

## 新生儿先天性肝血管瘤伴动静脉瘘导致心功能不全1例

何玥<sup>1</sup> 孙松<sup>2</sup> 杨琳<sup>3</sup> 周建国<sup>1</sup> 张蓉<sup>1</sup> 张澜<sup>1</sup>

(1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102;

2. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院普外科, 上海 201102;

3. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床遗传中心, 上海 201102)

**[摘要]** 患儿女, 3日龄, 因生后气促3d入院。患儿为胎龄36<sup>+2</sup>周早产儿。产前胎儿超声提示胎儿肝血管发育异常, 生后即出现呼吸急促, 需要呼吸支持。胸部X线检查提示心影增大, 心脏彩超提示右心房和右心室增大, 肝脏超声、腹部增强CT明确诊断为肝血管瘤伴动静脉瘘。19日龄时在全身麻醉下行肝动脉结扎术, 术后心功能好转出院。基因检测显示 *ACVRL1* 基因变异, 该变异来自患儿母亲。该文主要介绍1例由肝血管瘤伴动静脉瘘导致新生儿心功能不全病例, 以及对该疾病的多学科诊疗。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (8): 884-888]

**[关键词]** 肝动静脉瘘; 肝血管瘤; 心功能不全; 新生儿

### Heart failure caused by congenital hepatic hemangioma complicated with arteriovenous fistula in a neonate

HE Yue, SUN Song, YANG Lin, ZHOU Jian-Guo, ZHANG Rong, ZHANG Lan. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China (Zhang L, Email: drzhanglan@fudan.edu.cn)

**Abstract:** The three-day-old female infant was admitted to the hospital due to respiratory distress after birth. She was born premature at 36<sup>+2</sup> weeks gestational age. Prenatal ultrasound suggested abnormal development of the fetal liver vessels, and she had dyspnea that required respiratory support after birth. Chest X-ray indicated an enlarged cardiac silhouette, and cardiac ultrasound revealed enlargement of the right atrium and right ventricle. Diagnosis of hepatic hemangioma with arteriovenous fistula was confirmed through liver ultrasound and abdominal enhanced CT. At 19 days old, she underwent ligation of the hepatic artery under general anesthesia, which led to an improvement in cardiac function and she was subsequently discharged. Genetic testing revealed a mutation in the *ACVRL1* gene, which was inherited from the mother. The article primarily introduces a case of neonatal heart failure caused by hepatic hemangioma with arteriovenous fistula, and multi-disciplinary diagnosis and treatment of this disease.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(8): 884-888]

**Key words:** Hepatic arteriovenous fistula; Hepatic hemangioma; Heart failure; Neonate

### 1 前言

肝动静脉瘘 (hepatic arteriovenous fistula, HAVF) 即肝动脉与肝静脉之间出现不经过毛细血管网的异常短路通道, 表现为肝动脉与门静脉或者肝静脉之间异常吻合而形成的畸形血管团。

HAVF是一种罕见的肝脏血管畸形<sup>[1]</sup>, 可分为继发性和先天性。继发性HAVF多见于外伤、手术、感染等, 而先天性HAVF少见, 占比低于10%<sup>[2]</sup>。胎儿或新生儿HAVF多为先天性, 发生率较低, 但病死率高, 在新生儿期可表现为呼吸困难、充血性心力衰竭、肺动脉高压及门静脉高压等<sup>[3]</sup>。而肝

[收稿日期] 2023-06-16; [接受日期] 2023-07-06

[作者简介] 何玥, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 张澜, 女, 副主任医师。Email: drzhanglan@fudan.edu.cn。

血管瘤 (hemangioma) 是新生儿及婴儿最常见的肝良性肿瘤, 常常在生后 1 年内迅速生长, 但肝血管瘤自发消退率也很高, 故往往不需要过多干预, 只有发生严重的血流动力学改变的情况下, 如心功能不全、严重的小血小板减少, 才需要及时进行治疗<sup>[3-4]</sup>。有研究报道血管瘤患儿发生动静脉瘘的可能性较大<sup>[5-6]</sup>。亦有报道显示, 超过 1/2 的 HAVF 患儿会发生心功能不全, 生后 1 周内 50%~90% 的患儿可死于严重的心力衰竭<sup>[7]</sup>。故肝血管瘤伴动静脉瘘 (hepatic hemangioma with arteriovenous fistula, HHAVF) 时, 肝动脉和静脉之间存在大量异常短路通道, 使得患儿临床症状出现更早, 发生心力衰竭、死亡的风险更大<sup>[3]</sup>。

## 2 病例介绍

现病史: 患儿女, 胎龄 36<sup>+</sup><sub>2</sub> 周早产儿, 因胎儿超声提示脐动脉收缩期与舒张期血流速度比值增高行剖宫产出生。产前胎儿超声提示肝血管发育异常。生后因呼吸急促收入当地新生儿科住院, 给予持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 辅助呼吸支持, 外院胸部 X 线检查提示“双下肺可见点片状模糊影, 心影明显增大”; 心脏彩超提示“右心房和右心室增大、三尖瓣反流”; 腹部超声提示“肝脏增大, 肋下 47 mm, 实质回声不均匀, 肝中静脉明显增粗, 其周围弥漫分布血管粗细不等迂曲血管, 呈蜂窝状, 范围约 51 mm × 40 mm × 20 mm”。患儿生后第 4 天因呼吸急促无改善, 需持续呼吸支持转入我科。

入院体格检查: 体温 36.5℃, 心率 145 次/min, 呼吸 56 次/min, 血压 69/34 mmHg。神志清, 反应稍差, 鼻导管吸氧下呼吸稍促, 全身皮肤红润, 无出血点, 前囟平、软, 口唇红润, 颈软。双肺呼吸音对称, 心音欠有力, 律齐, 心前区可及 II~III 级收缩期杂音。腹部膨隆, 肝肋下 4.5 cm, 质地软, 边界清, 脾肋下未及, 肠鸣音 5 次/min。四肢肌张力正常, 原始反射未引出。毛细血管再充盈时间 < 3 s。

辅助检查: 血常规检查示血小板为 72 × 10<sup>9</sup>/L (参考值: 100~400 × 10<sup>9</sup>/L), 血红蛋白为 223 g/L (参考值: 150~230 g/L); 生化检查示 C 反应蛋白 9 mg/L (参考值: < 8 mg/L), 总胆红素 241 μmol/L

(参考值: 3.4~17.1 μmol/L), 直接胆红素 12.8 μmol/L (参考值: 0~6 μmol/L), 谷丙转氨酶 8 U/L (参考值: 6~40 U/L), 谷草转氨酶 26 U/L (参考值: 24~95 U/L), 肌红蛋白 47 μg/L (参考值: 10~46 μg/L), 甲胎蛋白 46 354 ng/mL (参考值: < 16 400 ng/mL), B 型钠尿肽前体 > 35 000 pg/mL (参考值: < 125 pg/mL), 血气分析、凝血功能、甲状腺功能、血尿串联质谱等检查未见明显异常。胸腹部 X 线检查示双肺纹理增粗, 心影明显增大, 右侧腹部密室影 (图 1A)。心脏彩超示右心房和右心室内径增大、重度肺动脉高压、三尖瓣反流。肝脏增强 CT 提示可能存在肝脏血管瘤伴肝动脉门静脉瘘 (图 1B~C)。腹部增强 CT 血管造影显示腹腔干、肝总动脉、肝固有动脉增粗, 肝左右动脉纤细; 动脉期门静脉提早显影, 门静脉左右支增粗, 门静脉旁见条片状血管样强化; 肝静脉增粗。基因检测显示 *ACVRL1* 基因 c.430 G>T(p.R114X) 杂合变异, 为常染色体显性遗传, 变异来源于母亲 (图 2), 符合遗传模式, 但母亲及母亲家系相关临床表现不详, 需进一步跟踪随访。

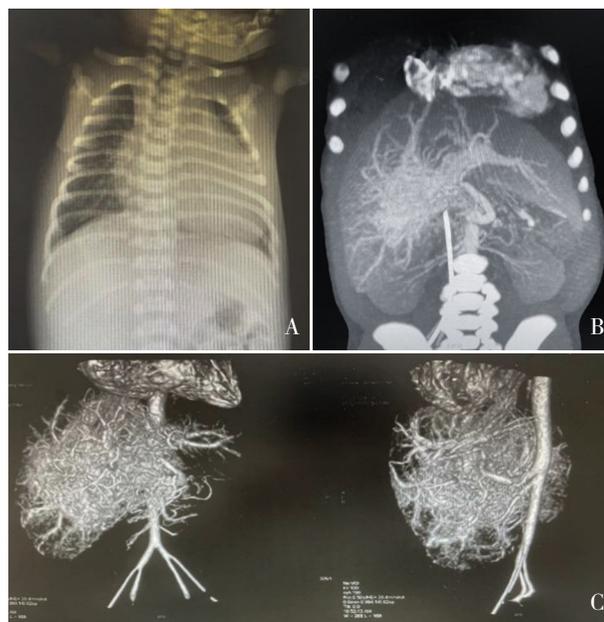


图 1 患儿胸腹部 X 线及肝脏增强 CT 影像 A: 患儿入院时胸腹部 X 线检查提示双肺纹理增粗, 心影明显增大。B、C: 肝脏增强 CT 示肝脏形态增大, 动脉期可见病变内多发紊乱不规则血管团形成, 边界不清; 病变大小 36 mm × 36 mm × 30 mm; 肝内门静脉分支提前显影, 提示肝动脉门静脉瘘形成。

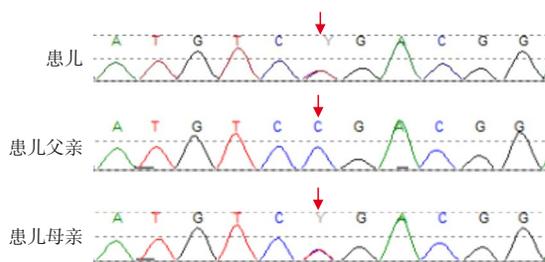


图2 患儿及其父母ACVRL1基因变异的Sanger测序结果 患儿为c.430 G>T杂合变异，变异来源于母亲，父亲未携带该变异。箭头所指为突变位点。

### 3 多学科诊疗

#### 3.1 新生儿重症监护病房初诊

该患儿以生后气促，不能离氧为主要表现，鼻导管吸氧下呼吸稍促，心前区可及Ⅱ~Ⅲ级收缩期杂音。腹部膨隆，肝肋下4.5 cm，质地软，边界清。胸部X线检查提示双肺纹理增粗，心影增大；心脏彩超提示右心房和右心室增大、心功能不全。推测心功能不全可能是导致患儿呼吸急促不能离氧的主要原因。新生儿心功能不全的病因有很多，结合影像学检查结果，明确患儿存在HHAVF，由于肝脏内存在多发动静脉血管异常交通，右心负荷增加，使患儿生后出现心功能不全的表现。

#### 3.2 影像科会诊

肝脏是由肝动脉和门静脉双重供血的系统，因此肝脏增强扫描时正常肝内血管显影具有时相性，即肝动脉最先显影，其次为门静脉、肝血窦、肝静脉。但当存在动静脉畸形时，增强CT则显示血流直接从动脉进入静脉，导致静脉系统提前显影。因此，存在HAVF者在动脉期可见肝静脉或门静脉及其属支显影，甚至可以显示畸形的血供动脉和引流静脉<sup>[8]</sup>。本例患儿增强CT提示肝右叶可见低密度影，边界不清，动脉期可见病变内多发紊乱不规则血管团形成（大小约36 mm×36 mm×30 mm）；腹部增强CT血管造影可见腹腔干、肝总动脉、肝固有动脉增粗，动脉期门静脉提早显影，故符合肝脏血管瘤伴肝动脉门静脉瘘的影像学表现。另外，磁共振成像也可以用于先天性HAVF的诊断，其特征表现为“流空”征，T1加权表现为高信号<sup>[9]</sup>。

#### 3.3 心内科会诊

新生儿期发生心功能不全最常见于先天性心脏病<sup>[10]</sup>，若排除心脏结构畸形，则需进一步考虑是否存在心律失常、肺动脉高压、遗传代谢病、

心外动静脉畸形及血管瘤等常见的引起新生儿早期心功能不全的疾病<sup>[11]</sup>。本例患儿肝内存在巨大血管瘤，血管瘤内的大量肝动静脉分流导致血液从压力高的动脉经动静脉瘘分流到压力低的静脉，因未经过毛细血管床，故降低了体循环血管阻力，心率及每搏量代偿性增高；另一方面，大量的肝动静脉分流使肺循环血流增多，导致肺动脉高压，而肺动脉高压又加重瘘管的扩张，从而引起肝脏内更多血液分流，最终导致充血性心力衰竭。首先要积极治疗原发病，其次以改善心肌收缩力和减轻心脏负荷为主，包括强心、利尿、限液等治疗<sup>[12]</sup>。

#### 3.4 新生儿外科会诊

该患儿在胎儿期发现肝血管发育异常，结合入院后的影像学结果，考虑为先天性HHAVF。先天性HHAVF患儿生后可无症状，也可在新生儿期出现血小板减少、心功能不全和门静脉高压等并发症。由于先天性HAVF自愈可能性极小，在出现并发症后常常需要手术治疗。常见的治疗方案包括以下3种：经动脉栓塞、肝动脉结扎或肝部分切除、动脉栓塞术与手术联合治疗<sup>[3]</sup>。也有进行肝脏移植的报道<sup>[13]</sup>。尽管经导管动静脉瘘栓塞术被认为是治疗HAVF的有效治疗方法<sup>[14]</sup>，但由于本例患儿同时存在肝血管瘤，病变区域血供丰富，结合既往的救治经验，动脉栓塞术治疗后出现病变再次扩大或者复发的风险极高，导致最终治疗效果不佳。治疗上先予普萘洛尔口服缩小病灶<sup>[15]</sup>，但随访发现患儿血管瘤改善不明显，考虑效果不佳，遂决定行肝动脉结扎术阻断动脉血供，减少动静脉分流，进一步控制病变大小，减轻循环负荷。

#### 3.5 分子诊断中心会诊

遗传学检测是明确患儿病因的重要诊断方法之一。ACVRL1基因编码12号染色体上ALK-1蛋白，是遗传性出血性毛细血管扩张2型的致病基因，容易在皮肤、黏膜、内脏等部位形成动静脉畸形，引起肺小动脉闭塞重建，导致动静脉瘘和肺动脉高压。ACVRL1基因在转化生长因子-β1信号通路中发挥重要作用，而转化生长因子-β1信号通路是调控血管生成、血管成熟和稳定的重要通路<sup>[16]</sup>。本患儿基因检测显示ACVRL1基因变异，为常染色体显性遗传，与患儿的临床表现相符，父母验证结果显示母亲携带上述变异，父亲未携带上述变异，符合遗传模式。但患儿母亲及其家

系需要进一步筛查有无相关表型。

### 3.6 胎儿医学科会诊

虽然我国每年新生儿病死率呈逐年下降，但先天性 HHAVF 继发充血性心力衰竭患儿的病死率仍然较高<sup>[7, 17]</sup>，故围生期保健及产前诊断显得尤为重要。若胎儿期发现肝血管瘤，应严格遵循产检计划，监测心功能等各项指标，选择合适的终止妊娠时机，胎儿娩出后新生儿科医生应制定个性化的治疗方案，做到早期识别、干预，以降低死亡风险。

### 3.7 新生儿重症监护病房诊断思路总结

该患儿以生后气促不能离氧为主诉入院，体格检查以心前区收缩期杂音及肝大为主要特征。结合病史、体格检查及影像学资料，HHAVF 诊断明确。研究报道，先天性 HHAVF 发生心功能不全的风险大，若不及时治疗，病死率高<sup>[17]</sup>。该患儿当前诊治重点在于积极改善心功能，降低肺动脉高压，控制肝血管瘤进一步增大，为手术治疗原发病创造条件。故在治疗上需严格限制液量，辅以口服利尿剂，减轻右心负荷，同时减少肺淤血，减轻左心前负荷，改善全心功能。

## 4 病例住院经过及转归

结合患儿病史，体格检查及影像学资料，诊断为“HHAVF、心功能不全、肺动脉高压”，同时请心内科、新生儿外科及放射科协助诊治，给予严格限液、口服利尿剂（呋塞米、螺内酯）、米力农强心和普萘洛尔口服治疗血管瘤。上述治疗后，患儿顺利停氧，心功能也较前有所改善。在入院第 15 天即生后 19 日龄时在全身麻醉下行肝动脉结扎术。术后第 2 天顺利撤离呼吸机，给予抗感染、血制品输注等治疗，患儿病情逐渐好转，心功能恢复良好。术后 2 周复查肝脏增强 CT 提示肝动脉瘘术后，肝右叶异常血管团已不明显，肝右叶局部强化不均，可见高低密度影，考虑肝动脉瘘术后改变。好转出院后继续给予普萘洛尔口服并逐渐减停。3 月龄时复查腹部 B 超，提示血管瘤较前明显缩小；随访患儿肝功能正常，生长发育正常。普外科和新生儿科正持续随访中。

## 5 小结

本文报道了 1 例新生儿先天性 HHAVF 病例的多学科诊疗经过。对于该类患儿，早期识别呼吸

衰竭和心功能不全的病因，及时干预，改善心功能，避免进展为失代偿性心功能不全，为手术创造机会，对降低病死率，改善预后至关重要。关于该病例的诊疗，有以下几点体会。

(1) 心血管因素导致新生儿呼吸问题：尽管新生儿呼吸困难和低氧血症的原因以呼吸系统疾病最常见，但常规的呼吸问题多发生在早产儿，如果足月儿发生不明原因呼吸问题，需要综合考虑其他可能的原因，如感染、心血管疾病、神经肌肉性疾病、气道疾病等。本病例的呼吸问题则是作为心血管疾病的首发临床表现，不容忽视，临床医生应予以重视。

(2) 新生儿心功能不全的心脏外因素及多学科诊断优势：对于新生儿心功能不全，若初始心脏彩超检查未发现心内结构畸形，需考虑是否存在心脏外因素，如主动脉弓缩窄、动静脉畸形等。多学科协作在新生儿心功能不全的诊断中具有显著优势：①有经验的心脏彩超医生对主动脉，尤其降主动脉的评估至关重要，不要遗漏严重的低位主动脉缩窄；②影像科的超声血流检查、增强 CT、血管 CT 等对动静脉畸形有显著诊断优势；③当诊断明确，但动静脉畸形分流量和分流范围不明确时，可请心内科进行血管造影检查，为进一步临床决策提供帮助。

(3) 肝脏动静脉畸形导致心功能不全治疗的多学科诊疗优势：动静脉畸形的治疗方法包括心功能不全的治疗、血管瘤药物治疗、外科血管畸形切除术等，选择何种治疗方案，包括新生儿科、心内科、肝脏外科、新生儿外科、分子诊断中心等在内的多学科协作至关重要。本例患儿通过多学科诊疗，从多角度掌握患儿病情，评估疾病的病理生理状态，获得更精准、高效的诊断。同时综合各学科意见，为患儿选择最优的治疗方案，使个体化治疗优势最大化。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] Dutta S, Chapa UK, Ansari MI, et al. Arterio-hepatic venous fistula following liver biopsy: a rare case report and literature review[J]. Vasc Endovascular Surg, 2021, 55(2): 177-182. PMID: 32878580. DOI: 10.1177/1538574420954300.
- [2] 管亚飞, 许云仙, 郭丽敏, 等. 新生儿先天性肝动静脉瘘合并肺动脉高压 1 例[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(4): 363-364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.04.019.

- [3] Ba H, Xu L, Peng H, et al. Beta blocker therapy for congenital hepatic arteriovenous fistula in two neonates[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 163. PMID: 32373560. PMCID: PMC7186415. DOI: 10.3389/fped.2020.00163.
- [4] Leon M, Chavez L, Surani S. Hepatic hemangioma: what internists need to know[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(1): 11-20. PMID: 31933511. PMCID: PMC6952297. DOI: 10.3748/wjg.v26.i1.11.
- [5] Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, et al. Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(6): 1288-1291. PMID: 21683241. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.061.
- [6] Wu L, Zhao L, Lu Y, et al. Interventional embolization of congenital intrahepatic shunts in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(4): 541-547. PMID: 26637318. DOI: 10.1007/s00247-015-3497-3.
- [7] Sutcliffe R, Mieli-Vergani G, Dhawan A, et al. A novel treatment of congenital hepatoportal arteriovenous fistula[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(3): 571-573. PMID: 18358306. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.07.005.
- [8] 李春霞, 兰春慧. 肝动静脉瘘的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2014, 34(4): 238-240. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.04.004.
- [9] Alonso-Gamarra E, Parrón M, Pérez A, et al. Clinical and radiologic manifestations of congenital extrahepatic portosystemic shunts: a comprehensive review[J]. *Radiographics*, 2011, 31(3): 707-722. PMID: 21571652. DOI: 10.1148/rg.313105070.
- [10] Khalil M, Jux C, Rueblinger L, et al. Acute therapy of newborns with critical congenital heart disease[J]. *Transl Pediatr*, 2019, 8(2): 114-126. PMID: 31161078. PMCID: PMC6514285. DOI: 10.21037/tp.2019.04.06.
- [11] Hinton RB, Ware SM. Heart failure in pediatric patients with congenital heart disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(6): 978-994. PMID: 28302743. PMCID: PMC5391045. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308996.
- [12] Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(4): 303-312. PMID: 28279666. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001.
- [13] Marra P, Dulcetta L, Carbone FS, et al. Arterioportal fistulas (APFs) in pediatric patients: single center experience with interventional radiological versus conservative management and clinical outcomes[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2612. PMID: 34198478. PMCID: PMC8231897. DOI: 10.3390/jcm10122612.
- [14] Angelico R, Paolantonio G, Paoletti M, et al. Combined endovascular-surgical treatment for complex congenital intrahepatic arterioportal fistula: a case report and review of the literature[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(4): 160-169. PMID: 32685108. PMCID: PMC7336291. DOI: 10.4254/wjh.v12.i4.160.
- [15] Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 85-94. PMID: 28089471. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- [16] Bofarid S, Hosman AE, Mager JJ, et al. Pulmonary vascular complications in hereditary hemorrhagic telangiectasia and the underlying pathophysiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3471. PMID: 33801690. PMCID: PMC8038106. DOI: 10.3390/ijms22073471.
- [17] Lord DJ, Chennapragada SM. Embolization in neonates and infants[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2011, 14(1): 32-41. PMID: 21335291. DOI: 10.1053/j.tvir.2010.07.003

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)