

Absolute ethanol combined with foam sclerotherapy for treatment of superficial venous malformations in children

LI Jiong¹, XU Hao^{2*}, XU Jin³, YIN Ruirui⁴, ZHANG Xinxian¹

(1. Department of Intervention, 3. Department of Pharmacy, 4. Department of Dermatology, Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; 2. Department of Intervention, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of absolute ethanol combined with foam sclerotherapy for superficial venous malformations (VM) in children. **Methods** Data of 42 children with superficial VM were retrospectively analyzed. All children underwent DSA-guided absolute ethanol combined with lauromacrogol foam sclerotherapy, and then follow-up was conducted to observe the therapeutic effect and adverse reactions. **Results** All 79 sclerotherapy sessions were performed in 42 children, with an average of (1.1 ± 0.2) times, and the total effective rate was 97.62% (41/42). Obvious postoperative pain occurred in 24 cases, while obvious postoperative swelling was observed in 65 cases. Low postoperative fever happened in 12 cases, which relieved after symptomatic treatment or self remission. Local necrosis occurred in 1 case and healed 3 months after symptomatic treatment and left scars. No severe complication such as allergy, ectopic embolism nor pulmonary hypertension occurred. **Conclusion** Absolute ethanol combined with foam sclerotherapy was safe and effective for treating superficial VM in children.

[Keywords] arteriovenous malformations; sclerotherapy; child; interventional radiology

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.02.005

无水乙醇联合泡沫硬化治疗儿童体表静脉畸形

李 炯¹, 徐 浩^{2*}, 许 锦³, 尹瑞瑞⁴, 张欣贤¹

(1. 徐州医科大学附属徐州儿童医院介入科, 3. 药学部, 4. 皮肤科, 江苏 徐州 221000;
2. 徐州医科大学附属医院介入科, 江苏 徐州 221000)

[摘要] **目的** 观察无水乙醇联合泡沫硬化治疗体表静脉畸形(VM)患儿的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析接受 DSA 引导下无水乙醇联合聚桂醇泡沫硬化治疗的 42 例体表 VM 患儿, 术后随访观察治疗效果及不良反应。**结果** 共行 79 次硬化治疗, 平均每例 (1.1 ± 0.2) 次; 总有效率 97.62% (41/42)。79 例次硬化治疗中, 24 例次术后疼痛明显, 65 例次术后病灶明显肿胀; 12 例次术后低热, 对症治疗缓解或自行缓解; 1 例次术后局部坏死, 经对症治疗 3 个月后瘢痕愈合; 未发生过敏、异位栓塞及肺动脉高压等严重并发症。**结论** 无水乙醇联合泡沫硬化治疗儿童体表 VM 安全有效。

[关键词] 动静脉畸形; 硬化疗法; 儿童; 介入放射学

[中图分类号] R543.6; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)02-0083-04

[基金项目] 江苏省青年医学人才项目(QNRC2016374)。

[第一作者] 李炯(1982—), 男, 江苏徐州人, 在读硕士, 副主任医师。研究方向: 儿童静脉畸形的基础与临床研究。E-mail: 21020207@qq.com

[通信作者] 徐浩, 徐州医科大学附属医院介入科, 221000。E-mail: xuhao585@126.com

[收稿日期] 2020-10-15 **[修回日期]** 2021-01-04

静脉畸形(venous malformation, VM)是临床最常见的脉管畸形之一,由发育异常的静脉构成^[1],不能自行消退,常见于头面部及颈部,其次为四肢^[2]。既往治疗VM多以外科手术切除为首选,易损伤周围重要组织器官,且难以完全切除,术后易复发,严重者可导致毁容及重要功能丧失。近年来硬化治疗逐渐用于治疗VM,疗效及安全性均较好^[3-4]。本研究观察无水乙醇联合泡沫硬化治疗体表VM患儿的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年10月—2019年10月42例体单发VM患儿,男22例,女20例,年龄3个月~14岁,平均(2.5±1.2)岁;1病变位于头面部0例,颈部3例,胸背部5例,左上肢6例,右上肢5例,左下肢4例,右下肢4例,右足2例,左足3例。28例病变部位皮肤呈青紫色,14例肤色正常;14例伴局部触痛,3例局部酸痛,11例压痛阳性,3例跛行,1例无明显症状而经体检发现。纳入标准:①根据病史、体检及影像学检查明确诊断VM;②无动脉畸形、淋巴管畸形等;③肝肾功能正常,凝血功能正常,无感染症状及心肺功能不全;④无醇类及含碘对比剂过敏史;⑤既往无针对VM的硬化治疗史。

1.2 仪器与方法 采用GE Innova 630 双板DSA机为介入引导设备,选择低剂量模式。全身麻醉后常规消毒手术区域,在DSA透视下采用头皮针多点、多角度穿刺病灶,回抽发现暗红色静脉血后,注射2~5 ml碘佛醇(320 mgI/ml),观察病灶形态、引流静脉粗细及引流静脉流速,并根据文献^[5]标准对VM进行分型。参照文献^[6]方法制备聚桂醇泡沫硬化剂,并在Roadmap模式^[7]下将其注入病灶内,实时观察硬化剂在病灶内的弥散情况,直至硬化剂进入引流静脉后停止;注入无水乙醇与碘佛醇(320 mgI/ml)混合液(5:1),实时观察至混合液在病灶内均匀弥散达病灶囊壁时停止注射并结束治疗,以无菌纱布覆盖穿刺点。根据VM分型及具体病情,每例给予1~4次治疗,间隔时间1个月,方法同上。

1.3 相关指标观察 于术后1、3、6、12个月随访,评价治疗效果。疗效评价标准:①治愈,瘤体基本消失,皮肤黏膜无隆起、颜色正常,随访无复发;②基本治愈,病灶缩小 $\geq 2/3$,局部皮肤黏膜无隆起、颜色正常;③有效,1/2 \leq 病灶缩小 $< 2/3$,皮肤黏膜稍有隆起、颜色正常;④基本有效,病灶缩小 $< 1/2$,皮肤黏膜有隆起、颜色正常;⑤无效,瘤体治疗前后无变化或持续增大。以①、②、③为有效。

2 结果

术中超声示I型VM 4例,II型15例,III型16例,IV型7例。

2.1 治疗情况及治疗效果 对42例患儿共行79次硬化治疗,每例平均(1.1±0.2)次。

术后复查超声显示:①4例I型VM患儿中,3例经1次治疗后1个月病灶消失;1例经1次硬化治疗后1个月病灶缩小至不足原病灶体积4/5,术后3个月病灶消失;②15例II型VM患儿中,6例经1次硬化治疗后病灶消失,9例经2次治疗后4个月病灶消失;③16例III型VM患儿中,3例经1次硬化治疗后1个月病灶消失;9例经2次硬化后4个月病灶消失;3例经2次硬化后病灶缩小至不足原病灶体积1/5,6个月病灶血流量明显减少;1例经2次治疗后病灶缩小至不足原病灶体积2/5,6个月仅存少量血流信号,且患儿无功能障碍而终止治疗;④7例IV型患儿中,1例经2次硬化治疗后8个月复查超声示病灶消失,3例经3次硬化治疗后12个月病灶缩小至不足原病灶体积的1/4,2例经4次硬化治疗后病灶缩小至不足原病灶体积的2/5,且症状消失而终止治疗,1例经3次硬化治疗无效(目前处于随访中)。硬化治疗总有效率97.62%(41/42),见图1、2。

2.2 不良反应 24例次术后疼痛明显,予症状严重者口服布洛芬,症状轻者未予特殊处理,1~3天均缓解。65例次术后病灶明显肿胀,结合术中硬化剂用量,预判有缺血坏死可能,予多磺酸黏多糖乳膏局部涂抹,1周后症状消失。12例次术后低热,经对症治疗恢复正常或自行恢复。1例次发生局部坏死(3 cm×4 cm),深达脂肪层,给予外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子、莫匹罗星软膏及口服抗生素,术后3个月瘢痕愈合。未见过敏、异位栓塞及肺动脉高压等严重不良反应。

3 讨论

3.1 VM诊断与分型 VM既往称海绵状血管瘤^[8-10],是胚胎期血管生成异常导致的先天性疾病^[11],不会自行消退^[12],临床表现为体表青紫色肿物^[13],皮温不高,受压后可缩小,在部分较大患儿可扪及静脉石,体位试验阳性。深部VM病灶早期难以发现,患儿多因剧烈活动后感局部酸痛、肿胀或肢体功能障碍就诊而被发现^[14]。

VM可分为4型^[5]:I型,孤立型畸形静脉团,不伴引流静脉;II型,畸形静脉团引流至正常静脉;III型,畸形静脉团引流至异常静脉;IV型,静脉异常扩张。VM

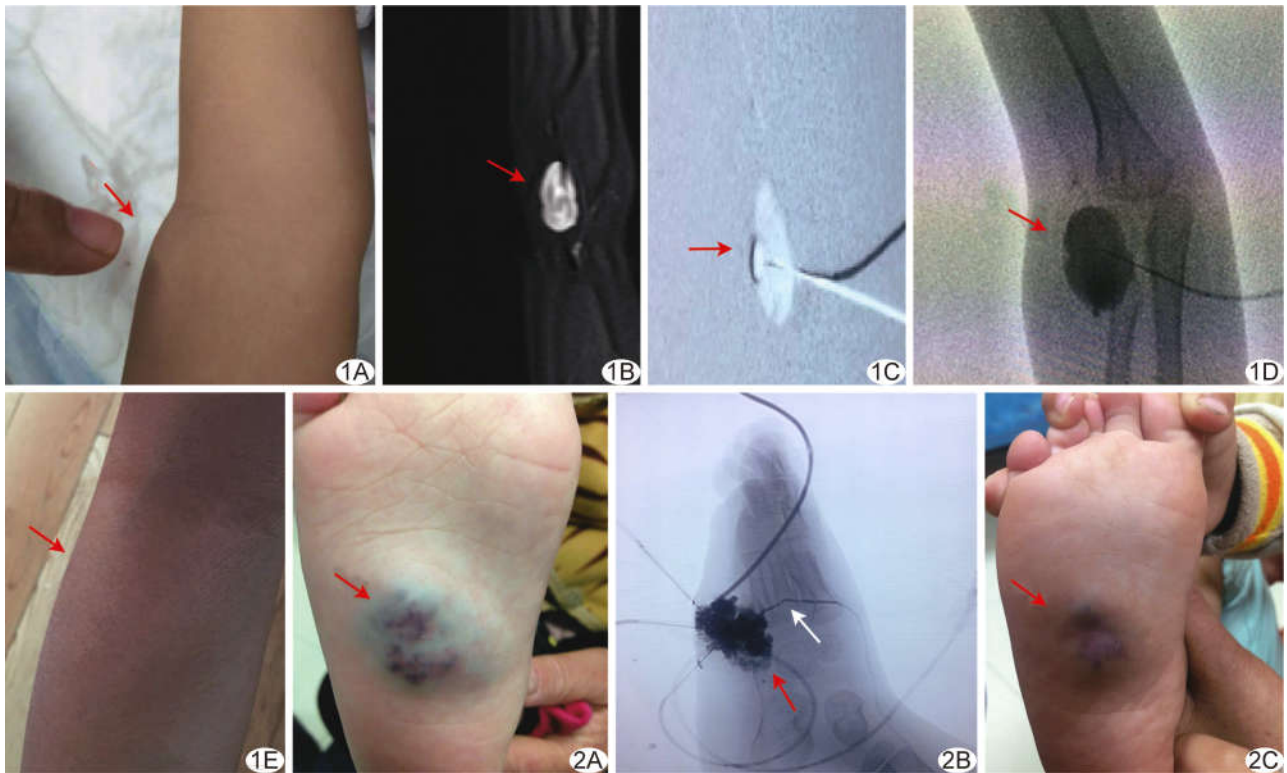


图 1 女性患儿, 5 岁, 右肘部 VM, 经皮硬化治疗 A. 右肘部隆起性肿物(箭), 质软, 局部肤色正常; B. 抑脂 T2WI 示病灶高信号; C. 于 Roadmap 模式下注入泡沫硬化剂(箭); D. 无水乙醇注入后滞留于病灶内, 引流静脉消失(箭); E. 治疗后 1 个月病灶消失 图 2 男性患儿, 3 岁, 右足底 VM, 经皮硬化治疗 A. 右足底青紫色隆起性肿物(箭), 质软; B. DSA 透视下注入泡沫硬化剂及无水乙醇后引流静脉变细(白箭), 无水乙醇于病灶内滞留(红箭); C. 2 次硬化治疗后 3 个月病灶基本消失, 局部残留色素沉着(箭)

分型对硬化治疗具有重要指导意义^[9]。本组术中超声示 I 型 VM 4 例, II 型 15 例, III 型 16 例, IV 型 7 例。

3.2 硬化剂的选择及作用机制 无水乙醇是血管内组织坏死剂, 具有强烈的蛋白凝固和脱水作用, 可使畸形静脉内皮细胞发生脱水及蛋白凝固坏死^[15], 同时破坏血液中的有形成分, 最终形成“泥浆”样血栓, 阻塞毛细血管床; 对于引流静脉亦有同样效果, 且不易形成侧支循环, 最终使畸形静脉管腔闭塞纤维化。通常单次硬化治疗无水乙醇用量 ≤ 1.00 ml/kg 体质量, 推荐单次用量 ≤ 0.50 ml/kg 体质量^[11]。

聚桂醇泡沫硬化剂是聚桂醇与二氧化碳混合形成的细小均匀泡沫^[12]。行硬化治疗时, 于 DSA Roadmap 模式下快速将聚桂醇泡沫注入畸形静脉内, 至泡沫“挤进”引流静脉时停止注射。进入畸形静脉囊腔后, 泡沫硬化剂快速膨胀到达囊壁, 使囊壁上皮细胞水肿、变性直至坏死, 并引发无菌性炎症及纤维组织增生, 使畸形静脉管腔粘连、闭合成为纤维条索而达到治疗目的。

3.3 无水乙醇联合泡沫硬化治疗儿童体表 VM 策略 无水乙醇是目前作用最强烈的液体硬化栓塞剂, 术

后病灶局部很难再次形成有效侧支循环, 罕见复发; 但其强烈化学作用可导致周围组织坏死, 大量无水乙醇进入体循环可致一过性肺动脉高压, 严重者可致患儿死亡。

注入畸形静脉团后, 泡沫硬化剂迅速膨胀, 将畸形静脉团内的血液推挤出病灶外而实现血液“置换”; 同时泡沫硬化剂利用表面张力迅速“挤进”引流静脉, 使引流静脉内膜水肿, 管腔狭窄甚至完全闭塞。

使用无水乙醇联合泡沫硬化剂时, 应先注入泡沫硬化剂, 利用其膨胀性及致引流静脉内膜水肿作用使病灶由高流量变为低流量, II 型及 III 型 VM 向 I 型 VM 转变, 同时病灶内的血液被泡沫置换; 之后注入无水乙醇, 可提高无水乙醇滞留时间, 同时减少血液对无水乙醇的稀释, 使无水乙醇高效作用于畸形静脉壁。此策略可减少无水乙醇使用量, 降低并发症发生率。

I 型和 II 型 VM 通常被归为低流量型, III 型和 IV 型为高流量型; 根据造影情况, 可将部分 III 型归于低流量型。I 型 VM 无引流静脉, 抽取畸形静脉团内血液后注入泡沫硬化剂, 再注入无水乙醇, 可达到显著疗效。硬化治疗 II 型和 III 型 VM 时, 宜先行泡沫硬化,

Roadmap 模式下可见泡沫在畸形静脉团内均匀弥散,发现泡沫硬化剂进入引流静脉后时停止注射,实现病灶由相对高流量向低流量转变;之后再注入无水乙醇。为防止硬化剂外溢造成周围组织坏死,术中手推硬化剂的压力不应高于造影时手推造影剂时。但对于Ⅳ型 VM 而言,因泡沫硬化剂不能有效降低Ⅳ型 VM 的血流速度,亦不能“置换”血液,无水乙醇联合泡沫硬化治疗的作用优势并不明显。

无水乙醇和泡沫硬化治疗 VM 已取得国内外一致认可,并得到广泛应用^[15]。根据 VM 分型及血流量^[16]可调整 2 种硬化剂用量及使用顺序,其目的是形成“优势互补”,提高治疗的有效性及其安全性。

本研究不足之处:①样本总量相对较少;②无水乙醇联合泡沫硬化治疗Ⅳ型 VM 效果仍不明显;③未与外科手术、激光及射频消融等方法进行对比;④患儿体质质量及年龄等因素限制了每次硬化剂用量,导致治疗次数增多,在一定程度上增加了经济负担。

综上所述,无水乙醇联合泡沫硬化治疗 VM、尤对Ⅰ~Ⅲ型 VM 患儿安全有效。

[参考文献]

[1] BOSCOLO E, LIMAYE N, HUANG L, et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1):3491-3504.

[2] JUDITH N, ULRIKE E, SIEGMAR R, et al. Current concepts in diagnosis and treatment of venous malformations [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014, 42(5):1300-1304.

[3] BAI N, CHEN Y Z, FU Y J, et al. A clinical study of pingyangmycin sclerotherapy for venous malformation: An evaluation of 281 consecutive patients [J]. J Clin Pharm Ther, 2014, 39(5):521-526.

[4] WANG D, SU L, HAN Y, et al. Direct intralesional ethanol

sclerotherapy of extensive venous malformations with oropharyngeal involvement after a temporary tracheotomy in the head and neck: Initial results[J]. Head Neck, 2017, 39(12):288-296.

[5] WASSEF M, BLEI F, ADAMA D, et al. Vascular anomalies classification: Recommendations from the international society for the study of vascular anomalies [J]. Pediatrics, 2015, 136(1): e203-e214.

[6] MCAREE B, IKPONMWOSA A, BROCKBANK K, et al. Comparative stability of sodium tetradecyl sulphate (STD) and polidocanol foam: Impact on vein damage in an in-vitro model[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2012, 43(5):721-725.

[7] 牛传强,刘珍银,张靖,等.弹簧钢圈联合无水乙醇栓塞硬化治疗复杂型静脉畸形[J].中华放射学杂志,2016,50(12):963-967.

[8] MURAKAMI T, OGATA D, MIYANO K, et al. An enlarged intramuscular venous malformation in the femoral region successfully treated with complete resection[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 21(31):83-86.

[9] PUIG S, AREF H, CHIGOT V, et al. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy[J]. Pediatr Radiol, 2003, 33(12):99-103.

[10] 李炯,张欣贤,唐永,等.DSA 引导下无水乙醇硬化治疗小儿口唇部静脉畸形[J].实用放射学杂志,2018,34(1):89-91.

[11] 蔡方刚,郭平凡,张金池,等.Onyx 胶栓塞治疗高速血流外周先天性血管畸形[J].中国介入影像与治疗学,2014,11(9):557-560.

[12] 李国文,古善智,黄满平,等.聚桂醇泡沫硬化剂治疗咽部静脉畸形[J].临床放射学杂志,2019,38(4):722-726.

[13] 刘珍银,李海波,周少毅,等.无水乙醇联合聚多卡醇泡沫硬化治疗儿童颌面部静脉畸形的临床研究[J/CD].中华介入放射学电子杂志,2017,5(4):235-240.

[14] 韩一峰,范新东.无水乙醇介入治疗头颈部囊性病变的临床应用现状[J].中国口腔颌面部外科杂志,2015,13(2):187-189.

[15] 郑胜武,黄雄梅,庄兢,等.无水乙醇及平阳霉素硬化治疗静脉畸形的并发症分析[J].中国美容医学,2016,25(12):74-77.

[16] 朱先进,王武.MRI 引导头颈及躯干部静脉血管畸形硬化治疗的可行性[J].中国介入影像与治疗学,2012,9(6):403-406.