拉斯科-莫伦特G、佩雷斯-洛佩斯I、埃雷拉-加西亚JD、卢克-巴伦苏埃拉M、桑切斯-卡诺D，等人 丁香综合征：一个与PIK3CA相关的过度生长谱(PROS)的综述。 Clin Genet 2017； 91： 14-21。
2. 萨普JC，特纳JT，范·德·坎普JM，范·迪克FS，劳里RB，比-塞克LG。新发现的先天性脂肪瘤过度生长、血管畸形和表皮痣综合征（丁香综合征）7例。 Am J Med Genet 2007； 143： 2944-2958。
3. 阿洛马里艾。与复杂的躯干过度生长、血管和肢端异常相关的独特综合征的特征：18例丁香综合征的描述性研究。 Clin Dymorphol 2009； 18： 1-7。 米尔扎·G，康威·R，格雷厄姆·JM，多宾斯·WB PIK3CA相关的脑组织过度生长。 IN:GenereViews®。华盛顿州华盛顿：华盛顿大学； 2013年。
4. 彼得曼厘米等。丁香综合征患儿肾母细胞瘤的超声筛查。 小儿血液2017。
5. 特里亚娜P等。西罗莫司治疗血管异常。 EUR J儿外科2017； 27（1）： 86-90。
6. Keppler-Noreil Km, Lozier J, Oden N, Taneja A, Burton-Akright J, Sapp JC等。PIK3CA相关过度生长谱和变形杆菌综合征中血栓形成危险因素。 Am J Med Genet 2019； 181： 571-581。

克拉波

定义

它是下唇毛细血管畸形、面颈部淋巴畸形、不对称和部分/全身过度生长的首字母缩写。1

这是一个条件，最近的识别。

流行病学未知。

病因学

它属于PIK3CA基因激活镶嵌突变引起的一组称为PROS的条件。2

临床方面

其特征是仅限于下唇的毛细血管畸形伴进行性肥厚

所有患者都有相同的唇部（巨唇）和面部或舌部的淋巴管畸形。更少影响下肢。静脉畸形是相当常见的，即使它们不是综合征的主要特征。可以观察到与血管畸形无关的身体节段的不对称和部分或全部HV畸形。与智力障碍无关。1, 2诊断

PIK3CA基因突变是临床诊断的基础

用于血管畸形识别和定性的仪器诊断包括磁共振成像、颌面部计算机断层扫描和彩色多普勒超声。

建议对遗传分子框架进行临床遗传学评价。

治疗

治疗选择是唇成形术和外科手术和/或淋巴-静脉成分的sclerotherapy治疗。目前正在试验使用PIK3-AKT-mTOR途径抑制剂（西罗莫司）的标签外药物治疗。3

后续行动由一个多学科小组进行。

参考文献

1. Lopez-Gutierrez JC, Lapunzina P. 下唇毛细血管畸形、面颈部淋巴管畸形、不对称和部分/全身过度生长 (CLAPO)：一种新的综合征/关联6例报告。AM J Med Genet 2008; 146: 2583-2588.
2. Rodriguez-Laguna L, Ibañez K, Gordo G, Garcia-Minaur S, Santos-Simarro F, Agra N, Gonzalez-Pecellín H. Clapo综合征：体细胞激活PIK3CA突变的鉴定和自然史和表型的描述。医学遗传学 2018; 20 (8) : 882-889.
3. 冈萨雷斯-赫尔莫萨先生等人。CLAPO综合征：口服雷帕霉素治疗的有效反应。皮肤科治疗 2019; 32: 12991.

法瓦

定义

它是一种复杂的血管畸形（累及肌内和筋膜外区域），近几年来一直被发现，1最近被列入与PIK3CA基因 (PROS) 体细胞突变相关的血管异常组

流行病学

这是一种罕见的情况，主要发生在青少年，女性更常见。

病因病机

PIK3CA基因的体细胞突变被认为是与Fava. 2相关的突变

临床框架

Fava最常影响下肢，特别是腓肠肌，但它也可以影响脚、大腿和躯干。3最近报告了一个病例系列，症状仅限于上肢。4它可引起复杂的症状，包括持续性疼痛、不适、功能障碍和挛缩，与静脉/淋巴管畸形有关，伴有肌内脂肪和纤维组织肥厚，有时伴有淋巴管浆细胞浸润灶。受影响时，皮肤主要表现为静脉和/或淋巴畸形。5

诊断

虽然超声作为第一次入路检查是有用的，但在识别复杂的血管异常方面有局限性，而MRI是最准确的诊断工具。3, 6在硬化治疗的介入程序中进行病变内静脉造影。5在某些情况下，与Bannayan-Riley-Ruvalca-Ba综合征或Cowden综合征中PTEN突变相关的良性肌肉肿瘤进行鉴别诊断：在这种情况下，组织学检查或针穿刺活检可能是有迹象的。5

治疗

传统的治疗方法包括保守治疗、硬化治疗或手术治疗。硬化治疗通常是第一种治疗方法，但它经常失败。激进的做法可以决定性的方式，但它往往具有过分的破坏性。6

经皮冷冻消融是治疗疼痛的一种新的、独特的、微创的治疗方法。7

最后，西罗莫司的全身治疗最近已成功地用于孤立病例。8

参考文献

1. 阿洛马里·艾，斯潘塞·萨，阿诺德·罗威，等人。纤维-脂肪血管异常：一种新发现的四肢疾病的临床-放射-病理特征。儿童矫形外科杂志 2014; 34: 109-117.
2. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP等人。淋巴和其他血管畸形/过度生长障碍是由PIK3CA的体细胞突变引起的。儿科杂志 2015; 166 (4) : 1048-54.
3. 贝尔蒂诺·F、布雷斯韦特·卡、霍金斯·CM等人。先天性肢体过度-

与血管异常相关的生长综合征。 无线电图形2019; 39: 491-515。

4. Kevin Cheung, Amir H. Taghinia, Ravi F. Sood, et al. 上肢纤维脂肪血管异常：一个独特的实体，有明显的临床、放射学和组织病理学表现。 2020年J手外科手术; 45 (1) : 68。

5. Amarnah M, Shaikh R. 纤维-脂肪血管异常 (FAVA) 的临床和影像学特征。 儿科放射学2020; 50: 380-387。

6. Stillo F, Ruggiero F, de Fiore A, Compagna R, Amato B. 纤维脂肪血管畸形的混合治疗1例。 开放媒体2020; 15:890-897。

7. Shaikh R, Alomari Aim, Kerr Cl, Miller P, Spencer SA. 冷冻消融治疗纤维-脂肪血管异常 (FAVA)：一种微创治疗选择。 儿科放射学2016; 46: 1179-1186。

8. Erickson J, McAuliffe W, BlennerHassett L, Halbert A. 西罗莫司治疗纤维脂肪血管异常：2例成功。 儿科皮肤病学2017; 34 (6) :E317-E320。

弥漫性毛细血管畸形伴过度生长

定义

弥漫性毛细血管畸形伴过度生长1综合征是最近发现的一种情况。

流行病学未知。

病因学

它属于PIK3CA基因激活马赛克突变引起的一组称为PROs的条件。

临床方面

DCMO的特点是弥漫和广泛的网状毛细血管畸形，伴随着肢体或整个半切肌的过度生长。 毛细血管畸形最常见于躯干和四肢。 手和脚的异常（并指、巨指、鞋隙）可能会出现。1, 2

诊断

PIK3CA基因突变的鉴定可证实临床诊断

仪器诊断使用多普勒超声来识别和表征血管畸形。

需要对下肢进行放射学评估，并可能进行MRI以研究过度生长的局限性。2遗传分子的临床遗传学评估提出了框架。

治疗

保守治疗是首选治疗方法。 脉冲染料激光可用于毛细血管畸形-

是的。 需要对腿长差异进行骨科监测

这些治疗包括多学科随访，涉及各种专家：儿科医生，血管外科医生，骨科医生。

参考文献

1. 戈斯JA、Konczyk DJ、Smits P、Sudduth CL、Bischoff J、Liang MG、Greene AK。 弥漫性毛细血管畸形伴过度生长含有如此多的PIK3CA变异。 临床遗传学2020; 97 (5) : 736-740。

2. 刘KX, Prajapati VH, 梁MG, Mulliken JB, Lee Ms. 弥漫性毛细血管畸形伴过度生长患者长期预后后的横断面调查。 美国动物科学院学报2018; 78 (5) : 1023-1025。

头颅-毛细血管畸形 (M-CAP)

定义

M-CAP是巨脑-毛细血管畸形综合征1的缩写

流行病学未知。

病因学

它属于被称为PROs的条件组，由激活PIK3CA基因的马赛克突变引起。

临床方面

M-C AP由三个主要特征定义：1

- 先天性巨脑或半巨脑合并神经症状（低张、上肢麻痹、中/重度智力残疾）；

- 皮肤毛细血管畸形，多见于面部，或广泛；
- 节段性或全身性的过度生长。

大脑畸形可能与大脑皮层畸形（多微回）、脑室肥大、小脑扁桃体异位和胼胝体增厚有关。

手指畸形（多指、并指）和结缔组织发育不良（皮肤高弹性、关节过度松弛、皮肤和皮下组织质地柔软）也可能存在。

过度生长可累及下肢骨组织，导致差异。

少数患者有心脏畸形。1

诊断

临床进行诊断，并通过PIK3CA基因突变鉴定予以证实。

1

仪器诊断采用脑和髓质磁共振成像以及脑和颅面综合体层摄影术对脑异常进行分类。

彩色多普勒超声有助于血管畸形的鉴别和定性。

建议对遗传分子框架进行临床遗传学评价。

躯体不对称的骨科随访是间接的。通过心电图和超声心动图彩色多普勒对心脏进行筛查，以寻找合并的心脏畸形，并定期进行腹部超声筛查，以确定肿瘤风险。1治疗

保守治疗。

随访是多学科的，涉及不同的专家：血管外科医生、儿科医生、儿童神经科医生/神经精神病学家、神经放射学家或——外科医生。

建议从出生到2年每6个月进行一次神经放射学随访，2年到6年每年进行一次

鉴于缺乏证据，建议超声筛查早期识别肾母细胞瘤的发病，类似于丁香综合征

参考文献

1. 米尔扎·G, 康威·R, 格雷厄姆·JM, 多宾斯·WB PIK3CA相关的脑组织过度生长。IN:GenereViews®。华盛顿州华盛顿：华盛顿大学；2013年。
2. 彼得曼厘米等。弥漫性毛细血管畸形伴过度生长和巨头畸形的Wilms肿瘤筛查：一项回顾性研究。J AM Acad皮肤病素2017。

帕克斯-韦伯二氏综合征

定义

Parkes-Weber综合征(PKWS)常被误诊并与Klippel-Trenaunay综合征混淆：根据许多作者的观点，这种情况也被称为Klippel-Trenaunay-Weber综合征。

这两种综合征都存在复杂的帽-静脉-淋巴血管畸形，与肢体骨骼和软组织肥大有关：87.5%的病例累及下肢至骨盆，但也可累及上肢。

流行病学

它是未知的；没有性别流行率的报告。

病因学

与Rasa1基因的一个镶嵌突变有关。1,2

诊断

以下诊断研究3是诊断PKWS的基础：彩色多普勒超声、4 MRI血管造影和CT血管造影检测脑内动静脉分流

为完成诊断，对受畸形影响的组织活检进行分子遗传学检测，寻找RASA1基因的镶嵌突变。

选择性动脉造影不再是为了不确定的目的而进行的，而是与栓塞程序同时进行，因为MRI和CT血管造影方法提供了足够的信息，并具有不像血管造影那样具有侵入性的优势。

治疗

治疗方法以动静脉畸形的存在为条件，包括治疗方法（弹性压迫、激光治疗出血性皮肤病）、放射治疗（选择性插管栓塞动静脉分流）、外科手术（静脉切除、病理性炎脱除——极端情况下可进行性截肢）、矫形治疗（骨髓-碘化）。

提高PKWS患者的生活质量和预防并发症是PKWS临床治疗的重点。

手术指征包括复发性溃疡、复发性出血、慢性疼痛、动脉瘤、远端动脉缺血、继发性心力衰竭。通过栓塞术阻断或手术切除静脉畸形，可能与手术切除病灶/截肢相关，可以改善临床，从而提高生活质量，降低疾病进展的风险。

问题1

KTS和Parkes-Weber综合征鉴别诊断的基本诊断研究是什么？

动静脉畸形的存在是PKWS和KTS的鉴别标准。动静脉分流的存在可以决定严重的长期并发症，如心力衰竭的发作

远端静脉高压、静脉淋巴功能不全、静脉溃疡、周围缺氧伴远端皮肤坏死、出血、慢性疼痛，占31.3%。脊柱的前张力异常，导致脊髓病。彩色多普勒、MRI/CT血管造影是诊断脑内动静脉分流的必要手段。

为了完成诊断，在一个受畸形影响的活检标本上进行分子遗传学检测，以寻找RASA1基因的镶嵌突变。

数据解释

为回答问题1, 本文确定了1个系统综述, 3个叙述性综述4, 6和2个病例系列2, 5, 描述了Parkes-Weber综合征的患者, 并定义了血管畸形中动静脉分流的存在是与Klippel-Trenaunay综合征鉴别诊断的病理特征。

所分析的研究结论相互一致。

专家们一致认为, 脑内动静脉分流的存在对预后有负面影响, 并改变了患者的治疗路径。

不正确的PWS诊断分类所产生的损害将大于正确分类所需的诊断调查所产生的费用。

对病人和家庭成员来说, 仪器放射诊断的影响是可以接受的。

在血管畸形的治疗中, 必要的仪器诊断应建立在专门的参考结构中。

这些研究与目标人群相关, 并对相关的共病进行了研究。

没有人担心可能存在偏见。

建议

为了诊断PWS患者, 推荐使用ANGI-OMRI和/或ANGIOCT。

问题2

介入治疗栓塞和拆除手术是否能提高PWS患者的生活质量?

PKWS的临床管理应以提高生活质量和控制并发症为首要目标。

手术指征包括复发性溃疡、复发性出血、慢性疼痛、动脉瘤、远端动脉缺血、继发性心力衰竭。通过栓塞术阻断或手术切除静脉畸形, 可能与手术切除病灶/截肢相关, 可以改善临床, 从而提高生活质量, 降低疾病进展的风险。

数据解释

为了回应KQ2, 文献中有1个系统的回顾3描述了Parkes-Weber综合征患者的诊断和治疗途径。回顾性研究证实了对Parkes-Weber综合征患者进行栓塞和/或手术毁损动静脉病灶的有创治疗的益处, 与目标人群相关, 并对相关的共病进行了争论。治疗的预期益处表现为临床症状改善、患者生活质量提高和与疾病进展相关的并发症减少。有创治疗的潜在损害表现为: 动静脉病灶不完全闭塞伴症状复发、肺栓塞、皮肤溃疡、手术伤口裂开。有创治疗需要住院和镇静, 外科伤口敷料对病人有重大影响, 但经过彻底的咨询后, 病人和家属都接受了。侵入性治疗应在专门的参考结构中进行, 以治疗血管畸形。

该综述强调的可能的偏见如下: 缺乏随机研究和对接受检查的患者的短期随访, 这可能会扭曲所显示的结果。

建议

为提高有致残症状的PKWS患者的生活质量, 可对动脉畸形进行有创性栓塞和修补治疗。

支持弱推荐, 证据级别2++

参考文献

1. Revencu N等人。毛细血管畸形-动静脉畸形患者的RASA1镶嵌突变。J Med Genet 2019; 1: 1-5

2. 伍德查克-多纳休WL, 约翰逊P, 麦克唐纳J, 布莱F, 贝伦斯坦A, 索舍尔M, 里希特GT 扩大RASA1毛细血管畸形-动静脉畸形的临床和分子发现。 欧洲人类遗传学杂志2018; 26 (10) : 1521-1536.

3. Banzic I, Brankovic M, Maksimović, DavidovićL, MarkovićM, RančićZ. Parkes Weber 综合征-诊断和管理诊断: 系统评价。 静脉学2017; 32 (6) : 371-383.

4. 纳瓦罗·奥姆·约翰逊·厘米。 足部软组织血管畸形的临床和声像图特征第2部分: 血管畸形。 足病放射学2017; 47 (9) : 1196-1208.

5. 沃尔兹KR, 坎纳CD, 埃文斯J, 埃文斯KD. Klippel-Trénaunay syndrome: 需要仔细的临床分类。 医学超声杂志2019; 35 (9) : 2057-2065.

6. Bertino F, Braithwaite Ka, Hawkins CM, Gill AE, Briones Ma, Swerdlin R, 等人。 与血管异常相关的先天性四肢过度生长综合征。 放射学2019; 39 (2) : 491-515.

变形杆菌综合征

定义

PS是一种极其罕见的疾病, 主要表现为不同身体组织的节段性(镶嵌性)过度生长。 过度生长是不对称的和渐进的。1,2

流行病学

极其罕见(<1/1,000,000)。

病因学

PS是一种散发性遗传疾病, 由Akt基因(C.49G>A; P.Glu17Lys)中的病原体变异(反复突变)马赛克引起

临床方面

节段性和/或不规则弥漫性过度生长, 可累及骨组织、皮肤、脂肪组织和神经系统。 内脏器官也会受到过度生长的影响。 脾脏、肾脏、睾丸、扁桃体和腺样体是最常见的受累部位。 先天起病的半巨脑, 可能会导致神经学受累和认知障碍。 在儿童早期(6-18个月), 骨骼和软组织的过度生长尤其发生在四肢水平, 并逐渐恶化到导致毁容和致残畸形的地步。

可能存在皮肤病学异常, 如脑状痣, 主要局限于脚底、手、脸。 它很少是先天性的, 在儿童时期随着青春期的进展而变得明显。

脂肪组织异常包括局部脂肪组织过度生长, 与局部脂肪萎缩有关或无关。

血管畸形更常见的是毛细血管、静脉和淋巴畸形。 动静脉畸形很少见。

大疱性肺病是相当罕见的, 尽管它已被发现在一些PS患者在儿童晚期或青春期。

轻微的面部异常包括双头畸形、面部拉长、眼睑下翻、鼻根凹陷、鼻孔前倾。

PS患者还表现出在年轻时容易发生肿瘤(其中许多是良性的): 脑膜瘤、卵巢囊腺瘤、腮腺腺瘤、睾丸肿瘤。1-3

诊断

变形杆菌综合征的临床诊断是基于以下一般性和特异性标准的存在。2,4

一般标准是:

- 病灶镶嵌分布;
- 散发病例;
- 渐进式课程。

具体标准如下。

- A类(脑状结缔组织[脑状痣]);
- B类:
- 线状表皮痣;
- 不对称进行性超长生长;
- 第二个十年内发病的肿瘤如下: 双侧卵巢囊腺瘤、腮腺腺瘤;
- C类别:
- 脂肪组织生长障碍(脂肪瘤, 区域性脂肪萎缩);
- 血管畸形: 毛细血管、静脉、淋巴; 大疱性肺变性;
- 面部异常(双头畸形, 眼睑下垂, 鼻根凹陷, 鼻孔前倾)。

对于变形杆菌综合征的临床诊断, 所有的遗传标准都需要与以下相关联:

- A类标准或;
- 属于B类的两项标准, 或;
- 属于C类的三项标准。

如果临床标准不确定, AKT1基因马赛克致病变异的鉴定允许执行变形杆菌综合征的诊断。

旨在诊断的检查有: 受影响身体区域的MRI; 胸腹部MRI即使在无症状的情况下; 骨骼的放射学评价; 脊柱侧凸的计算机断层摄影术; 肿瘤学评估

建议对遗传分子框架进行临床遗传学评价。

在诊断时，还指示执行：

- 腹部超声筛查；
- 对有大疱性肺病体征或症状的受试者的肺部评估；
- 精神运动发育迟缓受试者的神经精神病学评价

治疗

这种疗法是保守的和康复的。 药物遗传疗法(AKT1抑制剂)正在研究中。 5,6变形杆菌综合征的临床复杂性需要多学科随访，涉及几个专家：血管外科医生、皮肤科医生、骨科医生、血液科医生、儿童神经科医生/神经精神病学专家、肿瘤学家、放射学家。 根据临床需要，可能会联系其他专家。

根据临床资料，建议进行：

- 每6-12个月进行一次癌症风险的临床监测
- 骨科监护；7
- 肝脾局灶性病变的定期腹部超声监测
- 周期性彩色多普勒超声监测血小板减少和脾肿大患者内脏血管以检查门静脉高压或门静脉血栓形成的可能发展

• 确定或排除血栓栓塞风险的血液学评估；5, 10
• 考虑到病情的严重程度，对患者和家人的PSY-Chology支持被指出。

参考文献

1. 变形杆菌综合征的挑战：诊断和管理。 欧洲人类遗传学杂志，2006；14 (11)：1151-1157。
2. 科恩MM变形杆菌综合征综述：分子、临床和病理特征。 临床遗传学2014；85 (2)：111-119。
3. 比塞克LG，萨普GC。 变形杆菌综合征。 IN:GenereViews®。 华盛顿州华盛顿：华盛顿大学；2019年。
4. Sapp JC, Buser A, Burton-Akright J, Keppler-Noreuil KM, Bieseck-Er LG。 变形杆菌综合征诊断标准的并元基因型-表型方法。 美国医学遗传学杂志C部分2019；181：565-570。
5. Keppler-Noreuil Km, Sapp JC, Lindhurst MJ, Darling TN, Burton-Akright J, Bagheri M, Nathan N. Miransertib对变形杆菌综合征患者的药效学研究。 《美国人类遗传学杂志》2019；104 (3)：484-491。
6. 莱奥尼·C，等人。 Miransertib治疗青少年变形杆菌综合征和卵巢癌的第一个证据。 《美国医学遗传学杂志》2019年A部分。

7. 克伦肖mm；戈里奇CG，艾维·勒；Sapp JC等人。 变形杆菌综合征腿长差异的骨科处理：一个病例系列。 小儿骨科杂志2018。

8. 瓦伦T等。 变形杆菌综合征患者的肝脾和门静脉表现特征。 美国医学遗传学杂志A部分2018。

9. Keppler-Noreuil Km, Lozier JN, Sapp JC, Biesecker LG。 变形杆菌综合征患者血栓形成的特征。 美国医学遗传学学报A部分2017；173 (9)：2359-2365。

10. 凯普勒-诺勒伊尔KM，洛齐尔J，奥登N，塔内贾A，伯顿-阿克赖特J，萨普JC，比塞克LG。 PIK3CA相关过度生长谱和变形杆菌综合征中血栓形成的危险因素。 我是J Med Gene。 2019；181：571-581。

区别标准：B组综合征Sturge-Weber综合征(SSW)的临床、流行病学和治疗标准

定义

Sturge-Weber综合征(SWS)的特征是面部帽状畸形，伴有柔脑膜血管异常和青光眼。 并不是所有三种表现都需要来定义疾病。 事实上，SWS有三种类型：I型（以特征性三联征为特征）、II型（皮肤和眼部表现）和III型或不完全型（仅以大脑受累为特征）。

流行病学

根据美国国家罕见病管理局的数据，斯特奇·韦伯综合征的发病率为1/20000-50000活产。 这是一种散发性疾病，在该地区的发病率没有差异。1

病因病机

它是由GNAQ(P.R183Q)和GNA112，3个基因的体细胞突变（功能增益）引起的。 面部真皮是由起源于前脑的细胞组成的。 前脑中这两个基因中的一个非常早期的突变会导致额眼睑区皮肤的血管异常，并可能导致眼部和软脑膜的血管畸形。

在雪莉等人的论文中。 GNAQ基因在88%的SWS患者的组织中发现了错义变异，而在健康或其他患者的组织中没有发现错义变异2。 在Polibothu等人的研究中。 1例SW患者受GNA11基因马赛克突变的影响。 本病主要表现为广泛的毛细血管交联畸形，包括前额、青光眼、右侧面部和右侧腿部萎缩

临床方面

出现皮肤毛细血管畸形前倾向于上象限的头部可能代表一个症状的Sturge-Weber综合征(SWS)，其中软脑膜和眼部受累被观察到。额眼睑区域的累及，具有偏侧的单侧或双侧分布，并可能延伸到额-顶-颞头皮和/或面部下部是预测SWS。4, 5

癫痫发作很常见，而且常常很严重。它们出现在75%的单侧病例和90%的双侧病例中。从认知的角度来看，癫痫早发、发作频率高和双侧受累是负面的预后征象。6

除了癫痫，这种综合征还会导致其他神经问题，如偏头痛、偏瘫、发育迟缓/智力残疾和脑缺血样发作。后者的特点是突然出现运动障碍（例如：偏瘫）和视觉障碍，难以与急性癫痫发作区分，持续数小时或数天。这些症状可能与脑血管畸形引起的皮质缺血有关。血栓发作可能是这些现象的基础，为此，有人建议用乙酰水杨酸3-5毫克/千克/天的剂量进行预防性治疗，以防止这些患者的病情恶化。7然而，缺乏支持这种治疗的随机临床试验。小剂量阿司匹林治疗的副作用通常是轻微的，主要归因于创伤后瘀伤、鼻出血和牙龈出血。

头痛在30-45%的病例中存在，它对生活有重要影响。伴随偏瘫发作的先兆延长的偏头痛是常见病。这些症状导致认知、行为和学习问题，在消极意义上影响情绪，因为抑郁和/或焦虑神经症的发作。虽然癫痫是典型的头几年的生命，头痛的类型发生在学龄期，伴随着行为问题。抑郁症和精神疾病的一般特征-青春期和成年期。

SWS患者常伴有适应障碍和认知障碍。虽然后者与癫痫发作的频率和强度有关，但适应障碍与帕金森病的存在和严重程度以及最重要的麻痹现象有关。

60%的SWS患者存在精神发育迟滞，其中33%为重度精神发育迟滞。多动症影响40%的人。10兴奋剂在多动症治疗中的应用

会显示出主观上的好处而没有明显的副作用。

行为问题是典型的青少年和成年人，当然至少在面部毛细血管畸形和前面提到的神经和认知问题中找到部分前提。毛细血管畸形也常与软组织肥厚、面部不对称、牙弓和牙龈黏膜受累及可能的牙齿并发症有关。11这些患者的生活质量至少部分受到面部血管污点的影响，因为面部血管污点使他们在社会上得到认可。12出于这个原因，激光治疗这些患者的毛细血管畸形也很重要。根据一些研究，与普通人群相比，儿科患者重复麻醉激光治疗不会增加神经发育障碍的风险。13在其他论文中，结论是不同的，有人怀疑4岁以下重复麻醉(≥ 3)的患者神经发育下降。

在SW综合征中，当眼睛受到影响时，可以观察到巩膜和脉络膜血管异常和虹膜异色。青光眼是最常见的并发症，由于眼压增加而可能损害视神经。14 60%的人在儿童期出现青光眼，其余的人在儿童期或成年期出现青光眼。

前房血管畸形和巩膜外静脉压力增高可引起青光眼。

诊断

眼部检查适用于所有患有额鼻部毛细血管畸形的高危新生儿。这必须尽快做，以诊断任何青光眼测量眼压（眼压计）。考虑到青光眼甚至超过儿童期的风险，根据患者的合作情况，定期检查是否给患者镇静。由于这些患者患青光眼的风险终身存在，因此成年人也应该每年进行一次眼科检查。

脑电图(EEG)是SWS患者非常有用的检查。特别是，脑电图改变的存在可以预测癫痫的发作和

识别临界间尖峰对认知缺陷的发展有积极的预测价值。脑磁共振成像是确认神经受累的基本检查。特别是2岁以下的患者，应该按照特定的顺序进行，并由有经验的放射科医生解释。事实上，在生命的第一年，假阳性继发于不完全的脑髓鞘是可能的。在这一时期，MRI调查只在神经症状的情况下提示。无镇静和造影剂的研究可以避免钆在组织中沉积的风险，并提供皮质静脉异常、脑膜、脉络膜丛或延髓和室管膜静脉充血、脑膜软化、萎缩和钙化的信息。15在任何情况下，在无症状患者中，根据美国多学科共识的建议，造影剂的完整研究可以在第一岁完成后进行。16

对于有神经症状的患者，可在镇静状态下用Contrast培养基进行MRI检查。如果检测呈阴性，2岁以下的儿童最好在1-2年后重复同样的检测。

在最近的一些研究中，通过对ADC（对比度的表现扩散）的定量分析，确定了钆成像获得等效或优于MRI的可能性。6

在病情稳定的患者中，没有必要常规重复MRI检查，但只有在症状恶化的情况下才需要重复MRI检查。

许多作者强调了早期脑电图和神经放射学评估的重要性，即使是在由于颅内受累而无症状的患者中，以识别有发展神经逻辑问题风险的患者。然而，在缺乏特定药物治疗或外科手术的情况下，这些研究的敏感性、特异性和预测价值仍有争议。

为完成诊断，对毛细血管畸形患者进行遗传咨询和活检组织学检查，可用于寻找GNAQ(P. R183Q)和GNA11基因的体细胞突变。

治疗

从认知的角度来看，癫痫发作的控制是患者预后的基础。在SW综合征患者中，提前警告家人表安定剂癫痫发作的风险是很重要的

任何紧急情况下使用苯二氮卓类药物。家庭也应该接受教育，了解年幼儿童可能癫痫发作的迹象，在这些迹象中，他们可能被误认为是小的行为异常。家长应注意儿童态度和行为的任何变化，并向专家报告。在精神状态改变的情况下，脑电图也被建议排除非惊厥癫痫状态的可能性。

对于SW患者的头部疼痛，目前还没有指导方针。建议睡眠、布洛芬、病人补水和使用止吐药。

抗癫痫药物如丙戊酸、左乙拉西坦、替格雷托和托吡酯等已被提出预防癫痫发作，但有人担心后者可能会导致青光眼恶化。然而，SWS患者青光眼发展的病理生理学是不同的，在评估它的研究中，托吡酯与发展青光眼的风险增加无关。这一点应该牢记在心——特别是对于单药治疗无效的癫痫发作和作为抗偏头痛预防药物使用托吡酯作为附加药物。在癫痫发作前使用抗癫痫治疗已在个别报告中进行评估，但大多数临床医生认为这是非常有争议和禁忌的。

为预防危机/头痛/中风样事件，强烈建议的其他卫生设备包括均衡饮食、有规律的睡眠/醒来节律、在并发感染事件期间充分饮食，以及头部创伤的预先预防，以避免患者进行有风险的体育或娱乐活动。

对于已知有颅内受累风险的受试者，神经学家/神经精神病专家将评估是否从3-4岁开始进行神经精神病学测试，以早期诊断有风险的患者，并实施辅助的教育和行为干预。

对于药物治疗难治的癫痫发作，特别是单侧软脑膜-毛细血管畸形患者，可行神经外科治疗，可显著降低癫痫发作的频率和强度。手术往往导致他们的永久解决。手术治疗的类型必须在专门的癫痫手术中心进行评估。

脉冲染料激光光凝术是治疗面部毛细血管畸形的首选方法，可以改善患者的心理状况，改善患者的美观。如果进行治疗，治疗的有效性更大

在幼儿时期。 其他治疗选择也是可能的，例如与局部雷帕霉素结合或使用顺序激光技术，提供快速顺序递送双染料-Nd: YAG脉冲：两个不同波长的脉冲（特别是595-1064纳米）以秒的距离发射，允许氧合血红蛋白初步转化为高铁血红蛋白，随后Nd: YAG辐射穿透到7-8毫米的深度。 17、18鉴于文献中关于染料激光治疗麻醉重复使用的争议和不同激光的缺陷，建议与患者家属充分知情同意，将所有治疗可能性和现有知识告知父母。

目前，SW相关性青光眼的首选治疗方法是局部使用β受体阻滞剂，减少房水的产生，前列腺素，增加房水的流出，以及α激动剂，对这两种因素都起作用。 结论：1. 手术矫正面部软组织和骨骼组织肥大，可改善面部的对称性和协调性，具有明显的心理和社会效益。

问题1

如果面部出现毛细血管畸形—额部皮肤的分布类似于Sturge Weber综合征，在没有神经学症状的情况下，是否建议用脑电图进行神经学检查，以早期诊断神经学问题？

数据解释

问题1的答案基于Bar等人的研究结果，2018. 21 11例患者被排除在胺类药物之外。 其中8例脑电图有不对称性，5例无不对称性。 在这8名患者中，6名随后出现癫痫发作。 然后在EEGs中评估尖峰或“尖波”的优劣。 6例患者均有上述症状。 其中五个发生了癫痫发作。 在没有脑电图异常的患者中，有一人发生癫痫发作。 研究表明有良好的积极和消极预测作用

价值。 然而，这是一个病例系列，只有11例患者，因此，不幸的是，科学有效性是有限的。

建议

在面部毛细血管畸形—额部皮肤内卷状分布为Sturge Weber综合征的情况下，即使没有神经症状，也应进行脑电图检查，以早期诊断与Sturge Weber综合征潜在相关的神经问题。

本项诊断性调查不适用于伴有额眼睑延伸的先天性中线毛细血管斑点，其表现为自发消退，定义为“新生儿鲜红斑痣”。

强烈建议赞成，证据级别3

问题2

对于面部毛细血管畸形的患者，建议在儿童年龄早期采用脉冲激光染料光凝治疗，以改善患者的PS-Chology状况。

在伴有面部毛细血管畸形的Sturge Weber综合征患者中，局部应用抗血管生成药物（雷帕霉素）是否可以与脉冲染料激光治疗相比较？

在患有面部毛细血管畸形的患者中，在儿童年龄早期进行脉冲激光染料光凝治疗被认为可以改善患者与美学相关的心理状况（见毛细血管畸形一章的治疗建议）。

数据解释

为了回答问题2，分析了一项II期随机双盲安慰剂/对照研究：Marques L 2015. 21

这项研究基于23例SW患者，对他们进行了4种干预措施的评估：安慰剂、PDL、Rapamycin和PDL+雷帕霉素。 在手术后的不同时间评价其临床和组织学反应。

人口非常有限（23名患者）； 该方法的质量似乎很好，但由于样本量有限，它不能提供关于有效性和安全性的可靠指示。 这项研究与结论是一致的，尽管统计意义限制了推荐的强度。 这项研究包括一个target人口，并进行了直接比较。 本-

EFITS是可能的，因为与其他干预措施相比，雷帕霉素的联合给出了最好的评分和最大限度的毛细血管组织学减少。大坝年龄可能是由于雷帕霉素通过受影响的皮肤吸收造成的。可行性是一个问题，因为局部雷帕霉素治疗是标签外和昂贵的，没有国家卫生系统的保证。由于这个原因，它将完全由病人承担。虽然该研究很好地支持雷帕霉素的使用，但患者数量少使统计学意义无效，而且难以可行性（标签外使用）限制了其可能的应用。

建议

根据一些作者的说法，染料激光治疗与局部使用的抗血管生成药物（雷帕霉素）的联系可以在SWS患者中得到证实，但在意大利领土上的应用很难实现，因为这种治疗是非标签的。

临床试验中研究和有限使用的推荐标准

问题3

在出现影响眼睑的毛细血管畸形时，是否应该迅速进行眼科检查，以便早期诊断可能的青光眼？

数据解释

为了回答问题3，对文献进行了系统的回顾分析。²²

在Javaid等人的系统综述中，证实上睑受累是青光眼的危险因素。该建议是基于一项审查建议，其中作者作为专家建议延长患者的终身随访（Silverstein等）。在Reyes-Capo关于一系列患者的文章中，感兴趣的眼睑被确定为青光眼的危险因素。这一建议只能在没有可能损害的情况下从青光眼的早期诊断中获得益处。然后，眼科医生自己决定病人是否应该接受眼压测量的vis-it麻醉。引用的研究与结论一致。

潜在的影响是积极的，因为青光眼患者的早期诊断允许最适当的治疗迅速建立，以避免可能的并发症。

这种干预很容易实施，因为它只需要在结构内有一名眼科医生在场。

这项建议受到强烈支持，因为benefits是肯定的。事实上，青光眼诊断的延迟会导致永久性的严重后果。

建议

对于所有患有面部毛细血管畸形并影响眼睑区域的新生儿，建议迅速进行眼部检查，以通过眼压计早期诊断可能的青光眼。

本项诊断性调查不适用于伴有额眼睑延伸的先天性中线毛细血管斑点，其表现为自发消退，定义为“新生儿鲜红斑痣”。

强烈推荐，证据等级2+

问题4

如果面部毛细血管畸形——侵犯前额皮肤，分布为Sturge Weber综合征，并且没有神经症状，是否建议在出生后第一年进行脑部核磁共振检查，以诊断可能的中枢神经系统受累，还是只在出现神经症状时才进行神经影像检查？

数据解释

在无症状儿童的情况下，单独进行临床评估（结合脑电图）就足够了。此外，由于技术和病理生理方面的原因，MRI在出生前的可靠性可能较差，尤其是在没有造影剂、没有即席序列和在非专门中心进行的情况下。这一结论是根据专家意见^{24、25}和病例系列²¹所作的评估得出的，由于对颅内受累的儿童没有具体的治疗方法，因此科学证据非常有限。由于在一岁之前进行核磁共振检查没有明显的优点，而由于需要进行深度镇静，缺点也不可忽略，因此该建议得到了强烈的支持。

建议

在生命的第一年，当面部毛细血管畸形累及前额皮肤，其分布提示Sturge Weber综合征时，仅在出现神经症状的情况下，才使用造影剂进行MRI脑部检查。

强烈建议赞成，证据级别4

在面部毛细血管畸形的情况下—

前额部皮肤呈Sturge Weber综合征分布，可在出生前两个月在自然睡眠状态下进行基底脑MRI筛查，同时考虑到敏感度低和假阴性率高。

基于良好临床实践的推荐

问题5

乙酰水杨酸的药物治疗是否适合预防Sturge Weber综合征的进展性神经恶化？

数据解释

对这方面文献的分析只产生了根据专家意见撰写的文章。24、25

小剂量阿司匹林可以减少神经损伤的风险，因为在受疾病影响的大脑畸形血管中没有血栓现象。

服用阿司匹林的副作用是最小的，而且总是可控的。无论如何，应该注意的是，指示仍在讨论中，有一些中心没有放置它。

因此，由此产生的建议得到了强烈的支持，但科学证据很少。

建议

在Sturge Weber综合征中，没有靶向药物来控制儿童神经症状的进展。小剂量乙酰水杨酸(3-5mg/kg体重)的药物治疗可用于预防随着时间的推移进行性神经恶化。

支持的弱推荐，证据级别4

问题6

手术矫正Sturge Weber综合征的软组织肥大和骨骼畸形能改善面部的对称性和协调性吗？

数据解释

为了回答问题6，我们分析了一系列案例。23篇文章报

告了一个有趣的技术，分两步进行

在两个阶段之间的几个月后。根据此方法，第一步矫正牙骨畸形，第二步矫正软组织不对称。不幸的是，数量极少的案件(只有2例)阻止了对受SWS影响的患者人群的适用性进行任何考虑。

得到的结果是公平的，但这种方法是有用的。因此，由于缺乏比较者，该研究不是很相关和缺乏。然而，在SWS相关肥厚的骨骼和软组织矫正程序可以产生明显的改善面部对称性，并有明显的心理社会益处。

可能的损害与手术风险和可能的并发症有关。

总体而言，在管理血管异常的专家中心以及在这一领域有经验的整形或颌面外科医生中，干预可能是有益的和可行的。

预期的效果可能超过不想要的后果。虽然没有对照人群，但在这组患者中面部畸形的Discom-Fort是已知的，纠正或改善畸形的可能性无疑是一个优势。

建议

手术矫正面部软组织肥大，可改善面部的对称性和协调性。

支持的弱推荐，证据级别3

参考文献

1. 斯特奇·韦伯综合征。国家罕见疾病组织[因特网]。可从 :<https://rarediseases.org/rare-diseases/sturge-weber-syndrome/> [引用2018年，1月4日]获得。
2. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. GNAQ体细胞突变引起的Sturge-Weber综合征和Port-Wine染色。N. Engl J Med, 2013; 368: 1971-9。
3. Polubothu S, Al-Olabi L, Carmen del Boente M, et al. GNA11突变是Sturge-Weber综合征的一个原因: Gα11嵌合表型谱的扩展和相关的临床诊断。J Invest Dermatol 2020; 140 (5) : 1110-3。
4. Dutkiewicz As, 等。上面部葡萄酒色斑儿童患Sturge-Weber综合征风险的前瞻性研究。J am Acad der-Matol 2015; 72 (3) : 473-80。
5. 韦尔奇利r等。葡萄酒色斑的新血管分类: Sturge-Weber风险的预测。BR J Dermatol 2014; 171 (4) : 861-7 Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Sturge Eber综合征中神经皮肤病灶的癫痫发生。F1000Res 2016; 5。
6. 兰斯·埃，斯里尼瓦桑·阿克，扎贝尔·塔，科索夫·埃，科米·阿姆。阿司匹林治疗Sturge-Weber综合征: 副作用和临床结果。J Child Neurol 2013; 28: 213-8。
7. 托马斯·索尔卡，瓦斯洛DF，玛丽亚BL Sturge-Weber综合征: 一个综述。儿科神经杂志2004; 30: 303-10。
8. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual Si, Velazquez-Fragua R, Vi-ano J. Sturge-Weber综合征: 55例患者的研究。J. J. Neurol SCI 2008; 35: 301-7。
9. 兰斯·埃，拉尼尔·克，扎贝尔·塔，科米·阿姆。兴奋剂在Sturge-Weber综合征患者中的应用: 安全性和有效性。儿科神经杂志2014; 51: 675-80。

10. Sujansky E, Conradi S. 52例成人Sturge-Weber综合征的结果。我是J Med Genet. 1995年; 57: 35-45。

11. Hagen SL, Grey KR, Korta DZ, Kelly KM. 成人面部葡萄酒色斑患者的生活质量。J AM Acad Dermatol 2017; 76: 695-702。

12. Terushkin V, Brauer J, Bernstein L, Geronemus R. 全麻对激光手术治疗血管畸形患儿神经发育异常的影响: 回顾性综述。皮肤外科学2017; 43: 534-40

13. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. 与Sturge-Weber综合征相关的青光眼的病理生理学、诊断和治疗。Int Ophthalmol 2017。

14. Lo W, Marchuk Da, Ball KL, et al. 对Sturge-Weber综合征脑受累的理解、诊断和治疗的更新和未来展望。Dev Med Child Neurol 2012; 54: 214-23。

15. 德拉托雷AJ, 卢阿特AF, 朱哈斯C, 等人。为Sturge-Weber综合征的临床护理和研究需求提供了多学科的意见。儿科神经杂志2018; 84: 11-20。

16. Borges da Costa JI, Boixeda P, Moreno C, Santiago J. 用双波长595和1064纳米脉冲激光治疗耐波葡萄酒色斑: 血管壁破坏和选择性的组织化学评价。光刻激光外科2009; 27 (4): 599-605。

17. 阿尔斯特TS1, 坦齐·埃尔。联合595nm和1064nm激光治疗儿童和成人顽固性和肥厚性葡萄酒色斑。皮肤外科学2009; 35 (6): 914-8;

18. 萨尔茨曼RM, 雷内克S, 林X, 卡瓦纳赫HD, 惠特森JT. 儿童医疗中心的先天性青光眼假360度小梁切开术的长期结果。Clin Ophthalmol 2012; 6: 689-698。

19. 山口K, Lonic D, Chen C, Lo LJ. Sturge-Weber综合征面部畸形的矫正。Plast Reconstr Surg Glob Open 2016; 4(8): E843。

20. Bar C, Kaminska A, Nabbout R. 在Sturge-Weber综合征患儿中, 尖峰可能先于癫痫发作并预测癫痫: 一项试点研究。癫痫Res 2018; 143: 75-78。

21. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, Baselga E, Redondo P. 局部应用雷帕霉素联合脉冲染料激光治疗Sturge-Weber综合征的毛细血管畸形: II期, 随机、双盲、局部PLA-CEBO对照临床试验。J AM Acad Dermatol 2015; 72(1): 151-8. E1. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. 与Sturge-Weber综合征相关的青光眼的病理生理学、诊断和治疗。《眼科杂志》2018; 38 (1): 409-416。

22. Sturge-Weber综合征目前的治疗方案。Semin Pediatr Neurol 2015; 22 (4): 295-301。

23. 斯-韦伯二氏综合征。第11章。临床神经病学手册。132. 在: 伊斯兰议员, 罗奇ES, 编辑。神经皮肤综合征。宾夕法尼亚州费城: 爱思唯尔; 2015年。

24. 山口K, Lonic D, Chen C, Lo LJ. Sturge-Weber综合征面部畸形的矫正。Plast Reconstr Surg Glob Open 2016; 4(8): E843。

致谢。-本章是与意大利斯特奇韦伯综合征协会合作编写的。

Osler-Weber-Rendu综合征或遗传性出血性远程扩张症

定义

遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 又称 Rendu-Osler-Weber 病, 是一种常染色体显性遗传性疾病, 主要表现为皮肤粘膜

毛细血管扩张和多区动静脉畸形。它的特点是反复出血, 多发性毛细血管扩张和主要器官的动静脉畸形。1, 2 全身表现需要多学科能力, 耳鼻喉科医生在 Rendu-Osler-Weber 病的早期诊断和治疗中起着基础作用, 因为该病最早和最明显的表现之一是鼻出血。

流行病学

遗传性出血性毛细血管扩张症是一种罕见的疾病, 由于大量未确诊病例, 其发病率难以精确计算。本病发病率为 5, 000-8, 000 人中 1 例, 男女分布相等, 85% 确诊患者中发现 ENG (HHT1) 或 ACVRL1 (HHT2) 基因 3 个突变。在少数病例 (1-2%) 中, Smad4 突变 (25% 的病例是从头出现的) 与发展性肠息肉病或结肠直肠癌的高风险相关。4 最近的研究也确定 GDF2 基因与疾病有关 (不到 1% 的病例)。在剩余的百分比 (10-15%) 中, 突变是不存在的, 尽管诊断可以根据临床标准确认。

病因病机

异常表达的蛋白构成了 TGFβ 在内膜细胞中表达的受体和共受体。3 最近研究中最公认的理论认为, 内皮细胞中介导 TGFβ 信号转导的蛋白缺乏是血管异常的原因。目前还不清楚遗传改变与血管结构缺陷的确切机制, 但根据对小鼠模型的研究, 人们怀疑单一的遗传改变不足以导致血管改变的发展, 还需要额外的继发性促血管生成触发 (如内皮生长因子的异位表达、炎症、环境因素、应激等)

毛细血管扩张性病变表现为毛细血管后小静脉的局灶性扩张, 其增宽并与毛细血管相连, 毛细血管后小静脉又随之扩张。其结果是动脉-神经连接不被毛细血管床插层, 但与血管周围淋巴细胞浸润相连。AVMS 被认为是这些较小病变进行性血管重建的结果。4, 5

临床方面

即使在同一基因亚型和同一家族中，个体患者的表现因发病年龄、血管病变频率和严重程度而异。⁵

本病主要表现为皮肤和黏膜毛细血管扩张，主要累及鼻黏膜、皮肤、口腔和胃肠道，以及局限于肺、肝和脑的动脉畸形（更少累及胰腺和脊髓血管）。

最有特点的表现是鼻出血（95%），皮肤黏膜毛细血管扩张（80%），以唇、舌、口腔、颧骨区和手指为多见。

内脏动静脉畸形的存在可因分流或血管脆弱、结构不足和血流压力过高而可能导致出血而引起并发症。

5

鼻出血是鼻黏膜黏液毛细血管扩张的结果，其典型的脆弱的壁在面对轻微的热或气的侮辱时很容易破裂。⁶自发性 and 复发性鼻出血的程度和频率各不相同，几乎所有病例都发生在12岁左右或21岁之前。⁷

肺AVMS在大多数情况下是无症状的，但可以使由动静脉分流引起的呼吸困难和低氧血症复杂化（并发症可能发生在第四个十年后）。分流器的存在允许发生各种矛盾的栓塞（细菌、气体、深静脉血栓形成等），这些栓塞可以确定缺血或脑脓肿的图像。⁸

胃肠道AVMS（15-30%）可引起慢性渗出和随后的贫血，可通过胃十二指肠镜、视频胶囊和结肠镜检查进行检查。^{5, 9}

肝AVMS无症状或仅显示GGT轻微升高，90%的病例。更罕见的是，动脉-门静脉分流可引起并发症，如门静脉高压、门静脉-肺动脉高压、腹水、头颅疾病和血肿¹⁰或因动脉供应被盗而引起的并发症，如心力衰竭和坏死性胆管炎¹¹。观察肝AVMS的理想方法是多普勒超声。

脑血管畸形（10-20%，最多-

Mon in HHT1)在大多数病例中表现为动静脉瘘，并可导致脑出血、偏头痛、中风、短暂性脑缺血发作和癫痫发作。人们认为这些损伤从出生时就存在，它们的发展是在儿童期完成的。⁵

脊髓AVMS的发生率明显低于脑AVMs (<1%)，通常表现为瘫痪或背痛。⁶

诊断

为了确定遗传性出血性毛细血管扩张症的诊断，使用库拉索标准，包括：再次自发性鼻出血、有黏膜皮肤毛细血管扩张、有内脏动静脉畸形、有该病的阳性家族史。⁵

4如果符合上述四项标准中的两项，则怀疑该病，而不到两项标准就可以认为不可能诊断HHT。¹²即使没有库拉索岛标准，也可以通过利用基因调查的阳性来确认诊断。¹³

将诊断标准应用于儿科患者可能会产生误导，因为这种疾病的症状和体征是在青春期出现的，在青春期可能没有。⁷在作出诊断时，要进行基因调查，以确定突变的基因。这项研究还扩展到患者的家庭成员，作为一项筛查，旨在识别无症状或症状不良的病例。⁵在80-85%的病例中识别出遗传缺陷。

在诊断确认和/或鉴定突变后，最好进行一些临床和仪器检查，以寻找任何动静脉畸形。全面的体格检查，特别是毛细血管扩张的检查，对于正确的临床分型是必要的。对于反复出血的患者，必须经常重新进行全血计数。超声心动图和胸部CT检查的目的是寻找任何肺动脉分流和AVMs或识别早期肺动脉高压。如果检测为阴性，5年后将重复进行。如果出现阳性反应，每个病例都委托多学科评估，以确定治疗适应症或启动患者随访，目的是监测随着时间的推移可达到值得治疗的程度的病变。对于未治疗的小AVMs或微细或微小病变的患者，随访期应

在个案基础上确定（一至五年之间）。因此，应在栓塞后6-12个月内进行胸部CT扫描，然后大约每3年进行一次，以确定已经治疗的损伤是否可能再灌注。

14

肝脏超声是一种无创、无并发症的检查方法，是诊断、治疗和预后判断肝脏AVMS的首选检查方法。血管造影术，通过导管进行，传统上被认为是诊断的“金标准”，但它是一种侵入性测试，因此更少使用。腹部CT或MRI虽然具有特殊的诊断准确性，但由于费用高、暴露于电离辐射和使用对比剂的继发性影响，其适用性较差。14胃镜/结肠镜检查适用于与鼻出血无关的慢性贫血或出现黑血肿或血肿的情况。建议一生中至少进行一次脑部核磁共振成像，最好尽早进行，以便在阳性情况下重新进行监测。7

筛选

对诊断为HHT的患者的家庭成员应进行筛查，以识别潜在的未披露的影响。强烈建议对所有可能患有HHT的患者进行肺筛查，并通过对比超声心动图（ECObubble）或肺部CT扫描进行筛查。肝脏筛查通常通过腹部多普勒超声进行。对于Smad4基因突变的患者，筛查还包括从15.14岁开始进行结肠镜检查

预后

大多数能够获得医疗保健的HHT患者的预期寿命与普通人群相当。儿童期和青春期的患者死亡率增加，尤其是由于脑AVMs和后来发生在妊娠期间的并发症。

治疗

由于治疗目标尚未确定，使疾病能够以明确的方式治愈，治疗方法包括支持和并发症的预先预防策略。治疗必须根据独立语言患者的表现个性化。主要治疗目标之一是控制由

反复出血。慢性渗出性贫血可口服或静脉注射铁剂，严重者可使用反式融合剂。

鼻出血的处理应从患者正确的家庭管理信息开始，建议使用鼻部软膏，湿润家庭环境，用油腻的纱布封闭鼻前庭。如果这种补救办法无效，可以考虑内科和外科治疗。

局部疗法用于治疗轻度鼻出血。可用于此目的的药物有凝胶中的氨甲环酸、软膏中的雌激素、外用莫匹罗星和外用贝伐单抗。这些配方可以直接应用于鼻黏膜，这是一种非侵入性选择，由于活性成分的局部吸收而没有副作用。这种治疗策略的缺点是对主要鼻出血的适用性差，以及治疗反应的主观变异性。一些作者还建议局部注射硬化物质，尽管是小系列的，但结果令人鼓舞。15

在手术选择中，首选内窥镜和微创治疗，并辅以精细的仪器（氩等离子体或LA-SER），可选择性地治疗鼻腔毛细血管扩张症，耐受性和重复性良好。16、17在鼻腔主要动脉血管供应的血管造影控制下栓塞，这是一种短期疗效较好的治疗方法，仅适用于选定的病例，因为这也不是没有并发症，即使是严重的并发症。鼻中隔皮成形术是最早提出的干预措施之一，今天发现适应症有限，仅作用于鼻中隔水平的病变。

对于生活质量严重受损的难治性病例，可建议手术关闭鼻腔。在对所有其他侵入性较小的治疗都没有反应的情况下，必须考虑这种不可逆转的方法。18

全身疗法涉及药物的使用，由于它们的配方，可以导致一系列副作用。在医学方面，新的和最近的研究已经开发了针对与HHT的发病机制有关的因素的治疗方法。19-21贝伐单抗是一种针对VEGF的单克隆抗体，通过黏膜下或喷雾注射在静脉注射和鼻内给药，很难在疗效和副作用之间找到平衡。5, 21帕佐帕尼是一种VEGF

抑制剂，目前正处于II期临床试验（PLA-CEBO对照）。

根据观察结果，还提出了激素治疗，即雌激素-黄体酮和他莫昔芬，以增强雌激素诱导呼吸道上皮鳞状上皮增生的能力，为潜在的毛细血管扩张提供更大的保护。7. 为了控制抗纤溶活性，已采取了22种其他药物策略，如氨基-原酸，效果不佳，氨甲环酸，在一定年龄的病例中显示出满意的疗效。7

出血性口腔毛细血管扩张症可在多期激光光凝辅助下治疗。17

栓塞是成人和儿童肺AVMS的首选治疗方法，如果在转诊中心进行治疗，可以获得长期的好处。选择栓塞治疗的病例是根据传入小动脉的直径，一般等于或大于3毫米，14例甚至无症状的肺AVMS患者排除潜水，强烈建议在未脱离手术或牙科治疗前使用抗生素预防。7, 14

胃肠道AVMS的治疗通常不是必要的，除非为了维持足够的血红蛋白水平而进行铁替代治疗失败。胃肠道病变可通过内镜局部治疗

脑AVMS的治疗可采用栓塞、显微手术和介入放射治疗等技术

临床问题、证据解释及补救措施

作者小组制定了针对HHT疾病的5个临床问题。为了回答这些问题，确定了新的《遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗第二国际指南》。14指南的方法学质量由三名评价者使用AGREE II工具独立评估。总体同意II评分为83%（维度3：85%；维度6：100%），因此该指南获得接受，超过了CNEC操作手册Version 3.02-2020年2月要求的最低接受阈值60%（维度3和6：脱粒-脱粒50%）。

作者小组决定不加修饰地采纳与所确定的5个临床问题有关的国际指南的原始建议，并证实这些建议符合-

日期、可靠、患者/家属和患者协会可接受、适用和可实施。在意大利的语境中。

问题1

如何诊断HHT？

为了确认遗传性出血性毛细血管扩张症的诊断，Curaçao标准包括：复发性自发性鼻出血、黏膜皮肤毛细血管扩张、内脏动静脉血管扩张、阳性家族史。

诊断被确认与存在至少三个标准。如果四个标准中有两个标准存在，则怀疑该病，而少于两个标准的存在允许诊断HHT被认为不太可能。即使在没有库拉索标准的情况下，也可以通过利用基因调查的阳性来确认诊断。

在诊断得到确认之后，进行遗传学研究以识别突变的基因。这项研究还扩展到患者的家庭成员，作为一项筛查，旨在识别无症状或症状较差的病例。遗传缺陷在80-85%的病例中被识别出来。数据解释

为了回答问题1，参考了《遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗第二国际指南》。14

建议

1. HHT的诊断必须使用Curaçao CRI-TERIA或通过识别因果突变来进行。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

2. 建议临床医生在符合一个或多个Curaçao标准的患者中考虑HHT的诊断。证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

3. 父母一方患有HHT的无症状儿童应被视为可能的HHT携带者，除非基因检测排除了诊断。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

4. 该小组建议医生将患者转介给对HHT负责的突变进行遗传学研究，以便：

a) 在一个临床确诊为HHT的家系中确定原因突变；

b) 在已知突变患者的亲属中确定诊断，包括无症状或症状轻微的个人和表示愿意进行产前检测的个人；

c) 在不符临床诊断标准的受试者中建立HHT的诊断。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

5. 对于Eng和ACVRL1突变检测阴性的患者，应进行Smad4突变检测，以确定致病突变。 证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

HHT患者应如何处理鼻出血？

鼻出血是由于鼻黏膜存在黏液性血管扩张，其典型的脆弱壁在面对最低限度的热或气的侮辱时很容易破裂。6自发性 and 复发性鼻出血的程度和频率各不相同，几乎所有病例都发生在12岁左右或21岁之前。⁷

鼻出血的管理从患者正确的家庭管理信息开始，建议使用鼻药膏和家庭环境的湿化。局部疗法用于治疗轻度鼻出血。可用于此目的的药物是氨甲环酸。一些作者也提出了Lo-cal注射硬化物质，尽管是在小系列上进行的，但结果令人鼓舞。

在各种手术选择中，首选内镜微创治疗，借助精密仪器（氩等离子体或激光）可选择性治疗鼻腔毛细血管扩张症，耐受性和可重复性良好。¹⁶鼻中隔皮成形术是最早提出的介入治疗方法之一，目前发现适应证有限，仅作用于鼻中隔水平。

对于生活质量严重受损的难治性病例，可建议手术关闭鼻腔。如果不能对所有其他较少的情况作出反应，必须考虑这种不可逆转的方法
侵入性治疗^{17、18}

全身疗法涉及药物的使用，由于它们的配方，可以导致一系列副作用。上

在医学方面，新的和最近的研究已经发展了针对参与HHT发病机制的因素的治疗方法，使用了贝伐单抗和沙利度胺等分子。

出血性口腔毛细血管扩张症可在多期激光光凝辅助下治疗。¹⁷

建议

1. HHT相关鼻出血的患者建议使用局部保湿疗法，湿润鼻粘膜以减少鼻出血。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

2. 考虑使用口服氨甲环酸来处理对局部保湿疗法没有反应的鼻出血。 证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

3. 对于局部治疗无效的患者，考虑鼻腔毛细血管扩张的消融治疗，包括激光治疗、射频消融、电外科手术和硬化治疗。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度弱

4. 对于局部保湿治疗、消融治疗和/或氨甲环酸无效的鼻出血，应重新使用全身抗血管生成药物。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

5. 鼻出血对局部湿润治疗、消融治疗和/或氨甲环酸反应不充分的患者可采用鼻中隔皮成形术。 证据质量：低

推荐力度：赞成力度弱

6. 鼻腔封闭是对局部保湿治疗、消融治疗和/或氨甲环酸对鼻出血反应不充分的患者保留的干预措施。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

7. 有鼻出血需要特殊治疗的HHT患者转诊到专门的中心是必要的。

对HHT相关的鼻出血有经验的患者进行具体的评估和个性化的治疗。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

8. 急性鼻出血的处理需要使用止血材料，这种材料清除后引起新出血的可能性很低。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

问题3

HHT患者肝AVMS最合适的诊断程序和治疗方法是什么？

肝AVMS几乎无症状，或在90%的病例中仅显示GGT轻微增加。更罕见的是，动脉-门静脉分流术可引起并发症，如门静脉高压、门静脉-肺动脉高压、腹水、脑出血和呕血，或因动脉供应被盗而引起的并发症，如心力衰竭和坏死性胆管炎。¹¹对确诊为HHT的患者建议进行肝血管畸形病变的仪器诊断，而对可疑的HHT患者则有助于诊断的确认。

筛查技术可以是多普勒超声、多期CT加造影剂和MRI。

肝脏超声是一种无创、无并发症的检查方法，是诊断、治疗和预后判断肝脏AVMS的首选检查方法。MRI和CT是两种可供选择的检查方法，仅适用于特定的病例。腹部的MRI检查，尤其是造影剂检查，由于成本高，需要患者的合作，以及在儿童年龄可能需要镇静，因此适用性较低。使用造影剂的CT当然是一个较短的检查，但暴露于电离辐射。导尿管造影术传统上被认为是诊断的“金标准”，但它是一种侵入性测试，因此更少使用。

胃镜/结肠镜检查适用于与鼻出血无关的慢性贫血或有黑斑或呕血的情况。

数据解释

为了回答问题3，参考了《遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗第二国际指南》。¹⁴

建议

1. 对患有某些或疑似HHT的成年人应进行肝AVMS筛查。

证据质量：低

推荐力度：赞成力度弱

2. 对于伴有复杂肝AVMS征象（包括心力衰竭、肺动脉高压、心脏标志物异常、肝功能检查异常、腹痛、门脉高压或脑病）的HHT患者，应进行肝AVMS诊断性检查，使用多普勒超声、多期CT增强扫描或腹部磁共振增强造影剂对肝AVMS进行诊断性评价。

证据质量：高

推荐力度：赞成力度大

3. 强化的一线治疗应该只保留在复杂和/或有症状的肝AVMs患者，适应于引起并发症的AVM类型。高输出量心力衰竭和肺动脉高压的HHT患者应由HHT卓越中心和受过HHT培训的心脏病专家或肺动脉高压诊所护理。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

4. 肝AVMS的预后应该使用可用的预测指标来确定需要密切监测的患者。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

5. 考虑静脉滴注贝伐单抗治疗因肝性AVMS引起的有症状的高输出量心力衰竭的患者，这些患者对一线治疗没有足够的反应。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

6. 肝AVMS有症状性并发症、高输出量难治性心力衰竭、胆道缺血或合并门静脉高压症的患者可考虑肝移植。

证据质量：中等

推荐力度：赞成力度大

7. 建议在任何已知或怀疑HHT的患者中避免肝活检。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度大

8. HE患者避免肝动脉栓塞——

PATIC AVMS的特点是暂时有效和显著的发病率和死亡率风险。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度大

问题4

HHT患者的肺AVMS最合适的诊断程序 and 治疗方法是什么？

肺AVMS在大多数情况下是无症状的，但可以使AR-静脉分流引起的呼吸困难和低氧血症复杂化（尤其是在40年后可能发生的并发症）。分流的存在允许各种矛盾的栓塞（血管性、气性、深静脉血栓形成等）的发生，这些栓塞可以确定缺血或脑脓肿的图像。8在诊断确认和/或识别突变的情况下，进行一些旨在寻找任何血管畸形的临床和仪器研究是合适的。泡状回声和胸部CT检查的目的是寻找任何肺动脉分流和AVMs或发现早期肺动脉高压。如果检测为阴性，5年后将重复进行。在有积极回应的情况下，每个病例都被委托进行多学科评估，以确定治疗适应症或启动患者随访，目的是监测随着时间的推移可以达到值得治疗的程度的病变。栓塞是成人和儿童肺AVMS的首选治疗方法，如果在该疾病的再治疗中心进行，可以获得长期的好处。1,2没有数据支持一种血管内技术比另一种更好；栓塞、螺旋或其他栓塞剂的使用主要取决于病变的特点和中心的经验。栓塞治疗病例的选择是根据传入小动脉的直径，一般等于或大于3毫米。对于未经治疗的小肺AVMs或可疑或微SCOP-IC病变的患者，随访期应根据具体情况确定（1至5年）。

数据解释

为了回答问题4，参考了《遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗第二国际指南》。¹⁴

建议

1. 所有肯定或可能有HHT的肺AVM患者都应进行筛查。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度大

2. 应用造影剂的经胸超声心动图应作为肺部AVMS的初步筛选试验。

证据质量：低

推荐力度：赞成力度弱

3. 肺AVMS的治疗选择是导管栓塞。

证据质量：低

推荐力度：赞成力度大

4. 有记录的肺AVMS患者（已治疗和未治疗）应充分了解以下长期建议：

a. 有细菌血症风险的手术中的抗生素预防

b. 放置静脉通路时，要特别注意空气入口

c. 避免潜水

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

5. 对肺AVMS患者应计划长期随访，以监测未经治疗的肺AVMS的生长以及先前治疗的AVMS的再灌注情况。

证据质量：低

推荐力度：赞成力度大

问题5

对于HHT患者的脑MV，最合适的诊断程序 and 治疗方法是什么？

脑血管畸形（10—20%，多数见于HHT1）可无症状或引起脑出血、头痛、一过性或进行性临床缺陷性疾病和癫痫样刺激。

脑血管畸形（CVM）因HHT基因型而异，有动静脉畸形（AVM）、动静脉畸形（AVF）、毛细血管扩张症和海绵状畸形等亚型。患者也可能有静脉发育异常（DVA）和/或颅内动脉瘤。

目前可用的治疗脑血管畸形的方法包括血管内栓塞、手术切除、放射外科或这些方法的结合。这些是侵入性手术，涉及不可忽略的并发症和临床后遗症的风险，指征是

必须以临床表现、危险因素分析和自然病史为基础。在HHT患者中，脑血管异常以出血风险特别高为特征，包括“大”(>2厘米)和“巨”(>2.5厘米)动脉瘤和高流量动静脉瘘。这两种伤害在新生儿人群中发生得更频繁（几乎是唯一的，可能是由于存活率低）。大多数这些病变，由于它们的体积大，可以在新生儿出生的第一天或出生前的胎儿超声和MRI研究中通过简单的头部超声看到。大脑VM是成人HHT中常见的现象，

但出血的风险低于新生儿。23例脊髓AVMS的发生率明显低于新生儿（<1%）

临床上可出现出血、压迫障碍或脊柱非特异性疼痛或神经根照射

数据解释

为了回答问题5，参考了《遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗第二国际指南》。14

建议

1. 在有造影剂和无造影剂的情况下，使用Sequenc-ES检测血液降解产物，是筛查某些或怀疑HHT的成人脑VM的首选检查方法。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

2. 成人急性出血继发于脑血管破裂应在神经血管专家中心治疗，以获得明确的治疗。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度大

3. 所有脑VM患者都应转诊到具有神经血管技能的中心进行进一步的调查和任何个性化治疗的适应症。

证据质量：很低

推荐力度：赞成力度大

4. 明确诊断或怀疑诊断HHT的孕妇，如无脑VM症状，应在分娩后进行脑VM的明确治疗。专家组建议分娩遵循产科原则。证据质量：很低

推荐力度：赞成力度弱

参考文献

1. Grigg C, Anderson D, Earnshaw J. 遗传性出血性毛细血管扩张症的诊断与治疗。 Ochsner J 2017; 17:157-61。
2. 遗传性出血性毛细血管扩张症。 BR Med J 1948; 2: 997-8。
3. Gkatzis k等人。 Alk1信号转导与Connex-In40在动静脉畸形发生中的相互作用。 动脉粥样硬化血栓VASC BIOL 2016; 36: 707-17。
4. Kim Yh, Choe Sw, Chae My, Hong S, Oh SP. Smad4缺乏导致新生和成年小鼠动静脉畸形的发展。 J am Heart Assoc 2018; 7: 1-12。
5. 肖夫林。 遗传性出血性毛细血管扩张症：病理生理学、诊断和治疗。 血启2010; 24:203-19。
6. 麦克唐纳·J, 拜拉克·托伊德米尔·P, 皮里茨·RE. 遗传性出血性毛细血管扩张症：诊断、治疗和发病机制概述。 Genet Med 2011; 13:607-16。
7. 遗传性出血性毛细血管扩张症概要诊断提示性发现。 GenereViews@; 2000年。 P. 1-25。
8. Carette MF等。 遗传性出血性毛细血管扩张症的影像学。 心脏介入放射治疗2009; 32: 745-57。
9. Canzonieri c等人。 遗传性出血性毛细血管扩张症患者胃肠道内镜评估及其基因型的相关性。 Genet Med 2014; 16: 3-10。
10. 格列柯A等人。 一个家族的不同形式的肺动脉高压，有遗传性出血性Teleange-Tasia 2型的临床和遗传证据。 Pulm Circ 2018; 8: 4-7。
11. 布林吉克吉W等人。 在美国，遗传性出血性毛细血管扩张症的临终关怀患者中出血并发症的发生率很高。 安。 我。 胸腔。 SOC. 13, 1505-1511(2016)。
12. 鲁伊斯-略伦特L等人。 导致遗传性出血性毛细血管扩张症的内多肽基因5'非翻译区的一个家族突变的特征。 J Hum Genet 2019; 64: 333-9。
13. 斯坦内格J等人。 Pentraxin 3水平在遗传性出血性毛细血管扩张症中升高，反映了疾病相关表观疾病的严重程度。 喉镜2019; 129:E44-E49。
14. Faughnan Me等人。 遗传性出血性毛细血管扩张症的诊断和治疗的第二个国际指南。 安实习生医学2020 9月8日。
15. 埃斯特班-卡萨多S等。 硬化剂治疗加鼻腔普萘洛尔治疗HHT-鼻出血是一种安全有效的治疗方法。 喉镜2019; 129: 2216-23。
16. Pagella, F, 等人。 氩离子凝固术是治疗伴有严重鼻血的遗传性出血性毛细血管扩张症患者的有效治疗方法。 耳鼻咽喉学报 2013; 133: 174-80。
17. 阿比里A等人。 激光辅助控制遗传性出血性毛细血管扩张症鼻出血的系统评价。 激光外科医学2020; 52: 293-300。
18. 汤姆森, R. S, 等人。 鼻腔封堵术对遗传性出血性毛细血管扩张症患者生活质量的影响。 喉镜Inves-TIG耳鼻喉2018; 3:178-81。
19. Invernizzi R, Invernizzi R. 欧洲PMC资助者集团。 沙利度胺治疗遗传性出血性毛细血管扩张症严重复发性鼻出血的疗效和安全性：前瞻性II期临床试验2的结果。 柳叶刀血液学2015; 1-20。
20. 彭HL, 易YF, 周SK, 谢SS, 张GS. 沙利度胺对遗传性出血性毛细血管扩张症患者治疗期间和转FLI-EGFP基因斑马鱼模型的影响。 金医学J (英)。 2015年11月20日; 128 (22) : 3050-4。
21. 布斯卡里尼, E, 等人。 沙利度胺和贝伐单抗治疗遗传性出血性毛细血管扩张症的安全性。 孤儿院J. Rare Dis. 14, 1-14 (2019年)。

22. 许勇平, 许立伟, 白楚, 郑世维, 陈昌, 遗传性出血性毛细血管扩张症鼻出血的治疗: Meta分析。耳鼻咽喉头颈外科。2019年1月; 160 (1): 22-35。

23. Eker of, Boccardi e, et al. 欧洲罕见血管疾病参考网络 (VASCERN) 关于遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 成人和儿童脑筛查的立场声明。孤儿院J Rare DIS 2020年6月29日; 15 (1):165。

致谢。-本章是与HHT Onlus协会合作编写的。

柯布综合征

定义

Cobb综合征的特点是Ve-nous/动静脉血管异常与同色异谱分布相关, 累及脊髓、视网膜、软组织和皮肤; 有时会有内脏受累。最常累及的节段在T3和T9之间。

流行病学

这是极其罕见的, 只有不到100例报告在文献中。

病因病机

病因不明。没有染色体AB正常的报道。它不是熟悉的, 也不是遗传的。其发病机制与胚胎发生早期血管前体的改变有关, 这些血管前体在同色异谱迁移之前从脊髓到皮肤。涉及的元组可以是一个 (元组-IC) 或一些 (多元组), 术语“元组脊髓动静脉综合征1-31 (SAMA1-31)”也被引入。

临床方面

它通常开始于儿童和青少年时期, 不考虑性别和种族, 有神经症状, 即特殊的不对称、感觉或运动缺陷, 与出血发作或脊髓慢性血液充血有关。肌肉和骨骼损伤可无症状或引起疼痛。

病程是不可预测的, 病灶可以在很长一段时间内保持无症状。

当患者出现以下三种或三种以上的改变时, 诊断为科布综合征:

- 髓内动静脉血管畸形;
- 脊髓内硬膜外血管异常;
- 椎血管异常;
- 椎旁血管异常。

血管皮肤/皮下异常 (“波特酒”染色, 更罕见的血管角化瘤, 淋巴)。

诊断

为诊断目的, 对整个脊柱的MRI和CT血管造影进行了改进。

治疗

治疗策略可能是: 药物治疗, 皮质类固醇, 激光治疗皮肤血管缺陷, 栓塞和手术切除AVM在选定的病例。1-3

参考文献

1. 万丽, 葛华荣, 石西, 王杰, 胡莉, 邹林平, 杨刚, 科布氏综合征10岁女孩反复发作1例并文献复习。前部神经。2019年12月6日; 10:1302。
2. Stillo F、Baraldini V、Dalmonte P、El Hachem M、Mattassi R、Vercel-Lio G, 等人。SISAV的血管异常指南。血管紧张素。2015年4月; 34 (2补编1): 1-45。
3. 孤儿-马拉蒂罕见 [互联网]。可从: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=IT> [引用2022年, 3月31日]。

蓝色橡皮泡痣 (BRBN) 或Bean综合征

定义

蓝色橡胶泡痣综合征 (BRBN) 是一种典型的静脉畸形, 其特征是皮肤损害通常存在于出生时, 大小不一, 颜色呈蓝色, 可压缩, 呈橡胶状。病灶一般是多发性 and 播散性的, 可能累及内脏 (主要在胃肠道水平, 特别是小肠)。1与贫血、缺铁、血纤维蛋白原值降低和血清D-二聚体升高有关。中枢神经系统的受累很少见。这些病变通常是无症状的, 但在某些情况下, 它们被描述为疼痛。2病因病机

它是一种极其罕见的综合征, 文献报道约200例。它被列入罕见病名录。这是一个散发综合征, 尽管已有家系描述, 其中常染色体多基因遗传传播已被高度重视。2突变基因编码酪氨酸激酶受体称为TEK (TIE2基因) 3, 并已在9号染色体短臂上确认。该基因的改变与mTOR途径的增加有关, 从而导致细胞生长和血管生成的增加。

临床方面

除临床监测外，可能的多个疾病部位决定了影像诊断方法。对于胃肠道定位（除皮肤受累外常见），采用腹部血管共振、胃肠镜、视频磁胶囊、4血肿监测（病变通常伴有微量出血）；5神经CT/MRI有助于发现中枢神经系统可能的悬吊定位。

问题1

对疑似BRBN综合征的患者进行影像学 and 血液化学检查，与仅进行临床评估相比，是否适合用于BRBN疾病的诊断和证明？

为了回答这个问题，在文献中发现了两个病例报告和两个病例，这些文献考虑了BRBN患者，并报告了深入的成像和血液化学对于诊断和证明疾病的重要性，以及对潜在的额外皮肤或胃肠道肿胀的评估。1、2、5、6

所分析的研究结论相互间具有较高的一致性。影像学检查和血液化学检查在筛查和随访过程中的结果和评价方法是一致的。诊断性介入使鉴别内脏定位成为可能。影像学 and 血液化学方法的侵入性很少，与BRBN管理中的根本重要性的深入的不可知分析的可能性相关联，使成本/效益比有利于患者，保证了对可能的并发症的认识。

建议

为了诊断和认证BRBN的目的，提示临床记忆检查通过影像学 and 血液化学（血瘀）的深入检查来完成。

强烈建议赞成，证据级别3

治疗

治疗选择包括外科手术（特别是治疗内窥镜下的闭塞并发症）、激光光热凝或氩离子治疗、药物治疗（包括西罗莫司/雷帕霉素）

西罗莫司是一种特异性mTOR抑制剂，已显示出明显的治疗效果，是治疗播散性和复杂性疾病的首选药物。8尽管该药物具有良好的疗效和安全性，即使在儿科人群中也是如此，但需要在专家中心进行仔细监测。

问题2

在BRBN患者中，是否建议将西罗莫司（雷帕霉素）的治疗与其他内科手术方法进行比较，以获得皮肤和内脏临床状况的改善，同时保持良好的安全性？

数据解释

为了回答问题二，我们在文献中对西罗莫司（雷帕霉素）治疗BRBN1, 2-9的疗效和耐受性进行了系统评价、两个队列研究、两个病例报告和四个病例系列

所分析的研究结论在很大程度上相互一致，并证实了西罗莫司的治疗作用。后者就所考虑的人群的治疗有效性和安全性进行辩论，并使用结果的直接比较。

免疫抑制治疗，即使不能解决和增加感染风险，也是唯一能够获得良好效果和能够对抗疾病发展的治疗方法。它应该保留给那些不可能进行外科治疗或不可能进行治疗性戒断的患者。

所分析的所有研究，包括系统审查，都同意制定建议。利大于弊，取得了比其他内科手术方法更好的效果。

建议

在BRBN患者中，西罗莫司（拉帕霉素）的治疗可以改善皮肤状况，控制肠道出血，同时保持良好的安全性。

支持弱推荐，证据等级1++

参考文献

1. Isoldi S, Belsha D, 等人。儿童蓝色橡皮泡痣综合征的诊断和处理：一个多中心病例系列。挖肝2019年11月；51（11）：1537-1546。
2. Nakajima H, Nouse H, 等人。蓝色橡皮泡痣综合征伴

长期随访：1例报告及文献复习。 2018年医学胃肠病病例代表；8087659。

3. Soblet J, Kangas J, 等人。 蓝色橡胶泡痣 (BRBN) 是由体细胞 TEK (TIE2) 突变引起的。 J Invest Dermatol 2017; 137: 207-216。

4. 顾忠、王怡、林克、王晓、郑维、王莉、张天、刘 H. 儿童磁控胶囊内镜检查：单中心回顾性队列研究。 J 小儿科胃肠素 Nutr. 2019年7月；69 (1)：13-17。

5. Ur Rashid M, Muhammad Khan M, Ullah W, Hussain I, Hurairah A. 蓝色橡皮泡痣：一种罕见的胃肠道出血原因——管理回顾。 BMJ 案例代表 2019年12月16日；12(12):E231561。

6. Ivars M, Martin-Santiago A, et al. 蕨类状斑块作为新生儿静脉畸形蓝色橡胶泡痣综合征的标志。 EUR J Pediatr, 2018年9月；177 (9)：1395-1398。

7. Bevacqua M, Baldo F, et al. 儿童中心非标签使用西罗莫司和依弗罗莫司：一个病例系列和文献回顾。 儿科药物 2019年6月；21 (3)：185-193。

8. 张B, 李L, 等人。 西罗莫司治疗小儿蓝色橡皮泡痣综合征的疗效和安全性。 Clin Exp der-Matol 2020年1月；45 (1)：79-85。

9. 萨卢姆等。 蓝橡胶泡痣综合征对西罗莫司治疗的反应。 儿科血液与癌症 2016；63：1911-1914。

马福奇综合征

定义

Maffucci综合征的特点是多个软骨瘤和血管异常的关联。

流行病学

它属于罕见病组和 MS OMIM#614569。

病因病机

Maffucci综合征是散发性的，不是遗传性的，COR与 PTHR1、IDH1 和 IDH2 基因的体细胞镶嵌突变有关。1-3 个 IDH 基因突变也与各种肿瘤的发病有关：“梭形细胞血管瘤”4 例卵巢幼年颗粒细胞瘤 5、6 例胶质瘤、胶质母细胞瘤、7 例急性髓系白血病、T 细胞淋巴瘤、肝内胆管癌 NOMA、1 例血管肉瘤和胰腺腺癌

临床方面

Maffucci综合征的特点是软骨内瘤的存在，特别是在手部的骨头，更罕见地在颅底 (13%) 9 可能有 Malignant 演变 (软骨肉瘤)，与血管异常相关，特别是静脉，更罕见的是“梭形细胞血管瘤”。血管异常可以发生在软骨内瘤发病之前或之后。当第一次观察到软骨瘤时，Maffucci综合征可以错误地归类为 Ollier 综合征，

与 Maffucci 综合征不同，它不存在血管异常，而只有多个软骨瘤。最后，应记住 MAF-FUCCI 综合征的血管异常也可局限于内脏区域。 诊断

诊断主要依据临床表现、常规放射学检查和核磁共振检查。

为了诊断和证明 Maffucci 综合征，除了临床记忆检查和非侵入性放射学诊断外，还可以指出一个组织病理学和遗传分子框架。

治疗

它包括血管畸形和软骨瘤的手术切除，以及存在软骨瘤的继发性骨折的复位。10

问题1

在疑似 Maffucci 综合征的患者中，哪些检查可用于识别软骨瘤/软骨肉瘤和血管异体瘤？

建议在诊断时进行全身 MRI 检查，以全面评估骨和/或软骨和血管异常。

数据解释

为了回答问题1，分析了文献中唯一可用的工作。这项工作是对先前描述的临床病例与作者的数据相关联的回顾。

提示 MRI 是鉴别 MS 与 Ollier 病的重要手段。事实上，虽然它们是非常相似的疾病，但它们在恶性肿瘤的发病方面有不同之处。这项工作有局限性，因为缺乏对被审查病例的放射学和组织学数据的审查。

建议

对于怀疑患有 Maffucci 综合征的患者，可以进行全身 MRI 检查。

支持的弱推荐 证据级别4

问题2

在 Maffucci 综合征患者中，哪种随访可以早期识别并发病？

在儿童年龄，建议在 6-12 个月进行临床检查，并每隔一个月进行一次骨病变 X 线检查

2-3年后早期诊断生长异常应行手术治疗。

成人应定期进行临床(12—24个月)和骨病变(2—3年)的影像学检查,以早期诊断骨病变的恶性转移。

从30岁起,对于直径>5-6 cm的软骨瘤,建议定期(每年)进行全身MRI检查,以早期诊断椎外区的恶性肿瘤。

骨扫描和CT扫描在特殊情况下可以替代MRI。

数据解释

为了回答问题2,使用了回答问题1所使用的相同的工作10,因此,具有已经提到的局限性。

建议

对于Maffucci综合征,需要仔细的随访,包括定期的临床和放射学检查,以便早期诊断恶性肿瘤。

支持的弱推荐,证据级别4

参考文献

1. Gnoli M, Ponti F, Sangiorgi L. 包括骨肿瘤的肿瘤综合征的最新进展。 外科病理学2017; 10:749-64.
2. 平田M, Sasaki M, Cairns Ra等人。 突变型IDH足以诱发小鼠软骨瘤病。 PNAS 2015; 112: 2829-34.
3. Saiji E, Pause FG, Lascombes P, Cerato Biderbost C, Marq NL, Ber-Czy M, 等人。 IDH1免疫组化反应性与IDH1或IDH2镶嵌。 维尔乔斯拱门。 2019年11月; 475 (5) : 625-636.
4. 十布鲁克RW, 贝克EM, 德冷WWJ, 斯特伦曼E, 托普斯BBJ, 库兹纳H, 等人。 散发性梭形细胞血管瘤的Sanger和NGS突变分析。 基因染色体癌症2017; 56: 855-860.
5. 德莱尔省, 索斯罗岭。 少见的遗传性综合征的妇科表现。 外科病理学2016; 9:269-87.
6. [1]富勒平, 梁德, 朱星。 卵巢性索间质瘤的遗传学与基因组学。 克莱恩·热内特2017; 91: 285-91.
7. Bonnet C, Thomas L, Psimaras D, 等人。 躯体性IDH患者胶质瘤的特点, 《神经病理学报》2016; 4:31.
8. 谢弗姆, 霍尼克JL, 博韦JV 代谢酶在间叶肿瘤和肿瘤综合征中的作用。 实验室投资。 2018年4月; 98 (4) : 414-26.
9. 欧希S, 佩里斯-塞尔达M, 范·贡佩尔JJ. Ollier病和Maffucci综合征的颅底内软骨瘤和软骨肉瘤。 世界神经外科2019年10月; 130:E356-E361.
10. 埃尔·阿比德JM, 罗宾斯SM, 科恩B, 莱文AS, 瓦莱DL, 莫里斯CD, 德·马塞纳·索布雷拉NL. Ollier病和MAF-Fucci综合征的自然史: 患者调查和临床文献回顾AM J Med Genet A 2020; 182 (5) : 1093-103.
11. 手软骨瘤: 评估和管理。 J AM ACAD矫形外科2016; 24:625-33.

毛细血管畸形综合征伴动静脉畸形 (CM-AVM)

定义

毛细血管-动静脉畸形综合征 (CM-AVM) 的临床特征是多直径1—3厘米的圆形棕红色皮肤斑, 很少超过15单位。 病变可能在出生时就已经存在, 并在一生中逐渐增加。 它们通常始于白色血管收缩晕1在大约30%的患者, AVM和动静脉瘘, 高流量, 局限于中央静脉系统水平, 皮肤和皮下, 在肌肉和/或骨骼水平, 面部, 颈部, 末端。 他们的发现与死亡率和发病率的增加有关。2

病因病机

该综合征是常染色体显性遗传, 具有高度的遗传性和广泛的表型变异性, 即使在同一家系细胞核内也是如此。 3 CM-AVM综合征可由1型CM-AVM中的RASA1基因突变或2型CM-AVM中的EPHB4基因突变引起。4这一最新的CM-AVM变异最近被定义, 其表现与CM-AVM1相似, 并可与HHT (遗传性出血性毛细血管扩张症) 重叠。CM-AVM2显示中枢神经系统高流量血管异常的风险较低, 在任何情况下都值得长期随访。5-7

临床方面

相关皮损的组织学特征在文献中被描述为真皮中上部微小扩张的皮肤血管, 有或无腔内红细胞。8,9

最近的组织学分析3表明, 典型的CM-AVMs的皮肤组织在组织学和免疫组织化学特征上与毛细血管性畸形不同。 另一方面, 在动静脉畸形方面可以看到更多的相似性, CM-AVM可以代表早期阶段。 然而, 还需要进一步的研究来证实第一个假设。

为了正确的诊断, 需要一个多学科的方法来研究血管成分 (使用适当的成像方法, 回声多普勒, MRI), 皮肤成分 (表皮发光), 遗传组织学特征 (RASA1/EPHB4)。10-12

Le caratteristiche istologiche delle lesioni cutanee associate sono state descritte in letteratura come caratterizzate da vasi cutanei minimamente dilatati nel derma medio-superiore, con o senza riscontro di eritrociti endoluminali. 8, 9

问题1

在CM-AVM患者中，皮肤镜检查/发光检查是否在参考中心用于与其他简单和复杂血管畸形的鉴别诊断？

数据解释

为了回答问题1，在Literature中确定了一个病例系列，该系列考虑了CM-AVM患者，并报告了发光法对正确鉴别诊断和随后的不方便证明的重要性。13

所考虑的研究与目标人群相关，用致发光评价对鉴别诊断有相关作用。该建议的好处是通过一种非侵入性和易于使用的方法对CM-AVM进行正确的鉴别诊断，这也是常规皮肤科评估的一部分。考虑到方法的无创性和速度，与对照相比，干预是可以接受的。

建议

为了对CM-AVM与其他血管畸形进行正确的鉴别诊断，需要在参考中心进行专家评估，包括皮肤镜检查/发光检查。

强烈建议赞成，证据级别3

问题2

对于CM-AVM患者，是否需要遗传咨询、组织病理检查和病理组织活检取样的遗传分子测试，以证明罕见疾病？

数据解释

为了回答问题2，在描述CM-AVM患者的文献中确定了8个病例系列，这些文献报道了遗传学或组织病理学研究对诊断和证明疾病的重要性。所分析的所有研究在制定建议方面都是一致的。

该建议的好处是通过以下方法确保疑似CM-AVM患者的诊断变得不容易

识别与遗传相关的畸形亚型相关的可能的血管畸形。这些方法（浅表皮损活检）缺乏侵袭性，与对CM-AVM型COR-Rect诊断的基本重要性进行深入诊断分析的可能性相关，使成本/效益比处于非常低的水平。国家领土上已经存在和运作的专门中心保证了SPE专业遗传学家和病理解剖人员在短期内适用该建议。

建议

对于CM-AVM的诊断和认证，除了临床记忆检查和非侵入性放射学诊断外，还可以建立一个组织病理学和遗传分子框架。

支持的弱推荐，证据级别3

治疗

我们选择腔内手术治疗AVM，而对于病变的浅部部分，最近一些研究表明脉冲染料激光治疗也有很好的疗效。14

参考文献

1. 妮可·A·韦茨，克里斯汀·T，劳伦等人。儿童皮肤科临床表现为毛细血管畸形-动静脉畸形综合征：一项回顾性研究。小儿皮肤病。2015年1月至2月；32（1）：76-84。
2. Park Sung-min, Kim Jeong-min等人。5q14.3微缺失：一种伴随毛细血管畸形的基因综合征-动静脉畸形综合征和神经学表现。儿科皮肤病2017年3月；34（2）：156-159。
3. M. Valdivielso-Ramos, A. Torrello等人。毛细血管畸形-动静脉畸形综合征皮肤病变的组织病理学特征。JEADV 2020, 96(3):230-240。
4. 惠特尼·L，阿凯·G，等人。由EPHB4变异引起的CM-AVM2表型：与遗传性出血性毛细血管扩张症（HHT）有多少重叠？Genet Med 2019年9月；21（9）：2007-2014。
5. Annabel Maruani, Marine Durieux-Verde等人。在113名儿童腿部毛细血管畸形中寻找RASA1变异：来自法国国家儿科队列CONAPE的结果。《真皮杂志》2018年2月7日；98（2）：251-255。
6. 菲利普·E·拉平斯基，阿巴斯·杜斯蒂等人。血管内皮细胞RASA1在毛细血管畸形-动脉畸形中的体细胞二次突变。EUR J Med Genet 2018年1月；61（1）：11-16。
7. 穆斯塔法·阿梅尔，妮可·雷文库等人。EPHB4的生殖系功能缺失突变导致了第二种形式的毛细血管畸形-动静脉畸形（CM-AVM2）对ras-MAPK信号转导的解除调控。发行量2017年9月12日；136（11）：1037-1048。
8. a Martín-Santiago, Nknöpfel, Jdel Pozo等人。少毛症与毛细血管畸形-动静脉畸形综合征有关。BR J Dermatol 2015年2月；172（2）：450-4。
9. Changhyun Kim, Christine J Ko, Kenneth E Baker, Richard J Antaya。

一例毛细血管畸形-动静脉畸形综合征患者皮肤毛细血管畸形的组织病理学和超声特征。 小儿皮肤病素。 2015年1月至2月； 32 (1) : 128-31。

10. 妮可·雷文库、埃洛迪·法斯特等人 毛细血管畸形-动静脉畸形患者的RASA1镶嵌突变。 J Med Genet 2020年1月； 57 (1) : 48-52。

11. 雷切尔·T·奥弗卡什, 克里斯托弗·K·吉布等人 母体和胎儿毛细血管畸形-动静脉畸形 (CM-AVM) 由于一种新的RASA1突变, 表现为产前非免疫性积水胎儿。 AM J Med Genet A 2015年10月； 167A(10):2440-3。

12. 惠特尼·伍德查克-多纳休, 彼得·约翰逊等人 扩大RASA1毛细血管畸形-静脉畸形的临床和分子发现。 EUR J Hum Genet 2018年10月； 26 (10) : 1521-1536。 克劳迪娜·甘登、贝蒂勒·博尼奥等人。 毛细血管畸形-动静脉畸形综合征是一种典型的血管和色素皮肤镜下毛细血管畸形-动静脉畸形综合征：四例报告。 Pediatr Dermatol 2016年9月； 33(5):E337-41。

13. 海伦娜·伊兹纳多, 埃丝特·罗埃等。 脉冲染料治疗毛细血管畸形-动静脉畸形综合征 (CM-AVM) 疗效良好。 皮肤。 第37卷, 第2期, 2020年3月/4月, 第342-344页。

小头-毛细血管畸形

定义

小头畸形毛细血管畸形综合征¹

流行病学

未知。 到目前为止, 有12例得到分子证实。¹

病因学

STAMPB基因双等位基因变异 (突变) 引起的遗传状态 (在每个细胞中, STAMPB基因的两个拷贝都有突变)。 传播是常染色体衰退¹

临床方面

先天性小头畸形、皮肤毛细血管畸形、顽固性癫痫和精神运动障碍。 小头畸形从出生起就存在。 神经放射学图像显示脑周围间隙增加, 简单的回旋和进行性脑萎缩。 下丘脑发育不全、胼胝体发育不全、视神经和视交叉发育不全也可能存在。 结论: 1. 皮肤毛细血管畸形多分布于头皮、躯干、四肢和生殖器

早发性癫痫通常在出生的第一天, 在许多患者中药物上是难以解决的。 它倾向于变得不那么严重, 因此在两年的生命后也更容易治疗。

精神运动迟缓和随之而来的智力残疾在大多数患者中是严重的。 严重中枢性扁桃体不足。

手指和脚趾异常 (发育不全或缺失

指骨和指甲) 和面部 (前额后退、远端肥大、内眦赘皮、眼睑拉长、上睑下垂、耳廓低植入物、小下颌) 可能与此相关。

运动障碍 (四肢和眼睑肌阵挛)、进食困难、产前和产后发育迟缓、矮小、耳聋、肾和心脏畸形

诊断

诊断依据临床和神经放射学资料。 STAMPB基因突变的鉴定证实了临床诊断。

脑部磁共振成像、儿童神经精神科医生的评估、眼科评估、耳鼻喉科评估、心脏超声评估和腹部超声遗传分子框架的临床遗传学评价。

治疗

治疗以康复治疗为主。 神经性癫痫的药物治疗

随访是多学科的, 根据临床需要有不同的专家参与。

参考文献

1. 卡特山等。 小头畸形-毛细血管畸形综合征。 在GenereViews®中。 西雅图: 华盛顿大学。
2. 毛细畸形: 一种用特定名称来分类特定皮肤病的分类方法。 Jeadv 2015; 29: 2295-305。
3. Hori I等人。 一个新的纯合错义突变在STAMPB的SH3结合基序引起小头畸形-毛细血管畸形综合征。 人类遗传学杂志2018; 63: 957-63。
4. Naseer Mi, Sogaty S, Rasool M, Chaudhary AG, Abutalib Ya, Walker S, et al. 小头畸形-毛细血管畸形综合征: 外显体测序发现纯合子STAMPB突变的兄弟。 AM J Med Genet A部分2016; 170A:3018-22。
5. Faqeih Ea, Bastaki L, Rosti Ro, Spencer Eg, Zada Aap, Saleh Mam等人 新的STAMPB突变和一个阿拉伯FAM-ILY的额外发现。 AM J Med Genet A部分2015; 167A:805-9。

先天性毛细血管扩张性绒毛膜

定义

先天性毛细血管扩张性绒毛膜性皮肤 (CMTC) 是指萎缩 (有时溃疡) 皮肤上的一种持续性弥漫性网状毛细血管畸形, 与半横断肌相关, 伴有肢体或整个半横断肌萎缩。¹

它被列入罕见病名录。

病因病机

荷兰儿科医生Cato van Lohuizen在20世纪初首次描述了它，在文献中以不同的名称报道了它：遗传性生殖器静脉扩张症、网状血管痣、先天性静脉扩张症、先天性网状血管扩张症和Van Lohui-Zen综合征。疾病的病因至今仍不清楚，最近的研究发现，从CMTC影响的皮肤组织活检中发现GNA11基因突变。迄今为止，即使在血液中也很难识别同样的突变，如果不是百分率极低的话。²

临床方面

毛细血管和静脉性疾病的特点是低血管流量。虽然它通常有良性发展，但它可能与眼部异常（从青光眼到视力下降并有潜在的视力下降）、四肢不对称和中枢神经系统受累有关，需要医学关注。¹组织病理学检查目前起着次要作用，使CMTC的诊断具有临床性质。³

诊断

除了多普勒超声对血管异常的直接评估外，多学科的方法对常见的共病进行监测也是非常重要的。

特别是，随着时间的推移，随着眼科随访（包括不一定分布在面部的形状），以及对受影响区域的血管-皮肤成分的不断评估，监测眼部的表现是很重要的。

治疗

治疗方法是保守的。

问题1

在CMTC患者中，为了排除内脏受累，是否需要包括眼科评估的多学科随访，就像单专家评估一样？

数据解释

为了回答问题1，在文献中确定了一个系统回顾、两个病例报告和一个病例系列

其中考虑了CM-AVM患者，并重申了多专家评估的重要性，特别是眼科评估，以排除内脏血管受累。¹⁻⁴

正在考虑的研究与TAR-GET人群相关，结果一致，评估方法，将眼科检查纳入筛查和诊断随访过程。研究之间的高度连贯性。

这些研究与目标人群相关，争论与目标人群相关的共病，并使用结果的直接比较。该建议的好处是确保对疑似CMTM的患者进行更好的整体评估，以防止与未识别的内脏异常相关的潜在损害。综合的多专家评估，特别是眼科评估，将保证在不诉诸被判定为侵入性的方法的情况下进行多椎间盘评估。所分析的所有研究，包括系统审查，都同意制定建议。由于该方法的低侵袭性和早期眼科评估的重要益处，该方法的不良影响明显大于不良影响。

建议

为了排除CMTC患者内脏受累，需要进行多学科评估，包括眼压计和眼底检查。

强烈建议支持，证据等级1++

参考文献

1. 德达尼亚vs, Moinuddin O, 等人。先天性毛细血管扩张症的眼部表现。眼视网膜2019; 3 (9) : 791-801。
2. Bui TNPT, Corap A, Bygum A. cutis marmorata telangiectatica con-genita: 文献综述。孤儿网罕见病杂志。2019年12月; 14:1750-72。
3. Knöpfel N, Butzmann CM等人。丝状皮肤毛细血管扩张-先天性钙样病变，呈纤维化外观。儿科皮肤病学2020; 37: 204-6。
4. Taleb Ea, Nagpal议员等人。一例先天性毛细血管扩张性绒毛膜病的视网膜表现。雷廷案例简报2018; 12:322-5。

淋巴畸形指南

Pietro Dalmonte, Corradino Campisi, Francesco Pasetti, Bruno Amato,
Corrado Occella, Massimo Vaghi, Laura Moneghini, Ezio Fulcheri

定义和分类

淋巴管畸形(LM)是淋巴管生成的胚胎发生错误,根据解剖学和胚胎学的标准,进一步细分为两个亚组(Hamburg Classification, 1988):外隆起型和躯干型。

Runruncular LM: 这是由于胚胎发生的早期阶段发育受阻而产生的胚胎残留物。它们由“未成熟”的间叶型血管炎组成,如果受到刺激(月经初潮、怀孕、激素治疗、创伤、感染、手术),仍有生长的潜力。

躯干型LM: 它们是血管形成后期的错误。这是“成熟”的血管组织,在受到刺激时失去了生长潜力。

“国际血管异常研究学会”(罗马, 1996)的分类将MLS划分如下:

- 肌外LM:
 - a) 大囊性(同义词旧分类:囊性湿瘤)
 - b) 微囊性(同义词旧分类:淋巴血管瘤)
 - c) 合并(微囊和巨囊)
- 躯干型LM:
 - 原发性淋巴水肿
- 综合征型LMS:
 - a) 亨内卡姆;
 - b) 戈勒姆·斯托特;
 - c) 淋巴水肿-胆汁淤积;
 - D) GLA (全身性淋巴异常)。

随后分别于2014年和2018年进行了两次修订,因此国际社会普遍认同的ISSVA分类如下:

- a) 常见(囊性)淋巴畸形
 - 大囊性;
 - 微囊肿;
 - 混合的。
- b) 淋巴血管瘤或全身淋巴异常(GLA)

- c) Gorham-Stout综合征淋巴管畸形(Gorham-Stout病)
- d) 卡波西型淋巴血管瘤(KLA, 卡波西型淋巴血管瘤)
- e) 淋巴干畸形: 原发性淋巴水肿,其表现形式如下:
 - 诺-米尔二氏病;
 - 遗传性原发性淋巴水肿;
 - 淋巴水肿;
 - 少毛症;淋巴水肿;毛细血管扩张;
 - 原发性淋巴水肿伴骨髓发育不良;
 - 原发性全身性淋巴异常(Henneck-AM综合征);
 - 小头畸形或不伴脉络膜视网膜病变和淋巴水肿;
 - 淋巴水肿和后鼻孔闭锁。
- f) 其他罕见的形式: 中心传导淋巴异常(CCLA)。

建议

淋巴畸形的胚胎学亚型(肌型或肌外型)的识别允许朝着正确的临床-仪器和治疗路径的初始方向。

良好临床实践推荐

大囊型肌外(或普通)淋巴管畸形

定义

在文献中,大囊性囊肿被定义为完全或主要由直径大于1-2厘米的囊肿组成的LM,微囊性囊肿被定义为完全或主要由直径小于1或2厘米的囊肿组成的LM,或在任何情况下,这些囊肿不能抽吸或用硬化治疗。1-3

其他作者定义为大囊性的LM--囊肿直径大于2厘米的患病率(>50%);微囊肿那些没有直径大于2厘米的囊肿的LM;混合囊肿发生率(>50%)小于2 cm. 4的LM

病因学

肌外LM的病因尚不清楚。目前，遗传方法尚不可能，因为它们零星发生，没有遗传传播。GLA和GSD等罕见的形式也是如此。取而代之的是，在原发性淋巴水肿中，躯干性ML的典型表达，在所有已知的形式中至少有一个异常基因被证实（见相关章节）。

流行病学

一般人群中血管异常的全球发生率尚不确切。

据估计，整体上血管畸形的全球发病率约为1.2%，而淋巴畸形的发病率大致在每10,000名居民中1至5例之间波动。^{5, 6}

组织学

椎体外LMS的组织学特征是血管间隙的变化，根据这一参数，可将扩张的血管直径小于5 mm的小囊性和大于5 mm的大囊性区分为微囊性和大囊性。小囊性LMS壁薄，内皮扁平或略隆起，周围有稀少的周细胞，无平滑肌衬里，而大囊性LMS壁增厚，纤维状，有平滑肌细胞。淋巴管腔内有淋巴，无定形而清晰，淋巴细胞和巨噬细胞稀少；有时，他们可以获得红细胞，特别是当他们遭受创伤或当它们与静脉血管相连时；可能存在腔内瓣膜。发生LMS的组织可因血管增生本身而弥漫性剥离或伴有纤维化，有无血管周围淋巴细胞浸润。内皮细胞具有一定的有丝分裂活性，免疫细胞化学标记Ki67可检测到，淋巴差异可通过特异性标记如Podoplanin (D2-40) 和Prox-1. 7-10的阳性来证明

博物学

在大多数病例中，淋巴畸形从出生时就很明显，尽管有时它们表现得很晚（50%的病例在出生时临床表现，90%的病例在生命的前两年）。自发消退的可能性非常罕见，必须考虑是炎症-感染性发作的结果

对继发硬化和复发的囊肿行闭塞术。¹¹

病灶的大小增加是进行性的，通常缓慢，并与体细胞发育成正比，但囊内出血继发的急性体积增加并不罕见²在青春期或妊娠期，由于雌激素依赖性激素变化，也可能观察到恶化。^{3, 12}

临床方面

问题1

导致大囊性淋巴畸形诊断的临床表现是什么？

临床表现与病灶体积、部位、出血/炎症和感染性并发症有关。最常见的部位是颈面部（50%以上）、腋窝区、面部、胸壁和纵隔。这些年来，它们的数量有逐渐增加的趋势。

诊断通常被怀疑存在柔软，可压缩或紧张弹性肿胀，不疼痛，皮肤未受损。

如果规模较大，则可能导致与站点相关的功能问题；最严重的问题是：颈部和纵隔局部的呼吸窘迫和/或吞咽困难；轨道局域化中的突出和视觉扰动；内脏腹痛^{1, 13}

最常见的并发症是内囊性出血，导致畸形的急性体积增大，伴有发热、局部疼痛，甚至病灶体积明显增大，并伴有邻近结构受压的相关症状

LMS在产前超声表现已明显，临床诊断（或怀疑）在新生儿期或生命的头两年达到90%的病例，排除罕见的内脏形式。¹⁴⁻¹⁸有时病变可能持续数年不可见和沉默，然后在局部炎症并发症或腔内出血后表现为紧张弹性、红色和疼痛的肿胀。^{2, 19, 20}

即使在没有并发症的情况下，大囊性LMS的体积也趋于进行性增加。然而，在文献中有零星的可能自发消退的报道，有时是炎症-感染性并发症继发纤维化的结果。¹¹

LM进展的最大风险发生在AD期间-

由于青春期荷尔蒙的变化，这可能有助于他们的扩张。正是由于这种进展的风险，一些作者认为早期治疗是必要的，即使在无症状的情况下也是如此。¹²

数据解释

为了回答问题1，我们分析了9篇相关文章，这些文章以全面和谨慎的方式共同提示了MAC-PO-囊性淋巴畸形的建议。

在大多数病例中，仔细的病史和完整的体格检查允许临床诊断大囊性淋巴管畸形。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

对病人进行可重复的非创伤性调查。最好由该领域的熟练人员执行。研究与目标人群有关。

建议

为了证实大淋巴管畸形的临床诊断和初步评估病变范围，建议采用彩色多普勒超声作为一级无创性超声检查。

强烈建议赞成，证据等级3-4

问题3

在临床和超声诊断大囊性淋巴畸形的情况下，还有什么其他的工具研究可以让我们更好地定义畸形，以预测治疗措施和/或随着时间的推移而改变？

仪器诊断学

问题2

如果怀疑或临床上有大囊性LM的证据，哪一种是最适合的一级检查来确认诊断和评估畸形的解剖特征？

第一次诊断（或诊断怀疑）总是不确定的；随后必须进行彩色多普勒超声检查，以确认诊断和初步评估病变的范围。

彩色多普勒超声可以记录单房或多房大囊肿的征象，这些大囊肿呈等回声或高回声，在囊内出血时可能有液-液水平，这是由间隔小血管破裂引起的。

血管化仅存在于隔内，囊肿内无^{1, 11, 20}

数据解释

为了回答问题2，分析了指南1和文献11、20的两个叙述性观点，认为超声检查是直接不可知论过程中可靠的第一级方法。^{1, 11, 20}

在分析的研究中，专家们同意将彩色多普勒超声定义为淋巴畸形的一级仪器检查，因为它可以初步评估畸形的主要形态学和扩展特征及其可能的并发症。

彩色多普勒超声是一种非侵入性、低成本，

磁共振

MRI可以突出大囊肿与深部组织和器官（纵隔、咽、喉气管轴等）的关系，可视化深部和内脏的定位，并可与其他临床表现相似的病理鉴别诊断。²⁰

囊肿在T1加权像上呈低密度，在T2W序列上呈高密度，低密度小梁与间隔相对应。在出血性内容物的情况下，大囊肿可能呈现高T1W信号和液体水平。

在使用造影剂（钆）后，只突出间隔浸渍，允许在没有造影剂的情况下对T1和T2脂肪SAT显示相同信号的静脉畸形进行不同的诊断。

T1加权和T2加权序列对鳃裂囊肿、脂肪瘤、甲状舌囊肿、脓肿、甲状腺肿块的鉴别诊断也很低。

此外，与超声相比，MRI具有突出边缘和浸润区域的优势；这些数据很重要，因为它可以突出显示囊性微囊性成分，因此可以诊断混合型LMS。^{3, 9, 11, 20}

在腹膜定位的情况下，MRI允许区分诊断囊性间皮瘤、囊性成分与粘液或粘液样内容物的肿瘤性病变、淋巴囊肿、腹水、囊肿与厚壁或隔膜提示其他病理^{1, 2, 13}

数据解释

为回答问题3，共收集了6篇文章：5篇文献综述3、11、13、20、21和1篇专家意见。3、9、11、13、20、21这些研究一致认为MRI是在彩色多普勒超声检查后进行的二级仪器检查。本研究有助于对大囊性LM的切除、周围组织和内脏的受累情况进行全面的评估。这项检查不涉及重大风险，但在4-5岁以下的儿童中需要麻醉或镇静。除学龄前儿童外，核磁共振成像在全国范围内都很容易实现，但图像的检查应由具有该领域专门知识的放射科医生进行。

尽管参考文献很少，病例数也有限，但相关的研究随着时间的推移而得到巩固、统一、共享和可靠。因此，它们可以被认为与定义MRI为目标人群治疗目的的第二级调查有关。结论是一致的，显然利大于弊。因此，即使在弱的证据存在的情况下，我们也可以提出强烈的建议。

建议

磁共振可用于诊断、诊断和精确平衡MAC-囊性LM的扩展，以期待治疗。

强烈建议赞成，证据等级3-4

计算机断层摄影术

CT仅适用于MRI有禁忌症的情况，尤其是儿童，为了最大限度地减少辐射暴露，应避免使用。虽然CT可以帮助确定诊断，但它不能提供MRI的所有信息。

数据解释

目前还没有足够的研究来评估CT在大囊性LMS诊断中的作用。

建议

计算机断层扫描的适应症很少，只有在MRI有禁忌的情况下才取代MRI。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

血管造影术

血管造影（静脉造影、淋巴造影、淋巴管造影）是一种侵入性的检查，没有任何有助于诊断的因素，没有适应症，应该避免。

数据解释

目前还没有足够的研究来评估血管造影诊断大囊性淋巴管畸形的科学依据。

建议

不应该进行血管造影。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

活检

活检是指罕见的可疑病例，其中仪器检查不允许诊断为治疗目的确定性。

数据解释

目前还没有足够的研究来评估活检在淋巴畸形诊断中的作用。

建议

活检很少用于诊断目的，但当仪器检查不能确定诊断时，必须进行活检。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

产前诊断

问题4

大囊性淋巴畸形的产前诊断是否可行？

巨囊性或混合性ML可见于妊娠早期后的产前妊娠。在鉴别诊断中，操作者必须始终牢记囊性淋巴异常的可能性，尽管这种可能性很少，但它可以早期表现出来，并可以迅速发展体积，以便能够识别危险情况，特别是在颈部和/或胸部畸形的情况下。15-17

超声的局限性是难以直接直观地显示喉气管轴。

相反，产前MRI除了诊断外，还允许

评估不稳定的气道，从而确定分娩时治疗的必要性。
1, 14, 22-24

囊性LMS是由发生在妊娠第4周至第6周的胚胎发育异常引起的。它们常与非整倍体、多发性先天性异常、羊水过多、胎儿宫内死亡、Noonan综合征、Turner综合征和三体综合征有关。当囊性LM在子宫内早期诊断时，往往伴有其他异常和胎儿丢失。当LM在妊娠晚期发生时，非整倍体和OTH-ER结构异常要少得多。²⁵

LM的早期产前诊断必须在确定任何染色体异常的情况下完成。

如果存在异常核型（来自羊水或绒毛膜组织）和/或严重的相关异常，妇女必须得到产科和妇科医疗中心的照顾（根据意大利法律），以评估在头三个月后自愿终止妊娠的可能性。²²⁻²⁴

结论：大囊性（或混合性）LM的超声监测、胎儿MRI对颈纵隔的定位、核型及超声寻找其他结构异常是重要的。

数据解释

为了回答问题4，我们分析了7项关于胎儿诊断大囊性淋巴畸形可能性的研究：5项叙述性综述、14、16、23-25项回顾性队列研究17项和一系列临床病例¹⁵

所分析的研究结论相互一致。彩色多普勒超声和非对比核磁共振成像都是非侵入性的，对胎儿完全没有风险，对妊娠也没有负面影响。在整个国家范围内，工具调查的可行性是好的。这些研究与目标人群相关，利明显大于弊。

建议

1. 大囊性（或混合性）淋巴管畸形在第一次三胎妊娠后易被胎儿超声诊断；在鉴别诊断时，建议始终牢记胎儿囊性淋巴畸形的可能性

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

2. 颈部大囊性淋巴畸形存在气道阻塞风险；在这种情况下，胎儿MRI不需要对比，因为超声

不能充分显示胎儿的喉咙轴。

强烈建议赞成，证据等级3-4

3. 对于早期诊断为大囊性LM的胎儿，建议通过超声检查胎儿的核型。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

问题5

如果产前诊断大囊性淋巴畸形，应该采取哪种策略？

无论胎儿时期诊断的大囊性（或混合性）LM的位置如何，畸形的体积演变都需要仪器监测（超声波和无对比的MRI），有不可预测的体积增加的风险。^{23, 24}

在没有气道偏移/压迫的情况下，直径大于5厘米的颈部或颈纵隔大囊性LM可以被认为是剖宫产的指征。

对于宫颈或颈纵隔区域的巨囊性LM，胎儿MRI（无对比）可以预测有气道阻塞风险的胎儿分娩时需要进行治疗。特别是，胎儿MRI可以预测出口的需要（“子宫前产时治疗”），评估畸形与喉咙轴之间的接触程度，这应该得到精确的监测。当LM与气道接触并环绕气道超过一个半周期时，应考虑气管造口术。此外，接触延伸越长，越有可能需要出口和气管切开。^{26, 27}

手术方法包括母亲全身麻醉、低位横腹式剖宫产和子宫切开术。胎儿的头、颈、上胸和一侧上肢外化，其余胎儿身体留在宫腔内，以维持子宫体积和胎儿的温度；通过这种方式，胎儿继续得到胎盘的支持。手术顺序包括：喉镜下插管；支气管镜检查伴插管；气管切开术。一旦气道固定，脐带中断，分娩结束。然后将新生儿转移到重症监护室，进行畸形的产后治疗（手术、硬化治疗、药物治疗或仅临床监测）。¹⁸根据一些作者的说法，退出程序后最好使用博莱霉素（0.5毫克/千克水溶液剂量）进行硬化治疗，而不是通过

外科手术，他们认为这一程序是退出后的第一个治疗选择，但在这方面没有共享的操作协议。23、24

胸壁LMS的发生率远低于颈部、纵隔和腋窝部位。对于这些场所，不需要提供出口式手术，可以根据畸形的体积允许自然分娩。28

大囊性LM在子宫内和出生后都有可能自发复旧，据报道发病率约为9%。23, 24

数据解释

为回答问题5，确定了六篇文章，其中五篇叙述性评论18、23、24、26、27和一系列案例。28

所分析的研究一致认为有必要对子宫内诊断的大囊性（或混合性）淋巴管畸形进行仪器监测，他们一致认为分娩方法和治疗措施，结论是可靠和一致的。

通过核对表评估的证据质量是好的。

至于这些程序的可行性，转回的文章强调了如何将这种治疗保留给在助产方面经验丰富、配备新生儿重症监护室和熟悉新生儿期血管畸形治疗的操作人员的中心。

建议

1. 如果产前诊断宫颈纵隔大囊性（或混合性）淋巴管畸形并有气道结构，则应指示气管切开出口（“子宫内治疗”）程序和随后的新生儿血压护理治疗。根据专家组的经验推荐良好的临床实践
2. 如果胎儿诊断为伴有染色体异常和其他严重结构畸形的大囊性（或混合性）淋巴畸形，必须进行终止妊娠评估。根据专家组的经验推荐良好的临床实践

治疗

问题6

大囊性淋巴畸形的治疗程序是什么？

与微囊型LMS相比，大囊型LMS具有浸润型结构，其演化更为渐进，具有压缩和移位的倾向，不具有浸润性。

手术和硬化治疗代表了大囊性LMS的治疗标准，但目前还没有明确的证据表明这两种方法中哪一种应该作为首选。

特别是，这种方法没有具体的指导方针，文献也没有证明一种方法优于另一种方法。29

在没有症状、发育和功能问题的情况下，治疗可以推迟到两岁后。如果症状仍然存在或很轻微，则有理由继续进行临床监测，并放弃治疗，最好结合MRI重新评估（无对比）以确定病变的体积稳定性。然而，有些作者并不认同这一方向，他们认为即使在无症状的情况下，早期治疗也表明了这些疾病进展的高风险。12

对于症状性和/或发育性疾病，没有指导方针，标准的治疗方法是以硬化治疗和切除手术为基础，有时是合并治疗。

外科手术

根据一些作者的观点，手术保留给微囊型，而硬化治疗最好重新服务于大囊型LMS。在微囊形态下进行有效硬化治疗的困难及其更大的进展性支持了这一指征。根据其他人的观点，手术是治疗宫颈巨囊性LMS的首选选择，尤其是在儿童年龄。11

在所有情况下，患者都应被转诊到多学科机构，并委托给熟悉这类损伤的外科医生，因此他知道如何在不损害虚拟结构的情况下切除这些畸形。11

手术并发症有：淋巴硬化伴术后淋巴集合（血清瘤）、乳糜泻、感染、出血、短暂或永久性神经损害（更常见的是复发性膈神经、迷走神经和喉神经损害）、Horner综合征。27, 30

就长期结果而言，复发的发生率很高，而且通常由不完全切除所维持，因此必须强调尽可能彻底的切除的重要性。29

功能风险和发病率高的部位是颈部、胸部（纵隔）和眼眶区域，其具体问题在第5章（见“危险部位”）中强调。

硬化疗法

硬化治疗是一种必须在全麻下直接超声引导下穿刺的手术。静脉造影控制通常是不必要的。只有在成人的小囊性畸形中，硬化治疗可以在患者清醒时进行。在注射硬化剂之前，必须至少部分地清除腔内液体。³

单腔型是硬化治疗中最受益的。

所用硬化剂有：OK 432（匹克班尼）、乙基醇、博莱霉素、平阳霉素（又称博莱霉素A5）、强力霉素、四环素、多醇、十四烷基磺酸钠。³⁰

硬化剂类型的选择是基于中心和操作者的经验；选择是严格依赖于操作符的。

最严重的并发症是使用酒精作为硬化剂引起的；主要损害涉及皮肤、粘膜和周围神经；建议在使用酒精方面进行SPE-cial培训，以便将发病率降至最低。

复发或部分结果是硬化治疗长期的主要问题，而在短期和短期内，结果通常是有利的。过程可以重复。

硬化治疗和手术可以联合或连续地用于LMS。^{33, 34}在2020年发表的一项关于726例头颈部LMS硬化治疗的系统综述和荟萃分析中，大囊性LM完全治愈（症状消失和临床检查阴性）的报告率为53%，而微囊性LM和混合性LM的治愈率分别为35%和31%。

在UST2019发表的154例眼眶LM硬化治疗的系统回顾和Meta分析中，54.9%的病例完全治愈，并发症发生率低（2.7–3.4%），暂时性并发症发生率高（58.5%）。³⁵

数据解释

为了回答问题6，分析了以下科学研究：两个系统综述，并进行了Meta分析，^{4, 35}

四次叙述性审查、11、30、32、34两个案例系列^{29、33}和一项共识³¹

研究表明，对于大囊性LMS的治疗标准是切除手术和超声引导下硬化治疗，但对于其中一种方法优于另一种方法以及哪一种方法应该作为首选治疗方法，目前还没有明确的证据。

最近的趋势似乎更倾向于硬化治疗，因此是一种有效的、可重复的程序，并发症或不良事件的风险较低。然而，这两种治疗方法的总体风险-效益平衡并不允许做出明确的判断，它们还没有根据患者的年龄和病变部位制定出关于最佳治疗策略的明确方案。

多学科转诊中心的经验，特别是操作者（外科医生和介入放射学家）的经验在治疗中起着至关重要的作用，这些因素也会影响患者或父母对治疗程序的接受程度。通过检查表评估的两个系统评价的Meta分析的证据质量被发现是好的。

这些研究的结论是一致的，没有冲突，即使它们不允许确定一种治疗程序优于另一种治疗程序。

建议

治疗策略、手术或硬化治疗的选择必须基于多学科方法和对单个病例的准确全面评估（患者年龄、病变部位、治疗过程的风险和益处）。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

硬化剂的选择

问题7

大囊性淋巴畸形患者治疗其他硬化的首选硬化剂是什么？

传统的硬化剂有四羟基硫酸钠、OK-432、乙醇、强力霉素、博莱霉素和平阳霉素（又称博莱霉素A5）。

在最近引进的药物中，受到越来越多的支持的是博莱霉素，它是一种具有抗肿瘤作用的细胞毒性抗肿瘤药物，也利用了它的抗肿瘤作用。这种药物的优点是引起较少的炎症反应，从而减少局部水肿，同时保持较高的硬化性EF-

Pect所用药物比其他药物多；这一方面使博莱霉素特别适合于密闭空间，如眼眶。

博莱霉素广泛应用于大囊型、混合囊型和微囊型，部分获益率超过90%，完全获益率60%。^{25, 36}

每个疗程的最大推荐剂量为0.5毫克/千克，最大累积剂量为5毫克/千克。34一次疗程与另一次疗程之间的建议间隔时间变化很大，从至少4周到6个月不等。

博莱霉素对淋巴管囊肿内皮细胞的作用是通过抑制DNA合成介导的硬化作用。

副作用是：流感样症状、短暂脱发和皮肤色素沉着，此外还有肺纤维化的晚期风险。博莱霉素可能导致肺损伤（晚期肺纤维化）的可能性自20世纪60年代以来就已为人所知，但目前硬化治疗后随访不到5年，没有肺部并发症的报道。应该记住，博莱霉素肺损害似乎发生的时间更长，剂量比硬化剂治疗所用的剂量更高。^{36, 37}

强力霉素是另一种广谱抗生素，用作硬化剂（四环素类）、金属蛋白酶（MMPs）、血管内皮生长因子VEGF（“血管内皮生长因子”）的抑制剂。该药物即使在高剂量下也耐受性良好，价格低廉，对微囊型非常有效，因此在扩展的LMS中显示。它也有较低的并发症发生率；其中，应注意牙齿染色的风险。³⁸

平阳霉素（博莱霉素A5）与标准博莱霉素结构相似，我国使用平阳霉素。

在大囊性和微囊性病变中，泡沫中使用多醇是一种安全有效的治疗方法，优良率分别为47%和41%，手术并发症发生率极低。然而，这种药物的使用仅限于囊性LMS。^{39, 40}

在2020年发表的关于726例头颈部LM硬化治疗的Meta分析系统综述中，总或部分获益超过80%，其中以大囊型疗效最好。硬化剂效果最好的是强力霉素（64.3%），而酒精、博莱霉素，OK-432和乙醇胺。

强力霉素治疗效果最好，但并发症发生率也最高。

发病率（周围神经损害）为1.2%，局部并发症占14%。

总的来说，本综述表明硬化治疗的结果因所使用的硬化剂而异。⁴

在最近的另一个系统综述中，对1325例微囊和/或大囊性LMS患者的病例系列进行了荟萃分析，并使用不同的药物进行硬化治疗，相反，结论是博莱霉素是首选硬化剂，因为相同的疗效与低水平的不良事件相关。³⁷

博莱霉素的选择与EF-Ficishy（似乎可以与其他硬化剂媲美）无关，但与并发症发生率低有关，尤其是与乙醇相比。

总之，可以说，在文献中，硬化剂在疗效和安全性方面优于其他硬化剂尚未被证明，结果和并发症因所用药物而异。唯一的例外是在受限区域和功能危险区域使用博莱霉素，在这些区域治疗的水肿效果必须受到限制。^{37, 38, 41}

并发症的最高发生率与乙醇的使用有关（皮肤坏死和神经损害），因此不建议在颈面部定位中使用乙醇。³⁷

数据解释

总体而言，各种硬化剂的疗效、副作用和风险都是相同的。为回答问题7，共进行了6项研究，包括2项荟萃分析系统综述，4，37项系统综述，41项叙述性综述，38，40项和一系列临床病例。³⁶

在各种硬化剂中，研究表明更多地使用博莱霉素，它显示出良好的疗效和低水平的不良事件。然而，该药物不能被认为是首选硬化剂，唯一的例外是必须利用其低水肿效应的再狭窄部位（如眼眶区）。研究一致认为博莱霉素仅在眼眶区是首选药物。

在所有其他病例中，多中心的经验和良好的临床实践是选择硬化剂的基本要素。研究的结论似乎是一致的和没有冲突的；通过核对表进行Meta分析的两个系统评价的证据质量被发现是好的。

建议

1. 硬化剂的选择与畸形的部位和手术者的经验有关。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

2. LM (宏-微-囊) 局限于局部区域, 有功能损害的风险, 首选药物是博莱霉素。

强烈建议赞成, 证据级别1-

它们总体上是发育性和浸润性病变。

没有产前诊断的可能性。

数据解释

为了回答问题8，考虑了2项临床研究（指南和叙述性评论），这些研究分析了微观和宏观淋巴管畸形，因为这些通常是相关的。

微囊性LMS多见浅表性钙化，累及皮肤和粘膜，临床诊断容易。

核外（或普通）微囊型淋巴畸形

临床方面

问题8

微囊性淋巴管病变发病时（首次诊断或临床怀疑）的临床表现是什么？

微囊型LMS具有浸润性； 最常涉及的是面部、颈部和胸部。

最常见的部位是浅表部位（皮肤、口腔黏膜、舌头、生殖器区、结膜），病灶出现囊泡，渗出和出血，导致溃疡、审美障碍、疤痕、疼痛、细菌感染、生活质量受损，有时还会贫血。除了这个一般的临床图片外，与畸形部位有关的功能性并发症也增加了。病史在生命中逐渐恶化（损伤和相关并发症的数量逐渐增加）。

在皮肤层面，微囊性LMS更多的是细菌感染，通常难以根除，其治疗是对症的（抗生素和类固醇）来限制或根除急性事件，然后可以随后进行特定的治疗。当它们位于更深的地方（皮下、腹膜后、中膜、颈部）时，它们可能会导致软组织肥大和不对称^{1,2}

□腔黏膜和舌部的局限可导致□腔出血、吞咽过多、巨舌、□底肥厚、下颌困难、言语困难、牙错合、面部不对称、呼吸困难。1. □腔黏膜和舌部的局限可导致□腔出血、吞咽过多、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚、□腔粘膜肥厚

骨局部化是非常罕见的。

建议

小囊泡皮肤和粘液膜渗出、出血、浸渍和感染的存在必须有助于微囊性淋巴管畸形的诊断。由于这些畸形是进展性的，早期诊断对治疗有重要作用。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

仪器诊断

问题9

为证实微囊抽搐LM的临床诊断和评估治疗预期中的扩展，需要进行哪些工具性研究？

首先要进行的临床诊断是彩色多普勒超声检查，它显示畸形区域有不均匀的外观，有等回声和低回声组织，在病变范围内有许多液体含量的小的中央以下囊肿，最常见的分布在皮下和皮下结缔组织中，没有分裂面的证据。MRI是第二层次的检查，它遵循超声评估，并允许确定病变的范围，通常导致占据咽周和喉间隙、纵隔和腹膜后。

一般来说, MRI对扩展预算特别有用, 但应注意微囊形态很难用MRI识别, 即使在注射造影剂后也是如此: 鉴别诊断首先是静脉曲张。

对这些畸形演变的监测最好用超声进行，如果临床和超声像征证据表明病变恶化，建议用MRI重新评估。¹

数据解释

微囊性LMS的临床表现必须与仪器研究相结合，以便平衡病变的扩展和监测演变。

目前还没有足够的研究来评估超声和MRI在微囊性LMS诊断中的作用，也没有随着时间的推移对这些病变进行仪器控制的操作方案。

建议

临床表现必须得到仪器检查（超声和MRI）的证实和支持，以确定病变的范围，特别是在怀疑皮肤和黏膜的深度定位时。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

治疗

问题10

微囊性淋巴畸形的治疗程序是什么？

目前尚无治疗微囊性LM的指南，治疗方法主要有硬化治疗、激光治疗、射频消融、手术治疗和药物治疗等。

这些治疗方法都不能被认为是一种果断的治疗方法，并优于其他方法，十大优点是将它们用于各种联合策略，以解决现场和临床问题。

考虑到囊肿体积小，难以或不可能进行硬化治疗，许多作者认为手术是首选的治疗方法，同时考虑到由于这些异常的浸润性质，不可能进行根治性切除，因此复发的风险很高。

激光广泛应用于浅表、皮肤和粘膜形态，但对于深部ER部位不乏适应症（间质激光、血管内激光）。

射频消融很少使用。

药物治疗仍然不在标签上，用于同情

目的或在任何情况下，所有其他（侵入性）治疗失败（见“药物治疗”）。

单独采取的所有现有疗法的有效性都是部分的、不完全的和短暂的，复发率非常高，因此在大多数情况下需要多学科的管理。²⁹

外科手术

根据一些作者的观点，手术保留给微囊型，而硬化治疗最好重新服务于大囊型LMS。在微囊形态下进行有效硬化治疗的困难及其更大的进展性支持了这一指征。

在所有情况下，都应将病人转诊到多学科机构，并转诊到熟悉这类伤害的外科医生那里。¹¹

根治性切除微囊型的可能性一般很低，复发的风险很高。Bleomy-Cin硬化治疗联合或随后的手术是一种最近引入的降低复发风险的技术，但其结果需要验证。^{2, 33, 42}

微囊性LM最常见的部位是颈面部。本组畸形多位于舌骨肌上位，常浸润口腔、口咽、舌、腮腺、颌下腺、会厌上区、咽旁及咽后间隙。因此，根治性切除这些病变是很少可能的。

在颈面部定位手术中，面神经标测和连续肌电图监测是术中不可缺少的。在其他部位，浅表形态的手术包括切除部分被畸形浸润的皮肤和皮下，为此需要使用植皮、旋转皮瓣和皮肤扩张器。

在深度定位和组织增生的情况下，切除手术是指减少病变体积。

如果面部不对称并导致患者出现严重的心理社会问题，必须非常谨慎地建议手术，并向患者说明，面对发病率高的风险和病情恶化的潜在风险，没有一定的结果保证。

手术的主要并发症是：淋巴硬化伴术后淋巴集合（浆液瘤），永久性或永久性神经损害（最常见的是膈神经、迷走神经和喉神经复发），Horner's

综合征，手术创面愈合困难，形成瘢痕疙瘩，感染，早期复发。

功能和发病风险较高的部位是颈部、胸部（纵隔）和眼眶区，其具体问题在第5章（见“面临风险的Lo-Counts”）中强调。

硬化疗法

Il farmaco maggiormente utilizzato è la bleomicina, in quanto poco edemigena e priva di neurotossicità per cui si può utilizzare nelle lesioni adiacenti al nervo facciale e per quelle dell'orbita. 2, 35, 43

应用最广泛的药物是博莱霉素，因其水肿小，无神经毒性，可用于面神经和眼眶附近的病变。2, 35, 43 对于舌、粘膜和皮肤的浅表病变，博莱霉素似乎效果很好；它可以直接注射到淋巴囊泡中，也可以直接注射到黏膜中，也可以直接注射到靠近淋巴囊的皮肤和皮下组织中。在上呼吸道定位中，博莱霉素可与CO₂激光联合使用。2

博莱霉素硬化治疗也适用于微囊性LM所致的巨舌；它允许良好的恢复，有可能使舌体积正常化和口内黏膜小泡消失。建议每4-6周治疗一次，药物剂量为0.2mg/kg(0.75-1U/kg)，博莱霉素累积量小于15U/kg。36在口腔局部，巨舌和口底受累可能是舌下垂的原因，这种情况会导致畸形、颊口改变、咀嚼和说话困难。在这种情况下，它表明联合治疗标签外的药物治疗（雷帕霉素）与硬化治疗（博莱霉素）和外科手术减少舌头或口底厚度。治疗应该在早期进行，因为晚期治疗会损害颌骨的发育和牙列。2父母应该充分了解失败的风险和手术的可靠性。

其他硬化剂有：OK432，聚多卡醇，乙醇，强力霉素，乙醇胺。强力霉素治疗效果最好，并发症发生率也最高

最近引进了一种新的治疗微囊性病变的技术（“类淋巴造影技术”），它包括在畸形处插入多个小针，随后缓慢输注scler-rosing Agent。4

射频消融

该技术被用于口腔微囊性LM的一些中心。在文献中，主要系列包括26例。这种治疗似乎是有效的，耐受性好，营养恢复快，并发症少。

其原理是在低温下破坏病理组织，对周围组织的热损伤很少。对于较深的组织（粘膜下），可以进行高频消融；对于较浅的病灶，可以进行低频消融，同时进行持续的盐水冲洗。手术应在麻醉和插管下进行。

这种疗法最常见的适应症是少量但反复出现的浅表出血和对抗生素不太敏感感染。

总之，射频是激光治疗口腔淋巴囊泡的有效选择，但经验非常有限。44

激光疗法

CO₂激光器和钕YAG激光器（钕钕铝石榴石激光器）的效果最好；后者可以是表面的或内膜的。Nd:YAG激光是治疗皮肤粘膜浅表微囊型最有效的方法。CO₂激光治疗口腔畸形性Lo-Calalization取得了满意的效果。

脉冲染料激光器和二极管激光器使用较少。

最常见的不良后果是瘢痕和局部复发。

CO₂激光非选择性地汽化浅表囊泡并封闭淋巴通道，但在改善症状的同时，很少能降低最终结果；这种方法的缺点包括需要局部或全身麻醉，以及副作用，如持续的脑出血、永久性的低凝和瘢痕后退。1064nm波长的Nd:YAG激光作用更有选择性，导致皮肤小囊泡的光凝，但它可能有与CO₂激光相同的缺点（疤痕和复发）。

同样的腔内激光可用于口腔、舌和声门上气道的微囊-抽搐LM，即使在一岁以下的患者中也是如此。细胞内激光包括两大类：血红蛋白专用激光波（Hemoglobin专用激光波）和液体专用激光波（水专用激光波）。

WSLWS激光以淋巴液为靶点，其中，1064-、1320-、1470-nm激光能够在淋巴囊肿内产生热损伤，因为它们被液体和胶原吸收，导致囊壁收缩。⁴⁵

腔内激光治疗的目的是缩小体积，扩大畸形；治疗是多重的，在大多数情况下允许有利的结果，即使是短暂的。

采用波长808 nm的半导体激光治疗舌浅部微囊性LM，虽有消融效果，但有瘢痕纤维化。

采用595 nm脉冲染料激光治疗直径1—4 mm的粉红色微囊性LM（即含血）；这也有积极的影响，在某些情况下，从COS-METIC的观点，没有显着的副作用；因此，治疗可以重复进行。复发是经常的，因为它只作用于非常表面的症状。

激光治疗可以与其他治疗选择（手术、硬化治疗、射频消融、药物治疗）结合使用。

关键是要尽量减少激光对LM周围或被LM渗透的结构的热效应，使用冷水灌溉和冷冻压缩。

激光的早期并发症包括：浅表皮肤烧伤、感染、疤痕、溃疡、出血、短暂的神经（面神经）损伤。

激光治疗可以每3-6个月重复一次。

数据解释

在微囊性LMS中，没有治疗标准，但有几种选择也可以联合使用。

最近的几篇文章报道了手术、硬化治疗、激光和射频治疗的良好效果，但病例史有限。目前只有两个重要的科学系统综述（分别为726例和154例患者）对有意义的病例史进行了荟萃分析，最近报道了宏观和微观囊性淋巴畸形硬化治疗的结果，但没有给出任何明确的结论，也没有给出一个方案。此外，使用的参数和报告的数据非常异构，难以协调，尤其是因为结果往往不完整。

为了解决这一问题，我们分析了八项临床试验：两项荟萃分析的系统评价，4，35，两项间接评价，2，44和四个病例系列。33，36，43，45

从这些研究中发现，没有证据表明一种方法优于另一种方法，无论是在治疗上还是在控制疾病的演变上，也没有治疗选择可以被认为是首选。即使只是部分和/或暂时的，联合治疗也能取得最佳效果。

建议

微囊性LM无首选治疗方法。最佳的治疗方法是四种治疗方法（手术、硬化治疗、激光和射频）的不同组合。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

药物治疗

问题11

微囊性和混合性（微-大-囊性）淋巴畸形的药物治疗的可能性是什么？

对于微囊性或混合性、有症状和发展的LM，标准治疗难治，提示非标签药物治疗。雷帕霉素（西罗莫司）不仅对LM有最好的疗效，而且对所有低流量血管畸形也有最好的疗效。第一篇关于西罗莫司作为抗血管原药物的良好结果的文章发表于2011年。

它是一种大环内酯类抗生素，最初是一种抗真菌药物，后来在儿科时期用作肾移植的免疫抑制剂。

它作为mTOR因子（雷帕霉素的mammalian靶点）的抑制剂，进而激活蛋白质合成和血管生成。此外，西罗莫司还能阻断血管内皮生长因子，并阻止刺激血管生成的“缺氧诱导因子-1”。

儿童口服西罗莫司的标准剂量为0.8mg/m²，每日2次；成人口服西罗莫司的标准剂量为0.05mg/m²，每日2次

然后可以改变剂量，以维持药物血水平在5至10纳克/毫升之间。⁴⁸根据某些情况，治疗范围可以在10至15纳克/毫升之间波动。

对于浅表皮肤畸形，雷帕霉素也可以局部使用。

在最近的一项系统综述中，包括2项随机对照试验和2项前瞻性非随机试验—

本文对317例血管畸形（包括108例淋巴畸形）口服西罗莫司和56例托比卡西罗莫司的治疗结果进行了分析。

LMS（108例）中，95%的病例得到改善，77.8%的病例畸形体积无特异性下降。⁵¹

口服西罗莫司最常见的副作用是：肠炎、血脂异常（高甘油三酯血症和高胆固醇血症）、感染、伴有白细胞减少和血小板减少的Bonerow抑制、胃肠道症状、湿疹。

一个主要问题涉及感染卡氏肺囊肿肺炎的风险；因此，在整个治疗期间，使用甲氧苄啶磺胺甲恶唑进行预防性治疗。

在50例儿童患者中，89.3%的患者对雷帕霉素有良好的（完全或部分）反应，副作用少且耐受性好。⁴⁶

完全反应是指畸形和症状完全（临床和放射学）消失；部分响应表示改善>20%。

在胸部、腹部和内脏部位，西罗莫司的有效性一般比在面部部位更有限。

目前对口服西罗莫司的最佳剂量和治疗时间尚无共识。⁵¹

口服雷帕霉素在新生儿期也有效，可用于压迫和分流气道的LMS，目的是减少气管切开的需要。⁵⁰

不幸的是，关于新生儿的疗效和副作用的信息仍然非常缺乏。

即使在新生儿中，最初的剂量也是0.8毫克/平方米，每天两次，然后血液水平维持在4至12纳克/毫升之间。然而，有些人更喜欢使用起始剂量的一半。

所有年龄的平均疗程为12个月

以下正在建设中：

- 一项前瞻性多中心开放研究（称为SILA），以确定雷帕霉素对标准治疗难治的复杂LM的有效性和安全性；⁵³

- 一项单中心前瞻性II期研究，对标准治疗难治的低流量血管畸形患者应用西罗莫司治疗，中位12个月；⁴⁸

- 一项2期随机观察性法国多中心研究，招募50名年龄在6至18岁的大型患者

和复杂的低流量血管畸形。这项研究的目的是解决目前对西罗莫司在缩小畸形体积和范围方面的疗效不确定的问题。该项目强调了目前缺乏指导方针和临床试验，并强调了治疗期间体积的适度减少（用MRI评估）与症状的显著改善之间的差异。⁵⁴

总的来说，口服西罗莫司是一种有效和安全的疗法，在大多数情况下能够减轻症状并提高生活质量。^{48, 50}

尽管有临床改善的证据，但MRI显示只有少数病例的肿瘤体积显著缩小。⁴⁸

另一种用于LM的难治药物是西地那非，但其抗血管生成作用仍在研究中。一般来说，这种药物没有说服力，也不鼓励使用。

西罗莫司也被局部用于皮肤淋巴囊泡的治疗，目的是减少局部症状和炎症-感染性皮肤病并发症的发生率。^{51、55、56}目前，局部西罗莫司在皮肤定位中的应用是多么罕见和矛盾。

资料解释：系统性雷帕霉素（口服）为回答问题11，我们分析了以下科学研究：三个系统综述，^{47、49、51}三个系列临床病例^{46、50、52}和与三个正在进行的试验有关的方案，其中两个尚未完成：一个单臂前瞻性多中心试验，⁵³一个II期前瞻性研究⁴⁸和一个II期多中心试验。⁵⁴

总的来说，标签外药物治疗的结果及其定义非常不一致，尤其是因为使用了不同的术语和描述。对结果进行系统比较是不可能的。

在大多数文章中，没有报道西罗莫司治疗的确切和/或均匀的反应，而是使用了诸如“显著改善”、“显著体积缩小”、“显著恢复”、“部分反应”等术语。因此，除了报告的病例数总是不多之外，结果也不具有可比性。总的来说，我们可以说，大多数患者在症状和生活质量方面有部分缓解和部分受益。

因此，药物治疗的首要目标是控制疾病的症状和进展，保持功能和保持最佳的美学外观；但有一个低水平的证据

西罗莫司可以改善这些肿瘤的预后。

治疗的持续时间和剂量在报告的ED病例中也不同，因为这里也没有指南，尤其是对儿童和婴儿。

还应指出，主要研究中使用的方法水平较低，缺乏随机对照试验和结论，治疗结果定义的异质性，毒性风险定义不佳。

推荐全身用雷帕霉素（口服）

1. 对于有症状、进行性和难治性的囊性淋巴畸形，推荐使用雷帕霉素的标签外药物治疗，而不是常规治疗。根据专家组的经验推荐良好的临床实践

2. 治疗的初始剂量为0.8mg/m²，每天两次，目的是将雷帕霉素的血浆水平维持在5-15 ng/ml范围内。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

3. 在缺乏指导方针和统一方案的情况下，建议12个月的治疗时间，并定期进行临床、血液学和仪器检查。根据专家组的经验推荐良好的临床实践

资料解释：外用雷帕霉素（西罗莫司）

本文分析了近期三项有关局部应用西罗莫司治疗浅表微囊性淋巴畸形的临床研究：一系列病例，55项系统评价，51项II. 56期多中心临床试验。治疗的持续时间也是不平衡和不明确的。

总的来说，关于局部应用西罗莫司治疗皮肤微囊性淋巴畸形的有效性的证据水平很低。

推荐外用雷帕霉素（西罗莫司）

1. 局部使用西罗莫司是一种标签外疗法，用于皮肤微囊性LMS以减少渗出液、出血和水泡、皮肤增厚、疼痛和瘙痒、美容问题。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

2. 您可以使用乳膏或液体溶液，但最好使用浓度在0.015%-8%范围内的乳膏（大多数使用剂量为0.1%）。根据专家组的经验推荐良好的临床实践

危险的本地化

LM颈部纵隔压迫和气道破坏。气管切开指征

问题12

颈纵隔囊性淋巴管畸形合并气道压迫和阻塞的正确治疗方法是什么？

大囊性或混合性颈部ML有喉气管气道结构的证据，无论病变的大囊性或微囊性病变，当病变与气道接触并包围气道50%以上时，都应评估气管造口的必要性。MRI可以提供气管切开的预测指标，评估畸形与喉气管轴之间的接触程度。应监测这种接触的程度。26、57

如果需要硬化治疗，气管切开术是非常可取的，尽管文献中有零星的报道表明在不进行气管切开术的情况下进行连续硬化治疗。20

另一方面，如果选择手术，并希望全部或次全切除畸形，则没有必要进行气管切开（如果已经存在，如果手术成功，可以在出院前重新移动）。对于颈部位置，手术入路最好是沿胸骨-锁乳突前缘的颈前外侧），对于颈纵隔LM，联合胸骨正中切开。

纵隔LMS多为浸润型（微囊型或混合型），位于上纵隔和前纵隔，大多数情况下不造成气道阻塞。应该重申的是，无论发生在哪个部位，MRI都为气管切开的需要提供了预测参数。27, 58

对于罕见的纵隔囊性LMS合并气管压迫和阻塞的病例，气管切开无效，硬化治疗无效，切除手术成为唯一选择；在这种情况下，手术建议通过胸骨正中切开，可能用硬化剂（博来霉素）冲洗手术野。59

另一方面，如果气管梗阻是严重的，可以进行硬化治疗，但为了避免长时间的插管和留在重症监护室，需要进行大脑切开术，因为术后水肿的程度和持续时间不可预测。⁵⁹

对于无症状或症状轻微的病例，并有仪器证据(MRI)显示气道结构不存在，建议采取保守策略并进行临床-仪器随访。

结论：在纵隔区域，硬化治疗应被视为高风险程序，而外科手术可以进行，并发症发生率低，效果好，只要在专家手中和多学科的观点。⁵⁹

手术并发症有乳糜胸、复发性膈神经、迷走神经和喉神经损伤、出血和感染。

雷帕霉素的抗血管生成药物治疗可与新生儿手术或硬化治疗结合使用，以减少病变体积，因此需要气管切开（见“药物治疗”）。

开始剂量为0.8mg/m²，每天两次，然后调整剂量以维持血液水平>4纳克/毫升（推荐水平为4—12纳克/毫升）

在产前诊断的情况下，如果有证据或有充分理由怀疑在出生时气道阻塞并伴有呼吸窘迫，应计划进行气管造口术，并应作为子宫前产时治疗计划的一部分。²⁶

在很小的年龄进行气管造口涉及到兰格发育的延迟，即使只是暂时的；气管切开时患儿的年龄及其硬脑膜是至关重要的。到目前为止，对于幼儿气管切开术还没有共同的特异性指标。²⁶

在所有情况下，患者都应被转诊到多学科结构，并委托给熟悉这类损伤以及颈部和纵隔复杂解剖的外科医生，因此该医生知道如何在不损害重要结构的情况下切除这些畸形。¹¹

数据解释

为了回答问题12，考虑到这些反常现象的罕见性，对最近的所有文章都进行了详细分析，从整体上看，这些文章允许做出详尽的回答；有四份叙述性评论^{11、26、27、59}和两个案件系列。^{52、60}

特别是，很明显，在大囊性或混合性

颈部和颈纵隔淋巴管畸形伴喉气管气道阻塞，确保通气辅助在治疗前是至关重要的。

对于这些患者，主要是儿科患者，讨论的重点是气管切开的必要性评估；只有在之后才能进行选择性治疗（手术和/或硬化治疗）。

关于气管切开的决定必须始终明确，瞬时气管切开必须被认为是在有危险的情况下不可缺少的程序，无论患者的年龄如何。

这些畸形的切除手术涉及一个漫长而复杂的手术，承受着高发率的风险；由于这个原因，这些病例应该在高度专业化的中心处理，外科医生必须精通这种类型的损伤。通过核对表评估了证据的质量，总体上被评为良好。

这些研究与目标人群相关，结论一致，但存在潜在的偏差风险，特别是在考虑有限序列的情况下。最后，在介入治疗的同时应用拉帕霉素的药物治疗的良好效果值得注意，参考“药物治疗”。

建议

1. 建议在任何治疗前始终进行MRI检查，以评估病灶是否以及在多大程度上与气道接触，因为MRI能够提供气管切开需要的预测参数。强烈建议赞成，证据等级3-4
2. 在畸形与喉气管轴接触的情况下，必须监测这种接触的范围及其位置。
根据专家组的经验推荐良好的临床实践
3. 对于有喉气管气道阻塞的大囊性或混合性颈部LMS患者，在进行任何有创治疗之前，应始终评估气管切开的必要性。
强烈建议赞成，证据等级3-4

轨道的毫升

问题13

眼眶区囊性（巨、微、混合）淋巴畸形的治疗选择是什么？

眼眶LMS临床上主要表现为上睑下垂、眼球突出、眼球运动受限、近视、暗点、视神经压迫、审美障碍、疼痛、挫伤和局部出血。

早期治疗是预防视力损害的关键，包括硬化治疗、手术治疗和药物治疗。对于儿童和青少年眼眶囊性LM的治疗，目前尚无标准的治疗目标，也没有随机对照试验。⁶¹

最近的一项系统回顾显示，手术和硬化治疗的结果没有明显的差异，指出这两种技术也可以共存。换句话说，对于眼眶LMS的最佳治疗方法仍没有明确的共识。^{39, 63, 64, 66}

眼眶复杂的解剖结构及其内容物易患室间隔综合征的事实解释了治疗的困难，并有良好的效果。⁶⁵

硬化治疗是LASTADE有限系列中的首选治疗方案，博莱霉素是最常用的硬化剂。^{35, 66, 67, 68}

该药物的优点是引起较少的感染反应，从而减少局部水肿，同时保持较高的硬化效果，并不低于其他药物；这一方面使它特别适合在密闭的空间，如轨道。

博莱霉素的推荐剂量为每疗程1U/kg，每疗程最大累积剂量为15U，每疗程最大铜累积剂量为150U；在一次会议和随后的会议之间至少要有6-8周的间隔。⁶⁹

在UST2019发表的一项关于154例眼眶LMS硬化治疗的系统综述和荟萃分析中，54.9%的病例报告了完整的伤口护理，3.4%的病例需要硬化治疗后紧急压迫手术。

硬化治疗并发症：视力下降1例，占2.7%；筋膜室综合征8例，占3.4%；敏感性缺损1例（2.7%），暂时性并发症（水肿、疼痛）71例（58.5%），皮肤坏死1例（2.7%）。

乙醇对该部位的并发症风险最大，而博莱霉素的并发症发生率最低。³⁵

西罗莫司的药物治疗可单独用于眼眶囊性LMS或与侵袭性治疗联合使用（见“药理治疗”）。

数据解释

六项科学研究已被确认，共同明确和无冲突地表达了对眼眶囊性淋巴畸形的建议治疗方法，但证据表明数据不一致。系统综述采用Meta分析法，35例4个病例组，61、65、67、69例1个病例组

目前还没有针对眼眶囊性LMS的随机对照试验，对最佳治疗方法也没有明确的共识。

手术的困难与多种因素有关：病例研究和有限的经验，眼眶复杂的解剖结构，眼眶内容物容易发生室性同步并丧失视力。

近年来，博莱霉素硬化治疗似乎已成为首选的治疗方法，作为一种外科手术的替代方法，但治疗的病例数和结果报道不一致，尚未有明确的结论。

治疗的选择似乎仍然与参考中心的前缀有关。

建议

1. 对于有症状的眼眶LMS患者，建议早期治疗以防止视力损害。强烈推荐，证据等级1+
2. 虽然对于眼眶LM的最佳治疗方法还没有明确的共识，但博莱霉素硬化治疗被推荐为首选治疗方案。支持弱推荐，证据等级1+

肠及腹膜后LM

问题14

肠和腹膜后囊性淋巴畸形的治疗指征是什么？

腹部囊性淋巴畸形是罕见的。它们起源于腹膜下间隙和腹膜后，并扩展到大网膜和肠系膜。最常见的是单囊或多囊的大囊肿，液体含量、胸腔和壁均一，有时也有出血含量和胸腔。

最常见的症状是：进行性腹胀、疼痛、感染、贫血。症状的出现也可以是急性的：急性ABDO-

男人，感染，出血，扭转。 症状在儿科年龄发生得更频繁。

初步诊断以临床表现和超声为基础，后者以MRI为诊断依据，并进行扩展预算，以预期治疗。

鉴别诊断：乳糜性腹水、胰外坏死、淋巴囊肿、囊性中膜瘤、囊性粘液或粘液样成分腹膜肿瘤

手术选择包括硬化治疗和外科手术。

小型和无症状的LMS不需要治疗，但只需超声随访和MRI在选定的病例。 外科手术是重新移植的小病例的主要选择，但发病率和复发率很高。⁷⁰

硬化治疗是目前替代外科手术的一种有效的治疗方法。 在超声引导下进行； 在所使用的药物中，强力霉素序贯治疗效果良好（8例超声控制下囊肿的体积缩小率为96.7%，核磁共振控制下为83.3%）。 然而，请记住，硬化剂的选择是由操作者决定的。⁷¹⁻⁷³

数据解释

这些都是罕见的畸形。 对问题作出回应。 14分析了四篇文章：三篇叙述性评论^{21、70、72}和一系列案例。⁷¹

外科治疗和硬化治疗的结果都是建立在有限的病例研究基础上的，这些研究的数据是一致的，难以比较，此外还使用了不同或不完整的术语和描述。

一般说来，我们可以说没有第一选择的选项，两种可能性都可以允许好的结果。

建议

1. 在儿科年龄出现腹部症状的情况下，应始终怀疑腹部LMS的可能性。 根据专家组的经验推荐良好的临床实践

2. 有症状的囊性腹部淋巴畸形必须始终治疗，因为它们有进展和并发症的风险。 手术和硬化治疗是目前有效可行的治疗措施。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

复杂淋巴畸形

定义

“复杂淋巴管畸形”(CLM)一词最近被表述为一种罕见且通常难以治疗的LMS，具有许多相似或共同的临床-器械特征。 这种病的私欲包括以下病理：

- 广义角膜缘异常；
- 戈勒姆-斯托特病；
- 卡波状淋巴管瘤病；
- 中枢传导淋巴异常。

问题15

什么是临床、血液学和仪器学特征允许我们做出诊断（或至少临床怀疑）的复杂淋巴管畸形？

全身性淋巴异常

这是一种罕见的淋巴管异常，其特征是弥漫性或多中心性扩张淋巴管增生，并有微囊状外观。 它有不同的临床表现，因为它可以影响不同的区域，特别是骨、软组织，纵隔，肺，肝，脾。

GLA的主要成分是节段性骨溶解，与病变骨邻近区域淋巴管的增生有关。 锁骨、肋骨、颈胸椎和颅骨更常累及。 最常见的定位是肋骨，在大多数情况下，与乳糜胸有关。

骨溶解仅限于骨的中央髓质（海绵状）区，不累及皮质，且不进行性。

无皮质骨溶解和进展性与GSD有区别，其特征是进行性骨溶解并累及皮质，导致皮质骨丢失（因此称为“幻影骨综合征”）。 溶骨性病变周围的软组织浸润在T2加权MRI上呈高信号，减脂，钆后增强。

临床表现以疼痛、自发性骨折、乳糜胸为主。

卡波状淋巴管瘤病

Mulliken和他的同事在2014年首次描述了一种新的淋巴异常，具有特殊的组织学模式和不良的预后，他们称之为KA—

位置型淋巴管瘤病(KLA)，由于扩张的淋巴管和血管周围的梭形细胞群之间的不寻常联系，类似于卡波西肉瘤的梭形细胞。

他们描述了20例儿童病例（平均年龄6.5岁），其特征为三联症状：呼吸道症状、血液共激动障碍和可触及的纵隔发展性肿块。

尽管进行了多模式和积极的治疗，他们的5年生存率为51%，总生存率为34%，从诊断到死亡的平均间隔时间为2.75年（范围为1-6.5年）。

2018年，在ISSVA分类修订期间，这种淋巴异常被纳入GLA的一个亚型，目前被认为是一种预后不良的侵袭性疾病。

KLA的临床-器械征象为：无皮质受累的溶骨性病变、乳糜胸、心周积液、纵隔肿块、腹膜后和软组织肿块。死亡率通常与进行性肺部疾病和继发于凝血障碍的出血性坏死有关。

在最近的一篇综述中，包括一系列其他20例KLA病例，证实了特征性临床表现：呼吸道症状、出血表现、假瘤样肿块、骨折。出血是由于血小板减少。

肺纵隔和肺门处常有畸形组织，以浸润性软组织增厚或假性肿瘤肿块为特征。后纵隔层面的病理表现为浸润性，沿肺内支气管血管束分布，前纵隔层面多呈肿块状。胸腔积液发生在60%以上的病例中，而且可以是双侧的。

在T2加权MRI序列中，病变组织的浸润和胸腔积液都是高强度的。

内脏异常（肝脏和脾脏）在50%以上的病例中（MRI图像和低回声超声图像中的高强度、圆形和不均匀的囊性病变）。

腹膜后水平也可出现浸润性病理组织，肠系膜沿血管束、肝门、肾门浸润。

60%的病例有骨病变；最常见的网站是脊柱。

外科活检，即使在不同部位（纵隔、肺、胸腺、心包、胸膜、脾脏、骨、皮下组织、皮肤）进行，也显示出畸形和肿瘤的两个方面：扩张的淋巴管与血管周围和血管内的小梭形细胞聚集在一起，没有异型性，但有增生的方面。

戈勒姆-斯托特二氏病

这是一种罕见的、散发的、病因不明的CLM。它主要表现为自发的，有时是大量的骨溶解，与骨内血管增生有关——以淋巴管为主的小血管，继发性骨溶解包括海绵骨和皮质骨的进行性破坏和吸收，由纤维组织取代。

它最好影响儿童和青少年，男女之间没有差异。

该综合征可累及一个或多个骨骼，通常邻近，更常见的定位骨盆，肩带，脊柱，肋骨和颅骨。与周围软组织的变化有关，可被血管畸形所浸润。

乳糜胸与40%的病例相关。

临床表现为疼痛、自发性骨折、乳糜胸。骨溶解的进展可以随时停止，但往往随着骨组织的完全丧失而演变，取而代之的是一条纤维带；这张照片提出了“幻影骨综合征”这个术语。在GLA中，诊断是困难的，只能通过诊断（与感染、炎症、内分泌疾病、肿瘤等继发骨溶解的鉴别诊断）来达到。确诊需要骨活检。

这是一种进展性的致残性疾病。

中枢传导淋巴异常

这个术语描述了一种不明病因的“通道型”淋巴异常，包括一系列罕见的淋巴异常。

它的特征是淋巴管扩张（也称为“囊性淋巴管扩张”或简称“淋巴管扩张”），由淋巴管收集器的运动受损或更远端淋巴管的阻塞机制（功能性或机械性）引起，包括淋巴液流动受损导致淋巴管闭塞。

根据部位不同，淋巴瘀阻可导致乳糜胸，胸膜-肺淋巴管扩张，在-

睾丸淋巴管扩张伴蛋白弥散性肠病、乳糜尿、周围淋巴水肿、皮肤小泡伴浅表淋巴病。

为了诊断的目的，动态MR淋巴管造影与造影剂是指示和在专家手中，它允许界定梗阻的部位，络流的程度和淋巴管反流的范围；这种方法只有在意大利的极少数中心可用。

CLM随访

一旦出现骨质疏松的体征和症状，全身筛查就成为必要。在没有骨质病变的情况下，没有必要做严密检查。如果我们面对的是进行性胃液溶解的GSD，建议至少每2个月进行一次放射治疗，直到临床症状稳定，并配合治疗。

在GLAS和KLAS中，控制可以是年度的，缺乏进展性和皮质受累。

在所有情况下，这些疾病的早期诊断至关重要，因为人们因频繁的并发症而经历严重的发病率。

早期起病、乳糜胸、椎体及肋骨局限性的病例提示预后不良。

数据解释

为了回答问题15，分析了四篇文章：概述，75两篇叙述性评论，74，76一项前瞻性多中心试验的方案。77

总之，所分析的研究提供了精确和均匀的适应症诊断复合淋巴管畸形 (CLM) 和不同的病理诊断包括在该组。

由于这些是罕见的疾病，病因不明，第一个怀疑和相关的临床-放射学检查几乎总是与一个症状三联：疼痛，自发性骨折，胸腔积液。这三个方面必须引导患者及时前往血管畸形参考中心。

描述CLM的充分研究涉及小序列，然而临床-仪器信息似乎是共同的和共同的。

建议

1. 面对以疼痛、自发性骨折和浆液积液为特征的临床表现，应立即将患者送往血管异常参考中心。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

2. 一旦出现骨质疏松的体征和症状，全身筛查就成为必要。根据专家组的经验推荐良好的临床实践

CLMS的鉴别诊断

问题16

什么因素可以鉴别诊断复杂淋巴管畸形的变异类型 (GLA、KLA、GSD、CCLA)？

GLA、GSD和KLA的鉴别诊断是基于仪器检查和活检。

骨溶解是这三种类型鉴别诊断的最重要因素，但明确诊断需要活检。

骨溶解仅限于松质骨的病例被归类为GLA；当皮质骨溶解也存在时，我们称之为GSD，而我们将KLA定义为在淋巴管异常和扩张的情况下显示梭形细胞的LE。

这三种畸形都不熟悉。尽管它必须被认为是LYM的病理-

淋巴收集器（“通道型”淋巴畸形），因此在胚胎上不同于其他CLMs，CCLA的临床方面有时会叠加在GLA上，尤其是在胸部Lo-Calalization的情况下，鉴别诊断可能很困难。在可疑病例中，提示动态MRI和结节内淋巴管造影。

数据解释

为了回答第16个问题，我们分析了一个概述和一个新的修正。

所分析的研究提供了统一的信息，使得在大多数情况下对不同形式的CLM进行鉴别诊断成为可能。考虑到这些畸形的罕见性和不适当的病例系列，在诊断术语中，偏见的风险被认为是很高的，即使病人被正确地送到转诊中心。

建议

1. GLA、KLA和GSD的确诊通常需要活检。

根据专家小组的经验，推荐良好的临床实践。

2. 对于与GLA和CCLA的鉴别诊断有关的可疑病例，唯一的研究是动态淋巴管MRI和结节内淋巴管造影。
根据专家组的经验推荐良好的临床实践

MLC治疗

问题17

CLM治疗的可能性是什么？

CLM的治疗通常是 multidisciplinary 的，并基于药物治疗、手术、放射治疗、激光治疗和饮食措施的可变组合。

药理疗法是基于标签外抗血管生成药物（长春新碱、干扰素- α -2、普萘洛尔）、可的松、双磷酸盐（帕米膦酸钠、唑来膦酸）、维生素D、钙、降钙素、依奥曲德的可变组合，以及最近取得令人鼓舞的结果的雷帕霉素（抗淋巴管生成的mTOR inhibitor也是标签外药物）。在浆液腔内大量积液的情况下，饮食措施通常与药物治疗相关，具有非常有争议的价值，包括低脂饮食和中链脂肪酸的管理。

手术治疗乳糜积液，切除假瘤肿块和KLA和更少，它包括个性化的矫形程序。

乳糜胸的外科治疗包括：胸腔引流、胸膜穿刺、胸膜固定和胸膜切除、胸腔导管结扎或栓塞、胸膜-腹腔分流与丹佛瓣膜。

胸膜固定术也可以用硬化剂治疗（滑石粉、强力霉素、四环素）。

当没有手术指征，尽管药物治疗，但疾病仍有进展的迹象时，仍有可能进行放射治疗，在一些情况下，放射治疗可以控制疼痛并阻止骨溶解的扩散；然而，骨生长迟缓和恶性肿瘤发病的风险应该被牢记在心。

没有一种治疗方法是有效的，因为其目的是稳定病情，防止病情发展，减轻症状，提高生活质量。这些病人的管理是严格的多重控制，必须在合格的中心进行。

对新疗法的需求是绝对明显的。关于雷帕霉素治疗的最新应用，在一个系统中-

回顾性研究：对治疗的反应在影像学、生活质量和临床状态方面是一致的。⁷⁸

研究对象包括18例儿童和青年患者（13例GLA和5例GSD）。

15例（83%）在3个分析方面中有一个或多个改善（放射学改善28%，临床改善83%，生活质量改善78%）；在治疗过程中没有任何恶化。

这篇文章表明，口服雷帕霉素治疗耐受性好，在改善症状和生活质量方面有效，尽管放射学改善的证据不多。

不良反应有：Bonerow抑制、黏膜炎、口腔炎、高甘油三酯血症。

建议的治疗剂量为0.8毫克/平方米，每日两次，调整的目的是维持10-15纳克/毫升的血液水平。尽管这种药物似乎耐受性良好，但长期副作用尚不清楚，最佳剂量仍有争议，治疗持续时间尚不清楚。

mTOR通路的慢性抑制可导致糖耐量不耐受、胰岛素抵抗、高胆固醇血症和高甘油三酯血症，从而增加心血管事件的风险。其他需要澄清的潜在问题涉及生育能力、恶性肿瘤发病时的免疫抑制、生长和体细胞发育。

数据解释

为了回答问题17，我们分析了7篇科学论文：一篇前瞻性单臂多中心试验，53篇两个病例系列，46，75篇系统综述，81篇叙述性观点，78，80篇病例报告。⁷⁹

所分析的研究表明，治疗的有效性尚未得到前瞻性临床试验的验证，而且是基于适度的病例系列和narrative综述。

所使用的所有疗法都不是治愈性的，而是姑息性的，目的是阻止或至少延缓疾病的进展，减轻症状，提高生活质量。分析的研究表明，复杂的淋巴管畸形是如何被进展性和急性并发症所负担，具有致残性，有时甚至预后不良。目前还没有有效的治疗方法来治疗这些疾病。

此外，由于缺乏足够的研究和统一和共享的方案，在复杂淋巴组织领域的研究是必要和迫切的。

建议

复杂淋巴管畸形的治疗是多模式类型的一种方法，只能在特定的多学科结构中进行和监测，并根据每次通过个别病例的联合讨论确定的定制操作方案进行。考虑到治疗的困难和治疗效果不佳，国内外各机构之间的密切合作被重新考虑。

研究推荐

参考文献

1. Lerat J, Bisdorff-Bresson A, Borsic M, Chopinet C, Couloignier V, Fakhry N, 等人; SFORL工作组。法国耳鼻咽喉学会(SFORL)关于成人和儿童颈部淋巴畸形的指南(简短版): 诊断。EUR Ann耳鼻咽喉头颈DIS 2019; 136:109-12.
2. Waner M, O TM. 头颈部淋巴畸形的多学科治疗。耳鼻咽喉科 2018年; 51: 159-72。
3. Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, Delgado-Almandoz JA, English J, Gandhi CD等; SNIS标准和准则委员会。指导方针和参数: 经皮硬化治疗头颈部静脉和淋巴畸形。J Neurointerv Surg 2017; 9:611-7。
4. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. 硬化剂治疗头颈部淋巴畸形: 系统综述和Meta分析。J血管外科静脉曲张管素乱2020; 8:154-64。
5. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM 淋巴管畸形的诊断与治疗。Semin Pediatr Surg 2014; 23:178-85。
6. 李BB, 拉雷多J, 内维尔RF, 等人。血管畸形流行病学。In: Mattassi R, Loose D, Vaghi M, 编辑。血管瘤和血管畸形。第二版。米兰: 斯普林格-弗拉格意大利; 2009-2015年。
7. 血管肿瘤和发育畸形-致病机制和分子诊断。纽约: 斯普林格科学+商业媒体; 2016年。
8. 斯托克曼DL. 诊断病理学血管。阿姆斯特丹: 爱思唯尔出版社; 2016年。
9. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D, Colletti G, Melchiorre F, Baraldini V, 等人。头颈部血管异常。多学科方法和诊断标准。病理学2017; 109: 47-59。
10. 麦库伊格CC. 血管畸形的分类和诊断的最新进展。Curr Opin Pediatr 2017; 29: 448-54。
11. 马杰, 彪若, 姜福, 林克, 高玉琴, 王敏, 等。婴儿宫颈大囊性淋巴畸形的诊断和外科治疗。医学实验2017; 14:1293-8。
12. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Quatrano Na, Zurakowski D, Greene AK. 淋巴畸形: 儿童期和青春期进展的风险。J颌骨外科2012; 23:149-52。
13. Francavilla ML, White CL, Oliveri B, Lee Ey, Restrepo R. 腹膜内淋巴畸形: 儿科患者诊断和鉴别诊断的珍珠和陷阱。AJR AM J伦琴2017; 208: 637-49。
14. Schindel DT, Twickler D, Frost N, Walsh D, Santiago-Munoz P, Johnson R. 产前磁共振成像分期系统对胎儿颅面部静脉淋巴管畸形气道预后的意义。J Surg Res 2017; 217: 187-90。
15. Oliver Er, Coleman BG, Debari SE, Victoria T, Looney DM, Horii SC, et al. 胎儿淋巴畸形: 比我们想象的更易变? J超声医学2017; 36: 1051-8。
16. 陈YN, 陈CP, 林CJ, 陈SW. 胎儿囊性湿疹和淋巴血管瘤的产前超声评价及妊娠结局。J Med超声波2017; 25: 12-5。
17. Peranteau Wh, Iyoo SD, Boelig MM, Khalek N, Moldenhauer JS, Johnson MP等人。淋巴畸形的产前生长特征。J儿外科2017; 52: 65-8。
18. Laje P, Tharakan SJ, Hedrick HL 先天性畸形引起气道异常胎儿的立即手术治疗。Semin胎儿新生儿医学2016; 21:240-5。
19. 埃利亚松JJ, 韦斯I, 赫格沃尔德赫, 奥利弗N, 安德森R, 特里K, 等人。来自国家淋巴畸形治疗中心的8年人口描述。J石膏外科手外科2017; 51: 280-5。
20. White CL, Olivieri B, Restrepo R, McKeon B, Karakas SP, Lee Ey. 低流量血管畸形陷阱: 从临床检查到实际影像评估-第1部分, 淋巴管畸形模拟。AJR AM J伦琴2016; 206: 940-51。
21. Raufaste Tistet M, Ernst O, Lanchou M, Vermersch M, Lebert P. 腹部囊性淋巴管瘤的影像学特征、并发症及鉴别诊断。Abdom Radiol (NY) 2020; 45: 3589-607。
22. Shamsheersaz AA, Stewart Ka, Erfani H, Nassr AA, Sundgren NC, Me-Hollin-Ray Ar, 等人。宫颈淋巴畸形: 产前特征与宫内治疗。普雷纳-迪亚根2019; 39: 287-92。
23. 李娇玲, 韦海英, 魏志, 金荣, 昆山, 钱芬。胎儿淋巴管瘤的治疗及预后。EUR J妇产科Reprod Biol 2018; 231: 274-9。
24. 李继林, 海英伟, 刘小若, 何庆明, 陈克斯, 杨杰, 等。胎儿淋巴管瘤: 产前超声诊断、治疗和预后。EUR J妇产科Reprod Biol 2018; 231: 268-73。
25. Bhatnagar A, Upadhyaya VD, Kumar B, Neyaz Z, Kushwaha A. 淋巴癌的水腔内博莱霉素硬化治疗: 我们对儿童和成人的经验。Natl J Maxillofac Surg 2017; 8:130-5。
26. 上野S, 藤野A, 森川Y, 岩中T, 木下Y, Ozeki M, 等人。儿童头颈部淋巴管畸形气管切开术的适应证: 日本一项全国性调查的分析。2019年今日外科; 49:410-9。
27. 上野S, 藤野A, 森川Y, 岩中T, 木下Y, Ozeki M, 等人。儿童纵隔淋巴畸形的治疗: 日本一项全国性调查的分析。今日外科2018; 48: 716-25。
28. Saccone G, Di Meglio L, Di Meglio L, Zullo F, Locci M, Zullo F, 等人。胎儿胸壁囊性淋巴血管瘤的产前超声诊断: 意大利病例系列。EUR J妇产科Reprod Biol 2019; 236: 139-42。
29. 博尼拉-维勒兹J, 摩尔BP, 克利夫斯马, 巴克米勒L, 里希特GT 头颈部大囊性淋巴畸形的手术切除: 近期和远期疗效。《儿童耳鼻咽喉杂志》2020; 134: 110013。
30. 金立, 陈杰, 李欣。博莱霉素冲洗手术切除: 小儿颌下腺淋巴管畸形的首选治疗方法。J口腔颌面外科2017; 75:437.E1-7。
31. Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, Delgado-Almandoz JA, English J, Gandhi CD等; SNIS标准和准则委员会。指南和参数: 经皮硬化治疗

头颈部静脉和淋巴畸形。 *J Neurointerv Surg* 2017; 9:611-7。

32. Tu JH, Do HM, Patel V, Yeom KW, Teng JM. 儿童头颈部畸形的硬化治疗。 *J Neurointerv Surg* 2017; 9:1023-6。

33. 王英, 唐伟, 李欣. 手术联合博来霉素冲洗治疗小儿颈面部复杂淋巴畸形的安全性和有效性。《*儿童耳鼻咽喉杂志*》2020; 128: 109724。

34. Cho BC, Kim JB, Lee JW, Choi Ky, Yang JD, Lee SJ 等人. 颈面部淋巴畸形40例回顾性分析。 *拱形石膏外科*2016; 43: 10-8。

35. De Maria L, De Sanctis P, Tollefson M, Mardini S, Garrity JA, Mor-Ris PP, 等人. 眼眶和眼周低流量血管畸形的硬化治疗: 系统评价和荟萃分析。 *SURV眼科*2020; 65: 41-7。

36. 乔德里·G, 格瓦拉·CJ, 里亚隆·KL, 克尔·C, 穆利肯·JB, 格林·AK, 等人. 博来霉素硬化治疗微囊性淋巴畸形的安全性和有效性。 *心脏介入放射*2014; 37: 1476-81。 霍尔巴赫SE, 里格特IM, 斯米特JH, 里克斯JA, 斯普尔PI, 范德霍斯特CM. 血管内注射博来霉素治疗血管畸形的系统评价和荟萃分析。 *PLAST RECONSTR SURG*2016; 137: 244-56。

37. Thomas DM, Wieck MM, Grant CN, Dossa A, Nowicki D, Stanley P, et al. 强力霉素硬化治疗小儿淋巴畸形疗效显著。 *J VASC Interv Radiol* 2016; 27:1846-56。

38. 林大律师, 元港. 眼眶淋巴畸形的药物和硬化剂治疗: 新进展? *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30: 380-5。

39. Yamaki T, Sasaki Y, Hasegawa Y, Osada A, Konoeda H, Hamahata A, 等人. 经皮超声引导聚多卡醇微泡沫硬化治疗淋巴畸形。 *J血管外科静脉淋巴管紊乱*2017; 5:707-14。

40. Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Maignon de Pon-Tourade CM, Hrováa, van der Horst CM. 头颈部低流量血管畸形的硬化治疗: SCLE-ROSLING药物的系统评价。 *J Plast Reconstr Event Surg* 2016; 69: 295-304。

41. ACORD M, Srinivasan As, Cahill AM. 淋巴畸形的经皮治疗。 *技术VASC Interv Radiol* 2016; 19:305-11。

42. 吴洪文, 王晓, 郑建文, 赵永, 葛军, 张丽, 等. 平阳霉素皮下注射治疗面部深部微囊淋巴畸形。 *医学(巴尔的摩)* 2016; 95: E4790。

43. Kim Sw, Kavanagh K, Orbach DB, Alomari Ai, Mulliken JB, Rah-Bar R. 射频消融治疗口腔内囊性淋巴畸形的远期疗效。 *拱形耳鼻咽喉头颈外科*2011; 137: 1247-50。

44. 张CJ, 萧YC. 应用钕钇铝石榴石激光治疗头颈部淋巴畸形的远期疗效观察。 *安整形外科*2020; 84: 288-92。

45. 田若, 梁毅, 张伟, 王杰, 单怡, 高红, 等. 西罗莫司治疗复杂淋巴管畸形56例单中心疗效观察。 *J儿外科*2020; 55: 2454-8。

46. Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. 西罗莫司治疗眼眶淋巴畸形的系统评价。 *外阴石膏重建外科*2020; 36: 215-21。

47. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al. 西罗莫司可有效治疗广泛和/或复杂的慢流血管畸形: 一项单中心前瞻性II期研究。 *孤儿J罕见dis* 2018; 13:191。

48. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. mTOR抑制剂西罗莫司治疗淋巴癌的系统评价。 *Lym-Phat Res Biol* 2018; 16:330-9。

49. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor

抄送3号. 西罗莫司治疗难治性颈淋巴畸形19例。 *喉镜*2018; 128: 269-76。

50. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M 等人. 西罗莫司治疗血管异常的疗效和安全性: 一项系统评价。 *血管外科*2020; 71: 318-27。

51. 特里亚娜·P, 米格尔·M, 迪亚斯·M, 卡夫雷拉·M, 洛佩斯·古铁雷斯·JC. 口服西罗莫司: 治疗危及生命的新生儿上气道淋巴畸形的一种选择。 *Lymphat Res Biol*2019; 17:504-11。

52. Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, et al. 西罗莫司治疗顽固性淋巴异常的疗效和安全性: 一项开放标记、单臂、多中心、前瞻性研究(SILA)的研究方案。 *重获*2019; 10:84-91。

53. Maruani A, Boccara O, Bessis D, 等人. 西罗莫司(PERFORMUS)治疗大量复杂浅表慢流血管畸形: 随机观察期设计的多中心2期试验方案。 *审判*2018; 19:340

54. 多德M, 托勒夫森M, 卡斯特洛·索西奥L, 加尔松MC, 霍格林M, 胡克K 等人. 局部应用西罗莫司治疗浅表血管异常: 一个多中心病例系列。 *儿科皮肤病学*2020; 37: 272-7。

55. Leducq S, Caille A, Barbarot S, 等人. 局部应用0.1%西罗莫司治疗儿童和成人皮肤微囊性淋巴畸形(TOPICAL): 多中心2期、子内、随机、双盲、载体对照临床试验方案。 *审判*2019; 20 (1): 739。

56. 陈奥, 王t, 黄依依, 刘诗. 多期硬化治疗婴儿广泛淋巴畸形伴气道受累: 一种防止气管切开的方案。 *J口腔颌面外科学*2017; 75: 1882-90。

57. So-hyun Nam, Kyoung-ah Kwon. 巨大纵隔淋巴畸形的治疗: 一个病例系列。 *J Med Case Rep* 2018; 12:167。

58. 手术切除是治疗颈部淋巴畸形伴纵隔切除的首选方法。 *J儿外科*2018; 53:1820-4。

59. Amodeo I, Colnaghi M, Raffaelli G, Cavallaro G, Ciralli F, Gangi S, 等人. 西罗莫司治疗巨大囊性淋巴管瘤: 4例报告及药物治疗的最新进展。 *医学(巴尔的摩)* 2017; 96:E8871。

60. Patel Sr, Rosenberg JB, Barmettler A. 眼眶淋巴管瘤的干预措施。 *科克伦数据库系统版本*2019; 5(5):CD013000。

61. Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. 西罗莫司治疗眼眶淋巴畸形的系统评价。 *外阴石膏重建外科*2020; 36: 215-21。

62. Woo YJ, Kim Cy, Sgrignoli B, Yoon JS. 眼眶淋巴管瘤: 12例的特点和治疗结果。 *韩国J Ophthal-Mol* 2017; 31: 194-201。

63. Russin JJ, Rangel-Castilla L, Kalani My, Spetzler RF. 眼眶淋巴管瘤的手术管理、预后和复发率。 *J克萊恩神经科学*2015; 22: 877-82。

64. Colletti G, Biglioli F, Poli T, Dessy M, Cucurullo M, Petrillo M, 等人. 眼眶血管畸形(淋巴、静脉、动静脉): 诊断、处理和结果。 *J颅颌面外科*2019; 47: 726-40。

65. Abdelaziz O, Hassan F, Eleassawy K, Emad-Eldin S, Essawy Re. 图像引导下经皮穿刺博来霉素和贝伐单抗硬化治疗儿童眼眶淋巴畸形。 *心脏介入放射治疗*2019; 42:433-40。

66. Barnacle Am, Theodorou M, Maling SJ, Abou-Rayyah Y. 眼眶淋巴畸形的硬化疗法: 一个大的单中心经验。 *BR J眼科杂志*2016; 100: 204-8。

67. Raichura Nd, Alam MS, Noronha Vo, Mukherjee B. 眼眶淋巴管瘤内注射博来霉素的前瞻性研究。 *J Aapos* 2017; 21: 146-51。

68. 哈尼夫·阿姆, 桑德斯·贾, 霍金斯·厘米, 沃伊诺·特, 金·哈吉。经皮博莱霉素硬化治疗眼眶淋巴管畸形。 轨道2019; 38: 30-6。

69. 李Q, 季D, 涂KS, 窦CW, 姚YM。 腹膜内淋巴管瘤的临床分析。 中华医学杂志 (英文) 2015; 128: 3043-9。

70. Gunadi Kg, Kashogi G, Prasetya D, Fauzi Ar, Daryanto E, Dwihan-Toro A. 肠系膜囊性淋巴管瘤患儿: 一系列病例。 国际外科病例报告2019; 64: 89-93。

71. Madsen HJ, Annam A, Harned R, Nakano Ta, Larroque Lo, Ku-Lungowski AM 硬化治疗腹部淋巴管畸形的症状缓解和体积缩小。 J Surg Res 2019; 233:256-61。

72. Campisi C, Ryan M, Campisi Cs, 等人。 胸导管发育不良和乳糜反流。 In: Mattassi R, Loose Da, Vaghi M, Editors. 血管瘤和血管畸形: 诊断和治疗图集。 第二版。 第四部分。 米兰: Springer-Verlag Italia 2009-2015页 463-73。

73. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. 广泛性淋巴异常、Kapo-Siform淋巴管瘤病和Gorham-Stout病的临床特点和预后。 儿科血液2016; 63: 832-8。

74. 泛发性淋巴异常和Gor-Ham-Stout病: 概述和最近的见解。 ADV伤口护理2019; 8:230-245

75. 路德维希·KF, 斯隆·T, 塞德伯格·KB, 等人。 全身性淋巴异常和Gorham-Stout病并发乳糜胸1例及回顾。 淋巴学2016; 49: 73-84。

76. Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, et al. 西罗莫司治疗顽固性淋巴异常的疗效和安全性: 一项开放标记、单臂、多中心、前瞻性研究 (SILA) 的研究方案。 重获2019; 10:84-91。

77. 里奇·KW, 哈米尔·AM, 莫伯利·舒曼·P, 尼尔森·SC, 布拉特·J、本德·JL等人 全身西罗莫司治疗Gener化淋巴异常和Gorham-Stout病的疗效。 《儿科血液罐头》2019; 66:E27614。

78. 安德鲁·麦考密克A, 罗森伯格S, 蒂尔K, 等人。 一例对西罗莫司有反应的淋巴管异常。 儿科医学2016; 137:E20152694。

79. 戈亚尔·P、阿洛马里·艾、科扎克维奇·惠普、特雷诺·CC·第三、佩雷斯-阿塔德·阿尔、菲什曼·斯杰等人 卡波状淋巴管瘤的影像学特征。 儿科放射学2016; 46: 1282-90。

80. Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, Fishman SJ, Alomari AI, Chaudry G等人 卡波状淋巴管瘤病: 一种明显的聚集性淋巴管异常。 儿科杂志2014; 164: 383-8。

原发性淋巴水肿

定义和分类

肢体淋巴干畸形包括上肢原发性淋巴水肿(LP) (较少见) 和下肢原发性淋巴水肿 (多数情况下), 有时也局部化 (或仅局限于外生殖器), 在淋巴管生成的最后阶段发展, 这时形成淋巴收集器和淋巴结。

这些畸形是由于淋巴管发育不全、发育不全或增生的情况

淋巴结, 临床上表现为阻塞或扩张状态, 或伴有腔内瓣膜缺失或缺损, 典型的重力淋巴反流是主要临床表现。

这些发育改变或淋巴发育不良的情况, 如果局限于淋巴收集器, 也可以被定义为淋巴管发育不良 (LymphangioDysplasia, LADI), 以区别于那些局限于淋巴结的情况, 也被称为淋巴发育不良 (LAAD), 以及混合形式, 也被描述为淋巴-腺-发育不良 (Lymphangio-Adeno-Dysplasia, LAAD)。 LAD II是最常见的形式。

原发性淋巴水肿根据是否在出生时或之后, 35岁之前或之后出现而分为早生和晚生; 早熟者可分为散发性或遗传性 (有遗传性-家族性传播)。“国际血管异常研究学会-ISSVA”在其大会 (Amster-Dam, 2018) 中批准的分类1中报告的一些负责原始淋巴水肿形式的基因突变最近被确定 (表一)。

因此, 原发性淋巴水肿与继发性或获得性淋巴水肿更容易区分, 并可分为术后淋巴水肿、术后淋巴水肿、淋巴管后淋巴水肿和寄生虫淋巴水肿。

临床影像与分期

原发性淋巴水肿与肢体慢性肿胀有关, 继发于间质间隙, 特别是皮下组织的淋巴积聚。它与淋巴系统的全身性或部分畸形有关。

这种疾病主要影响女性, 通常影响一侧或双下肢 (80%), 较少影响一侧下肢

表一-血管异常的ISSVA分类。

单纯淋巴畸形	(遗传异常)
原发性淋巴水肿	
诺-米尔二氏综合征	FLT4/VEGFR3
原发性淋巴水肿	VEGFC
淋巴水肿	FOXC2
少毛-淋巴-毛细血管扩张症	SOX18
原发性淋巴水肿伴骨髓发育不良	GATA2
原发性全身性淋巴异常 (Hennekam淋巴管扩张-淋巴水肿综合征)	CCBE1
小头畸形或不伴脉络视网膜病变、淋巴水肿或智力低下综合征	KIF11
淋巴水肿-后鼻孔闭锁	PTPN14

上肢、面部或外生殖器。起病通常是dis-tal（在脚趾水平）。Stemmer征（第二脚趾背侧的皮肤皱襞难以抓住）强烈地唤起了这种病理。这种疾病随着纤维化和脂肪组织的增加而发展，同时液体成分（淋巴）重聚。角化过度 and 乳头状瘤。主要并发症是脚趾皮肤、患肢/四肢其他部分或外生殖器的丹毒。

最现代的分期是根据临床和甲状腺肿内标准（淋巴显像）进行的，其中必须加上非组织病理学标准和因临床图像恶化而导致的残疾程度。

这一分期参考了国际淋巴学学会（ISL）的官方共识文件之一，最近进行了部分修改，分为：潜伏性淋巴水肿（Ia期）；初期（IB阶段）；恶化（第二阶段）；纤维-脂质-淋巴水肿（IIB期，有“柱状”肢体）；象皮病（IIIA期）；极端象皮病（IIIB期）。

第一阶段

IA-“潜伏性”淋巴水肿：没有水肿的临床征象，但存在淋巴转运能力改变（淋巴闪烁显像可证实），并伴有淋巴结、淋巴和间质基质的初始免疫组织化学改变。初发淋巴水肿：完全或部分可逆性淋巴水肿，以静止和倾斜体位为主，淋巴运输能力进行性恶化，淋巴结、淋巴基质和细胞外基质发生免疫组织化学改变。

第二阶段

IIA-“恶化”淋巴水肿：最低淋巴运输能力（淋巴运输能力消失），反复发作的急性淋巴管炎，新的脂肪生成，纤维-脂肪-硬化性皮肤改变和进行性功能障碍。

IIB-纤维-脂肪-淋巴水肿（“柱”肢）：淋巴运输缺乏，淋巴静止基础上的皮肤改变和进行性残疾。

第三阶段

IIIA-象皮病：缺乏淋巴运输能力，伴有硬积性纤维化脂质硬化性厚皮炎，淋巴静止疣状皮肤乳头状瘤病和严重残疾。

IIIB-极端象皮病：完全致残的残疾。

流行病学

原发性淋巴水肿可以是先天性的（不到10%的病例）、早发性的（35岁以前，65-80%的病例）或晚发性的（35岁以后，10%的病例）。

据估计，欧洲20.2岁前居民中原发性淋巴水肿的患病率为1/10,000

病因学

原发性淋巴水肿的病因不明，但与淋巴道发育不良/再生障碍/发育不全有关。在大约25%的病例中，触发器可以是明确的：踝关节扭伤、妊娠、用力过度、昆虫咬伤等，在不到3%的病例中，这种病理是熟悉的，如Milroy综合征（先天性淋巴水肿伴常染色体显性传播）或Meige综合征（早发伴常染色体隐性传播）。在这些病例中，VEGFR3基因（血管内皮生长因子受体3）的突变已经在一些受Milroy综合征影响的家族中被发现。在非常罕见的情况下，淋巴水肿与其他临床疾病（白癜风，上睑下垂）相关，或者是复杂疾病的一部分：Turner综合征，Klinefelter综合征，Noonan综合征（与Klinefelter综合征类似的多种先天畸形，但核型正常，男女发病率相同），黄指甲综合征（黄指甲和支气管扩张患者的淋巴水肿），肠淋巴管扩张，淋巴管瘤病。腺病等。

在原发性淋巴水肿中，至少有一个变异基因已被鉴定为所有已知形式（见ISSVA分类）。

诊断

问题1

原发性淋巴水肿与其他类型的水肿是否有不同的临床征象？

原发性淋巴水肿是淋巴水肿的一种慢性形式，其发病年龄各不相同，很少接触炎症事件，主要影响下肢或上肢，单侧或双侧，有时可扩展到生殖器。1-5

数据解释

为了回答问题1，确定了一个指导方针、13个叙述性评论2-4和一系列案例5。

本研究分析报告原发性淋巴水肿的临床特点，从整体上揭示了原发性淋巴水肿的符号学

说教方式。通过非分析性研究评估了证据的质量，并认为是公平的。

建议

对于原发性淋巴水肿的临床诊断，除了临床上发现一个区域（通常是下肢或上肢）根性水肿外，还指出了排除进一步原因的病史，第一阶段压迫不痛，以中心凹压迫为优势。

强烈建议赞成，证据等级3-4

问题2

原发性淋巴水肿的首选检查是什么？

对淋巴水肿的准确诊断对AP治疗至关重要。在大多数患者中，从病史和体格检查可以很容易地确定淋巴水肿的诊断。在其他患者中，病态肥胖、静脉功能不全、隐匿性创伤和反复感染等混杂情况会使临床图像复杂化。此外，在考虑单侧肢体淋巴水肿的基础时，尤其是成人，应考虑内脏肿瘤阻塞或侵犯更多的前淋巴管。由于这些原因，在开始治疗淋巴水肿之前，彻底的医学评估是必不可少的。充血性心力衰竭、高血压和脑血管病（包括中风）等共病情况也会影响治疗方法。6-10

因此，作为第一级检查，彩色多普勒超声对验证静脉病理的共存是重要的，对于区分单纯淋巴水肿和静脉淋巴水肿或淋巴静脉水肿至关重要，取决于淋巴或静脉两种成分之一的优势，并能够突出与前两种成分（动静脉瘘）相关的动脉复合物的共存。11

数据解释

为了回答问题2，我们确定了一个系统的文献综述，6三个叙述性综述7-9和两个观察性研究10，11。

研究结果表明，彩色多普勒超声是诊断或排除原发性淋巴水肿伴发的动、静脉血管病变的首选方法，具有较高的敏感性和特异性。它是一种广泛的、无创的、低成本的血管检查，作为

淋巴水肿诊断治疗方案的第一步。所分析的研究与目标人群相关。

建议

彩色多普勒超声不是研究原发性淋巴水肿的特异性检查，但可作为鉴别诊断的一级检查。它应该由一个有能力和经验的专家在淋巴水肿的诊断和治疗预先划线。

强烈推荐，证据等级:2++

问题3

原发性淋巴水肿最适合的诊断方法是什么？

I级、II级和III级仪器研究可以在表III中总结，它代表了国际文献中最广泛共享的诊断算法—EBM。

诊断不仅基于回顾性检查和体格检查，而且还基于一级仪器检查，以彩色多普勒超声和淋巴显像为代表，目前还辅以包括淋巴管磁共振在内的其他检查。同位素淋巴造影（也称为淋巴显像或淋巴管显像）的诊断工具已被证明在代表特定的淋巴异常方面非常有用。在有核医学专家的地方，淋巴管显像术（LAS）已经在很大程度上取代了传统的油对比淋巴造影术来显示淋巴网络。虽然LAS还没有得到证实（不同的放射性示踪剂和剂量、不同的注射量、皮下和皮下注射部位、EPI或筋膜下注射、一次或多次注射、被动和主动物理活动的不同方案、可变的成像，静态和/或动态技术），图像，12, 13淋巴闪烁显像目前是“金标准”仪器研究，必须进行浅淋巴循环和深淋巴循环的比较研究，结合通过测量淋巴运输指数（ITL）（NOR-MAL从1到9，病理IF>10）进行定量评估。14, 15

LAS提供淋巴管和淋巴结的图像，以及关于放射性示踪剂（淋巴）传输的半定量数据，并且不需要皮肤注射蓝色染料（例如用于腋窝或腹股沟前哨淋巴结的可视化，例如淋巴-

保密术)。事实上,注射染料有时会因皮肤过敏反应或严重过敏反应而变得复杂。此外,临床上对仅注射重要染料后淋巴功能的解释(“蓝色试验”)往往是误导性的。16, 17

数据解释

为了回答问题3,我们确定了一个系统文献回顾¹²和五个队列研究¹³⁻¹⁷。

在分析的研究中,专家们一致认为淋巴闪烁造影作为一种合适的仪器检查,以确定四肢和生殖器原始淋巴水肿的淋巴病理的敏感性和特异性。淋巴闪烁检查是一种微创检查,但有诱发铝能反应的风险,不推荐用于儿童,以避免儿童需要麻醉或镇静。最近的研究数量有限,但这项调查的适当性被分享和巩固为目标人群中诊断原发性淋巴水肿的一项卓越的具体调查,其益处大于可能的危害。通过系统评价和队列研究的核对表,发现证据的质量是可接受的。对这些研究的分析表明,这些研究与目标人群有明显的相关性,结论一致,没有潜在的偏差,所以可以制定的recom-mending是一个很强的程度。

建议

淋巴显像是研究原发性淋巴水肿的一种特殊的一级检查,必须由具有淋巴水肿诊断和治疗经验的专科医生开具处方。强烈推荐,证据等级:2++

问题4

对于原发性淋巴水肿的正确解释还使用哪些其他测试?

淋巴管MRI今天在确定畸形基础上的千淋巴管重力反流方面是最有用的。¹⁸

在其他II级仪器检查中,荧光素显微淋巴造影和直接淋巴造影在当今具有特别重要的意义。

吲哚青绿荧光素微量淋巴检查(吲哚青绿-ICG试验)标志着对传统淋巴管镜检查或蓝专利紫淋巴染色检查(BPV)的超越,并允许绘制皮下浅表淋巴网络图。¹⁹

直接或常规淋巴造影,包括通过直接注射脂溶性碘化造影剂(超流碘油)到两足淋巴收集器中显示淋巴束,在手术显微镜下用显微外科技术制备,与计算机断层扫描(Lymphangio-CT)²⁰结合,用于诊断原发性淋巴水肿(或乳糜水肿),这是由于畸形性淋巴水肿(或乳糜水肿)。

最后,对于III级仪器检查,特别是考虑到可能的静脉和动脉与淋巴结合,静脉造影、静脉造影和动脉造影是一个选择性的指征。

遗传学测试已被证明越来越广泛和可行,以确定有限数量的特殊遗传性综合征,其中有特异性基因突变²¹⁻²³,如淋巴水肿-白痢(FOXC2)、某些形式的Mil-Roy病(VEGFR-3)和毛细血管扩张性少毛淋巴水肿(SOX18)。

在不久的将来,这种测试结合仔细的表型描述将成为家族性淋巴管增生异常综合征和其他以淋巴水肿、淋巴管扩张和淋巴管瘤为特征的先天性/畸形性疾病分类的常规。此外,还有许多与淋巴水肿相关的其他临床综合征:识别基因也将在未来找到。

这种诊断还可以通过其他影像学研究(血管CT或MRI)来完成,以更准确地鉴别诊断与其他原因的肢体水肿(心脏或肾源性或低Prodemia)、脂肪水肿(在一些肥胖受试者中脂肪组织从臀部开始积聚到脚踝)和LO-CAL原因(静脉水肿)(图1)。

数据解释

为了回答问题4,我们确定了三个队列研究¹⁸⁻²⁰,三个回顾性研究²¹⁻²³。

虽然没有太多的研究来评估第二和第三级冰毒作用的科学证据,但对这些研究的分析强调了与目标人群的明确相关性,一致的结论,但存在潜在的偏见。

重述

1. 对于原发性淋巴水肿的仪器分期,影像学方法也被指出(淋巴管MRI,

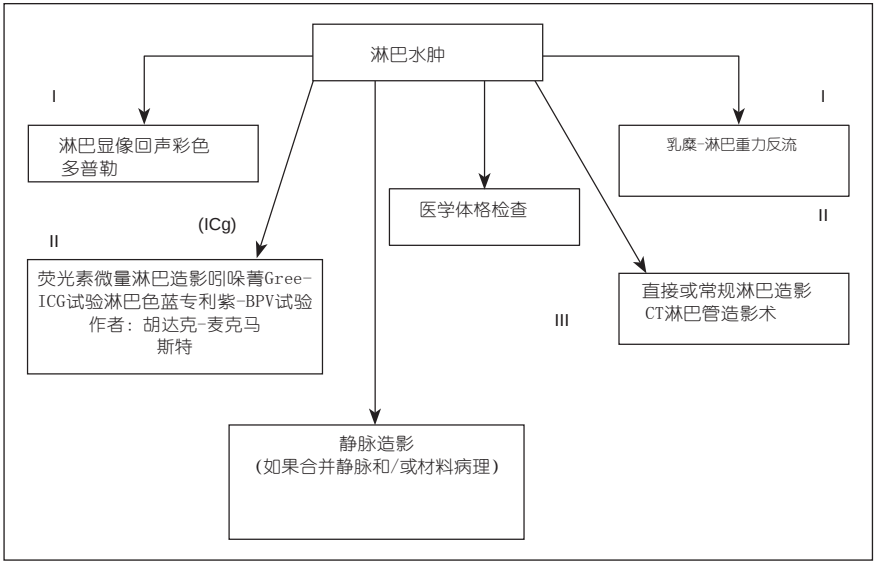


图1.-诊断算法(I、II、III)。

吲哚菁绿荧光素显微淋巴造影、直接淋巴造影或常规淋巴造影)，这需要SPE专家的要求，其特异性与正确的调查技术和操作者的经验有关。支持的弱推荐，证据级别2-

2. 基因测试的使用表明在综合征和家族形式和研究实施。
支持弱推荐，证据等级2+

治疗

问题5

原发性淋巴水肿的保守治疗包括哪些治疗？

原发性四肢淋巴水肿的治疗有2种：非手术治疗和手术治疗（表II）。

非手术治疗以综合物理治疗（CPT：联合物理治疗）和植物药物治疗为基础。

多模式联合物理治疗包括：

- “皮肤护理”程序（仔细清洁四肢手指和外生殖器的皮肤）；
- 手动和机械淋巴引流（带有均匀间歇和正向近端压力；带有蠕动-序贯泵；带有间歇负压室和无创机械身体按摩）；24-26
- 多层功能绷带，等张肌

表二.-淋巴水肿的治疗。

非手术治疗

- 多模式综合治疗
(CPT: 综合或综合治疗)
- 皮肤护理
- 手动和机械淋巴引流多层功能性绷带
- 补救性等张运动身体活动-
- 运动
- 生活方式

植物药疗

- 抗生素
- 抗真菌药染料甲酰亚胺苯并
- 吡咯

手术治疗

- a) 功能性外科手术衍生显微外科
- 手术
- 多重淋巴静脉吻合重建显微外科
(淋巴-静脉-淋巴-成形术)
- b) 还原和施加程序
- 纤维-脂-淋巴吸引术（静脉和淋巴血管保留术，超声多普勒和ICG试验指导下）
- 脱扣程序

勃起和适当的身体活动（生物圈、再中间运动）；

- “生活方式”（健康的生活习惯和有规律的饮食）。植物药物治疗法包括摄入食物补充剂，主要是以苯并吡喃酮（木樨香豆素）为基础的天然提取物，与抗生素/抗真菌药结合（用于治疗 and 预防细菌性和/或真菌性急性淋巴管炎）。27-33

数据解释

为了回答问题5，我们进行了两个系统综述，27、30个再研究24、26、28、31-33和两个队列研究25、29。

研究与目标人群相关，结论一致，没有潜在的偏见。通过系统回顾和队列研究清单评估的EVI-Dence的质量，发现在这两种情况下都是可以接受的。

建议

1. 多模式综合物理治疗无副作用，是治疗原发性肢体淋巴水肿的首选治疗方法。根据专家组的经验推荐良好的临床实践

2. 气压压迫是指轻度淋巴水肿（I期），只有在插入CDP（联合充气理疗）时才有效。当作为一种孤立的治疗方法应用时，它几乎没有疗效。支持弱推荐，证据级别2++

3. 药物疗法是治疗淋巴水肿的一种辅助疗法，在医学观察下，在有限的时间内开出处方。

支持弱推荐，证据级别：1+

问题6

原发性淋巴水肿的手术适应证是什么？

外科治疗包括功能性干预和用力或减量干预。33

功能干预是基于显微外科的应用，分为两种类型：

- 衍生显微手术；多淋巴管静脉吻合术；
- 自体带瓣静脉移植术，取自健康部位，如前臂掌侧表面（7-21厘米长的头静脉或基底静脉段），通过在功能障碍的上游和下游的淋巴管之间插入进行重建显微外科手术（淋巴-静脉-淋巴-淋巴-塑料）。此法尤其适用于下胶原发性淋巴水肿伴浅静脉和深静脉高血压的治疗。自体移植或1个或多个淋巴收集器的转位，以及自体淋巴结移植是以下方法

更罕见的应用和仍然有价值，最重要的是，实验。34-37

实施性或减量性干预包括应用整形外科手术方法，以尽可能美观地减少因保守性手术或功能性手术引起的淋巴淤滞而导致的纤维脂肪过剩。

采用类似于抽脂术的方法，在超声引导下对主要浅静脉干进行彩色多普勒成像，并用吲哚青绿荧光微淋巴造影对浅淋巴网进行成像，可获得最满意的结果，从而创造了一种“保留静脉和淋巴管”的方法，能够防止对淋巴管路线的损伤，特别是对靠近静脉干的淋巴管路线的损伤。这种方法被称为纤维-脂-淋巴-抽吸法（FLLA）。38-40

然而，手术治疗仅适用于非手术治疗明显失败的情况。手术治疗的“时机”通常被接受的时间间隔是在正确但无效的非手术保守治疗后6-12个月，这可以通过水肿减轻的程度和随之而来的生活质量改善来评估。41-43

数据解释

为回答问题6，确定了4项系统综述，33-35，38项2项综述，36，37项和5项队列研究，39-43项。研究表明，原发性淋巴水肿的外科治疗具有选择性适应证，专家团队的经验在治疗适应证中起着至关重要的作用，但目前仍没有明确的证据表明外科治疗的长期疗效。通过系统评价和队列研究的核对表寻找的证据质量是好的。

建议

1. 随着时间的推移，切除手术还没有得到有效结果的确认，也不是没有并发症，因为它们可以在专业中心有选择性地指示。

支持弱推荐，证据级别2++

2. 吸脂术对原发性淋巴水肿，尤其是早期淋巴水肿有短期、中期和长期的积极疗效。

支持弱推荐，证据级别2++

3. 显微外科手术需要有选择的适应证，并能在短时间内给出积极的结果-

长期原发性淋巴水肿。它们必须在专门中心和综合治疗的背景下有选择地提出。

支持弱推荐，证据等级2+

问题7

维持原发性淋巴水肿保守治疗和/或手术治疗所获得的复发最有效的方法是什么？

在维持原发性下肢淋巴水肿的治疗效果方面，首先指出用弹性绷带或手镯进行弹性压缩治疗，以改善与周围淋巴淤滞有关的症状。骨科支具的使用有助于改善与骨骼异常相关的功能和生活质量。

物理治疗45在选择的病例中是有帮助的。人工和机械淋巴引流在不耐受弹性压力的情况下被指出。46, 47

数据解释

为了回答问题7，确定了一个共识、44一个评论45和两个专家意见46、47。

所分析的研究表明，治疗的有效性尚未得到前瞻性临床试验的验证，而是基于共识、叙述性评论和病例系列。使用弹性支具的遏制疗法虽然是姑息性的，但不是治愈性的，但值得推荐，其目的是阻止或至少延缓疾病的进展，减轻症状和提高生活质量。这些研究被认为是与target群体相关的，结论是一致的，但存在潜在的偏差风险，尤其是在考虑有限序列的情况下。

建议

在日常活动中使用弹性四肢支具对长期维持淋巴水肿治疗的结果是非常重要的。

根据专家组的经验推荐良好的临床实践

参考文献

1. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, 等人; ISSVA理事会和科学委员会。血管异常分类：国际血管异常研究学会的建议。儿科2015; 136:E203-14。

2. 家族性淋巴水肿的探讨。Clin Med (Lond) 2017; 17:552-7。
3. Suami H, Scaglioni MF. 淋巴系统的解剖学和淋巴体的概念与淋巴水肿有关。Semin Plast Surg2018; 32: 5-11。
4. 戈斯角格林·AK. 淋巴水肿的诊断和分期。Semin Plast Surg2018; 32: 12-6。
5. Fotiou E, Martin-Almedina S, Simpson Ma, Lin S, Gordon K, Brice G, et al. PIEZO1基因的新突变导致常染色体隐性遗传性淋巴发育不良伴非免疫性积水胎儿。Nat Com-Mun 2015; 6:8085。
6. Forte AJ, Huyllani Mt, Boczar D, Cinotto G, McLaughlin SA. 超声弹性成像在下肢淋巴水肿中的应用：一项系统的文献复习。Cureus 2019; 11:E5578。
7. 小安东内尔TF JR, 拉斯穆森JC, 塞维克-穆拉卡EM. 评估淋巴水肿的新诊断方法。J血管外科静脉淋巴管紊乱2017; 5:261-73。
8. 凯伦o, 德拉克鲁兹c, 塔内k, 索兰a淋巴水肿：从诊断到治疗。土耳其J Surg 2017; 33: 51-7。
9. Phillips TJ Grada AA. 淋巴水肿的诊断、治疗。J AM Acad Dermatol 2017; 77: 995-1006。
10. Jayaraj A, Raju S, May C, Pace N. 淋巴水肿典型体征诊断的不可靠性。J血管外科静脉淋巴管分离2019; 7:890-7。
11. 钟世, 金公斤。淋巴水肿超声体模的设计与3D打印的患者特异皮下解剖：早期诊断的A型分析方法。医学物理2018; 55: 73-81。
12. Forte AJ, Boczar D, Huyllani Mt, Lu X, Ciudad P. 淋巴闪烁-拉斐尔用于评估淋巴水肿治疗的系统评价。Cureus 2019; 11:E6363。
13. Weiss M, Baumeister Rg, Frick A, Wallmichrath J, Bartenstein P, Rominger A. 上肢淋巴水肿：通过动态成像评价自体淋巴管移植后的功能结果。Clin Nucl Med 2015; 40:E117-23。
14. Kim Yh, Hwang Jh, Bae Jh, Choi Jy. LYM光显像对乳腺癌相关淋巴水肿患者进行综合减充血治疗的预测价值。乳腺癌Res治疗2019; 173: 735-41。
15. Toyserkani Nm, Jensen Ch, Tabatabaeifar S, Jørgensen MG, Hvidsten S, Simonsen Ja 等人。脂肪再生细胞和脂肪移植治疗乳腺癌相关淋巴水肿：淋巴显像评价并随访1年。J Plast Reconstr Event Surg 2019; 72: 71-7。坎皮西CC, 瑞安M, 比利亚G, 迪苏马P, 凯鲁比诺M, 博卡多F, 等人。深筋膜下淋巴管淋巴显像诊断周围性淋巴水肿的理论基础。Clin Nucl Med 2019; 44: 91-8。
16. 比利亚G, 坎皮西CC, 瑞安M, 博卡多F, 迪苏马P, 弗拉西奥M, 等人。外周淋巴水肿淋巴显像诊断的程序推荐：热那亚方案。NUCL Med Mol Imaging 2019; 53:47-56。
17. 刘恩, 张艺。磁共振淋巴管造影在淋巴水肿淋巴系统研究中的应用。J Reconstr Microsurg 2014; 15。
18. Hayashi N, Yamamoto T, Hayashi A, Yoshimatsu H. 下肢淋巴水肿患者咽喉青绿 (ICG) 图形与实时弹性成像的相关性研究。J Plast Reconstr Event Surg 2015; 68: 1592-9。
19. Yoo Js, Chung Sh, Lim Mc, Kim YJ, Kim Kg, Hwang Jh, et al. 妇科癌症治疗后下限淋巴水肿的计算机断层摄影术定量评估。J Gynecol Oncol2017; 28:E18。
20. Paolacci S, Zulian A, Bruson A, Manara E, Michelini S, Mattassi Re, et al. 血管异常：分子基础、基因检测和治疗方案。INT Angiol 2019; 38: 157-70。

21. Micheline S, Paolacci S, Manara E, Eretta C, Mattassi R, Lee BB等人。淋巴管畸形和淋巴水肿的基因测试。 J Med Genet 2018; 55: 222-32。
22. 萨里科阿姆哈蒂亚拉峰。淋巴管生成和淋巴管生成生长因子。 J Reconstr微外科2016; 32: 10-5。
23. 沙维林MV, 奥尔德里奇MB。淋巴水肿新出现的治疗方法。 Semin Plast Surg2018; 32: 48-52。
24. Suehiro K, Kakutani H, Nakamura K, Morikage N, Yamashita O, Ha-Rada T, et al. 下肢淋巴水肿行手法淋巴引流后皮肤和皮下组织张力的即时变化。 安·瓦斯克·迪斯 2016; 9:30-4。 10.3400/AVD.OA.15-00093
25. 间歇性气压压缩装置治疗淋巴水肿：临床有效性和指南的回顾快速反应报告：总结和关键评价。 OT-Tawa (ON)：加拿大药品和卫生技术署；2017年
26. Forte AJ, Boczar D, Huyllani Mt, Lu X, McLaughlin SA。药物联合治疗淋巴水肿的系统评价。 CU-REUS 2019; 11:E6300。
27. Rockson SG, Tian W, Jiang X, Kuznetsova T, Haddad F, Zampell J, et al. 初步研究表明抗炎治疗对人类淋巴水肿的潜在益处。 JCI Insight 2018; 3:E123775。
28. Forte AJ, Boczar D, Huyllani Mt, McLaughlin SA, Bagaria S. Topi-Cal方法在淋巴水肿治疗中提供靶向治疗：系统评价。 Cureus 2019; 11:E6269。
29. Yamakawa M, Doh SJ, Santosa Sm, Montana M, Qin Ec, Kong H, et al. 潜在的淋巴管生成疗法：从当前的抗淋巴管生成疗法中学习-综述。 Med Res Rev 2018; 38: 1769-98。
30. 沙维林MV, 默勒贾, 克利夫兰。淋巴水肿的非手术治疗。 Semin Plast Surg2018; 32: 17-21。
31. Kay Ran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. 淋巴水肿：从诊断到治疗。 土耳其J Surg 2017; 33: 51-7。
32. Forte AJ, Boczar D, Huyllani Mt, Cinotto GJ, McLaughlin S. Tar在淋巴水肿外科治疗中的应用：一个系统的观点。 Cureus 2019; 11:E5397。
33. 卡尔·HM, 瓦利亚·G, 贝洛·R, 克拉克-皮尔森·E, 哈桑因·AH, 乔·B, 等人。四肢淋巴水肿外科治疗的系统评价。 J Reconstr微外科2017; 33: 412-25。
34. Ciudad P, Sabbagh MD, Agko M, Huang TC, Manrique OJ, L Cr, et al. 下肢淋巴水肿的外科治疗：一项综合性综述。 印度J石膏手术 2019; 52: 81-92。
35. 沙维林MV, 科罗尼奥斯CJ。淋巴水肿的外科治疗。 PLAST RECOSTR Surg 2019; 144: 738-58。
36. Gallagher K, Marulanda K, Gray S, Ulanda K, Gray S. 淋巴水肿的外科治疗。 2018年上午, 27:195-215。
37. Forte AJ, Huyllani Mt, Boczar D, Ciudad P, McLaughlin SA。利尿抽吸治疗下肢淋巴水肿的系统评价。 Cureus 2019; 11:E5913。
38. 斯图尔特CJ, 芒诺奇·达。吸脂术是治疗下肢淋巴水肿的有效方法：一位外科医生九年以上的经验。 J Plast Reconstr Event Surg 2018; 71: 239-45。
39. Boyages J, Kastanias K, Koelmeyer La等人。脂肪抽吸术治疗原发性淋巴水肿：一种完全减轻手臂和腿部肿胀的方法。 Ann Surg Oncol 2015; 22:12631270。
40. 张爱, 斯科拉奇RJ, 张DW。淋巴静脉吻合旁路手术。 Semin Plast Surg2018; 32: 22-7。
41. Campisi CC, Ryan M, Boccardo F, Campisi C. 多重淋巴静脉吻合术的单一部位治疗周围淋巴水肿：长期临床结果。 J Reconstr Mi-Crosurg 2016; 32: 42-9。
42. Campisi CC, Ryan M, Boccardo F, Campisi C. 纤维-脂肪-淋巴抽吸结合保留淋巴管程序治疗多次淋巴-静脉吻合术后的晚期淋巴水肿：联合治疗方案。 Ann Plast Surg 2017; 78: 184-90。
43. 拉贝E, 帕特施H, 哈夫纳J, 拉蒂默C, 莫斯特G, 诺伊曼M, 等人。医用压缩丝袜在静脉和淋巴疾病中的适应症：一项基于证据的共识声明。 静脉学2018; 33: 163-84。
44. 从物理医学和康复专家的角度看淋巴水肿的诊断、治疗和随访。 土耳其J Phys Med Rehabil 2018; 64: 179-97。
45. Campisi C, Ryan M, Campisi Cs, 等人。四肢淋巴干畸形的外科治疗。 In: Mattassi R, Loose Da, Vaghi M, Editors。血管瘤和血管畸形：诊断和治疗图集。第二版。第四部分。米兰：斯普林格-弗拉格意大利；2009-2015年。P. 451-61。
46. Campisi C, Ryan M, Campisi Cs, 等人。胸导管发育不良和乳糜反流。 In: Mattassi R, Loose Da, Vaghi M, Editors。血管瘤和血管畸形：诊断和治疗图集。第二版。第四部分。米兰：斯普林格-弗拉格意大利；2009-2015年。P. 463-73。