doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.010

· 论著 ·

西罗莫司治疗儿童蓝色橡皮疱痣综合征 5 例并文献复习

王跃生,张敬,薛福敏,于志丹,李小芹 (郑州大学附属儿童医院,河南省儿童医院,郑州儿童医院,郑州市儿童消化疾病重点实验室,郑州 450018)

[摘要]**目的**:探讨儿童蓝色橡皮疱痣综合征(BRBNS)的临床特征及应用西罗莫司治疗的临床疗效。**方法**:收集我院 2019 年 1 月至 2022 年 4 月收治的 5 例儿童 BRBNS 的临床资料。通过 PubMed、中国知网、万方数据库检索建库至 2022 年 4 月收录的文献,分析 BRBNS 的临床特征、诊断、治疗及预后情况。**结果**:5 例 BRBNS 均有皮肤静脉畸形及胃肠道病变;伴随重度小细胞低色素性贫血,表现为面色苍白、生长缓慢;内镜对 BRBNS 诊断率达 100%,病变分布在胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠等。治疗上需多次输血、口服普萘洛尔、局部介入或硬化处理病变。多数 3~6 个月复发,改用西罗莫司后症状好转。西罗莫司起始日剂量为 0.5~1.0 mg/m^2,根据血药浓度调整剂量增加至每日 2.0 mg/m^2,达到目标浓度 5.0~10.0 ng/mL,维持血红蛋白至稳定水平。**结论**:儿童 BRBNS 临床症状较重且易反复,西罗莫司可作为安全有效的治疗药物。

[关键词]西罗莫司;蓝色橡皮疱痣综合征;临床特征;儿童
[中图分类号]R725.9　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)02-0036-05

Sirolimus in the Treatment of 5 Cases of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome in Children and Literature Review

Wang Yuesheng, Zhang Jing, Xue Fumin, Yu Zhidan, Li Xiaoqin (*Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou Key Laboratory of Children's Digestive Diseases, Zhengzhou* 450018, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the clinical characteristics of blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) in children and the clinical efficacy of sirolimus. **Methods**: Clinical data of 5 children with BRBNS from Jan. 2019 to Apr. 2022 were extracted. Literature were retrieved through PubMed, CNKI and Wanfang database to analyze the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of BRBNS until Apr. 2022. **Results**: Five cases of BRBNS had cutaneous venous malformations and gastrointestinal lesions, accompanied by severe small cell hypochromic anemia, characterized by pale complexion and slow growth. Endoscopic diagnosis of BRBNS was 100%, with lesions distributed in the stomach, duodenum, jejunum, ileum, and colon. Treatment required multiple blood transfusions, oral propranolol, local intervention or sclerotic treatment of the lesion. Most of the lesions recurred from 3 to 6 months, the symptoms were improved after using sirolimus. The initial dose of sirolimus was 0.5 to 1.0 mg/m^2 per day, the dose was adjusted to 2 mg/m^2 per day according to the blood concentration to reach the target concentration of 5.0 to 10.0 ng/mL, the hemoglobin was maintained to a stable level. **Conclusion**: The clinical symptoms of BRBNS in children are severe and easy to recur, sirolimus can be used as a safe and effective treatment for BRBNS in children.

[**Keywords**] sirolimus; blue rubber bleb nevus syndrome; clinical characteristics; children

蓝色橡皮泡痣综合征(blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)是一种罕见的血管疾病,特征是病变直径 1~2 cm,呈蓝紫色的多灶性静脉畸形,常累及皮肤和胃肠道,也可损害软组织及内脏。儿童期开始出现慢性消化道出血,导致严重的缺铁性贫血[1]。BRBNS 与体细胞 *TEK* 突变有关,可引起配体非依赖性受体过磷酸化。此外,*TEK* 突变也与自发性和家族性静脉畸形有关[2]。既往报道[3]表明,严重胃肠道出血和皮损的 BRBNS 患儿可通过输血、手术、内镜、硬化和激光进行治疗,但疗效不佳。临床尚无持续有效的药物或治疗方案能阻断血管畸形的进展,本研究通过总结我院收治的 5 例 BRBNS 并对既往临床研究进行回顾分析,探讨儿童 BRBNS 的临床特征及应用西罗莫司治疗的临床疗效,为临床诊治提供参考。

1　资料和方法

收集我院 2019 年 1 月至 2022 年 4 月收治的 5 例 BRBNS 患儿的临床资料进行回顾性病例研究。本研究通过医院伦理委员会批准(2022-K-003),患儿监护人了解西罗莫司药物治疗相关事宜并签署知情同意书。收集患儿的一般资料、临床表现、内镜结果、血常规检查、诊治经过等。治疗药物为西罗莫司(Wyeth Pharmaceuticals Company,批号 H20120482,每片 1 mg)。随访治疗后临床症状、血红蛋白(Hb)、血药浓度等。

基金项目:2018 年度河南省医学科技攻关计划项目,编号 2018020639。
作者简介:王跃生(1982.10-),男,硕士,副主任医师,主要从事儿童消化系统疾病研究,E-mail: wangyueshengys@126.com。
通信作者:李小芹(1965.07-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童消化系统疾病研究,E-mail: lixiaoqinys@126.com。

2 结果

患儿 1，男，15 个月，因“口唇、皮肤血管瘤 13 个月、血便 12 个月”于 2020 年 6 月入院。患儿生后 2 个月发现口唇血管瘤，范围进行性增大，皮肤血管瘤逐渐增多。3 个月时出现血便，伴有面色苍白，当地查 Hb 59 g/L，口服普萘洛尔、输血及对症治疗，血管瘤仍进行性增多，且血便无好转。无家族相关疾病史。入院时嗜睡，重度贫血貌，口唇及面色苍白，口唇及皮肤见蓝紫色血管瘤突起。内镜示胃、十二指肠、结肠及直肠黏膜可见散在圆形及不规则蓝黑色或蓝紫色隆起，直径 5～10 mm。诊断为 BRBNS。入院后输注同型浓缩红细胞。口服西罗莫司片每日 0.5～1.0 mg/m^2，监测血药浓度 6～12 ng/mL，复查 Hb 83～109 g/L。见表 1、图 1A、图 2A。

患儿 2，男，9 岁，因“全身多发血管瘤 6 年、贫血 2 年”于 2019 年 8 月入院。3 岁时全身皮肤散在大小不等血管瘤，并逐渐增多，口服强的松、普萘洛尔治疗，疗效不佳。2 年前出现大量暗红色血便，伴有乏力、头晕等症状，至当地查 Hb 51 g/L，给予输血及对症治疗，并行内镜下氩离子凝固术（APC），多次给予血管瘤介入及手术治疗，疗效不佳，仍有间断血便。无家族相关病史。入院查体可见贫血貌，皮下脂肪薄，面色苍白，全身皮肤散在大小不等血管瘤，多数突出皮面，左手多发血管畸形，局部瘢痕形成，不能握持等功能活动障碍。外生殖器可见血管瘤样凸起。腹部超声显示肝脏多发血管瘤，最大 5.3 mm×2.9 mm，腹腔肠管内可见多处大小不等的异常团块附着肠壁生长，最大 14.7 mm×9.2 mm。内镜示胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠及直肠黏膜可见多发圆形及不规则隆起，表面溃破，可见糜烂及溃疡形成，直径 30～45 mm。诊断为 BRBNS。入院后禁食禁水，给予扩容、止血、奥美拉唑抑酸及生长抑素等治疗，输注同型浓缩红细胞。口服西罗莫司片每日 1～2 mg/m^2，监测血药浓度达到 5～10 ng/mL，复查 Hb 80～105 g/L，复查彩超可见肝脏血管瘤减小。见表 1、图 1B～C、图 2B。

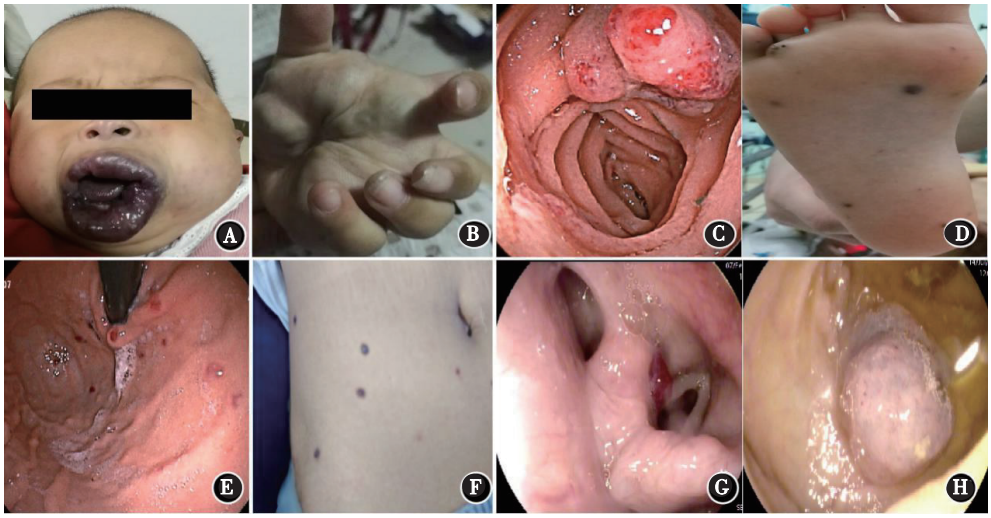
患儿 3，女，10 岁，因“双足多发蓝色结节 6 年、贫血乏力 3 年”于 2019 年 4 月入院。患儿 4 岁时发现双足多发蓝色结节，并出现反复血便，伴随重度缺铁性贫血、乏力等不适。Hb 降至 40 g/L，外院给予反复输注红细胞、强的松、普萘洛尔、氨基己酸、干扰素、手术切除部分空肠等治疗，仍反复出现血便。无家族相关疾病史。入院时重度贫血貌，口唇及面色苍白，全身皮肤较多蓝紫色血管瘤突起。内镜示胃底、胃体、十二指肠球部、结肠可见多发圆形蓝紫色隆起，直径 5～10 mm。磁共振成像（MRI）：左侧侧胸壁、后胸壁、左肩关节、左侧肱骨、左肘关节周围皮下软组织内及纵膈内多发片状、大片状异常信号。诊断为 BRBNS。入院后给予输注同型浓缩红细胞纠正贫血。并给予口服西罗莫司片每日 1.0～1.5 mg/m^2，期间并发严重呼吸道感染停药，1 周内 Hb 降至 65 g/L，后期继续口服后，监测血药浓度达到 12～15 ng/mL，Hb 逐渐提升并稳定于 105～120 g/L。见表 1、图 1D～E、图 2C、图 3A。

患儿 4，男，15 岁，因“皮肤血管瘤 14 年、血便 12 年”于 2019 年 1 月入院。患儿 14 年来皮肤血管瘤逐渐增多，12 年前出现血便，伴有面色苍白，当地查 Hb 40 g/L，既往给予输注红细胞、补铁、普萘洛尔、内镜下血管硬化、APC 及手术切除部分肠管等治疗，血管瘤及便血无明显改善，并开始出现间断四肢疼痛。无家族相关疾病史。入院时重度贫血貌，口唇及面色苍白，全身皮肤散在蓝紫色血管瘤突起。内镜示咽喉部、胃、十二指肠、结肠黏膜可见多发圆形及不规则蓝紫色隆起，直径 10～15 mm。皮肤血管瘤组织病理：呈不规则囊腔交错分布，囊内壁被覆单层扁平上皮。MRI：双侧股骨周围肌肉内、肌间隙内多发结节状 T2 压脂高信号，边界较清晰，最大约 22 mm×17 mm×20 mm。诊断为 BRBNS。给予输注同型浓缩红细胞，口服西罗莫司片每日 1.5～2.0 mg/m^2，监测血药浓度达到 12～17 ng/mL，复查 Hb 93～109 g/L。见表 1、图 1F～G、图 2D、图 3B～C。

患儿 5，女，2 岁，因“皮肤血管瘤、血便 1 年”于 2020 年 1 月入院。患儿 1 岁时发现皮肤血管瘤，伴间断血便、重度贫血，查 Hb 43 g/L。外院给予反复输注红细胞，口服强的松、沙利度胺等治疗。血管瘤继续增加，且血便反复。无家族相关疾病史。入院查体示重度贫血貌，口唇及面色苍白，全身皮肤散在血管瘤突起。内镜示结肠及直肠黏膜可见散在圆形紫色隆起，直径 5～10 mm。腹部计算机断层扫描成像（CT）：腹部肠管肠壁增厚，呈弥漫性明显强化。发射计算机体层摄影术（ECT）：全腹弥漫性显像增浓，肠壁增厚。诊断为 BRBNS。给予输注同型浓缩红细胞，口服西罗莫司片每日 0.8 mg/m^2，监测血药浓度达到 10～13 ng/mL，复查 Hb 113 g/L。见表 1、图 1H、图 2A、图 3D。

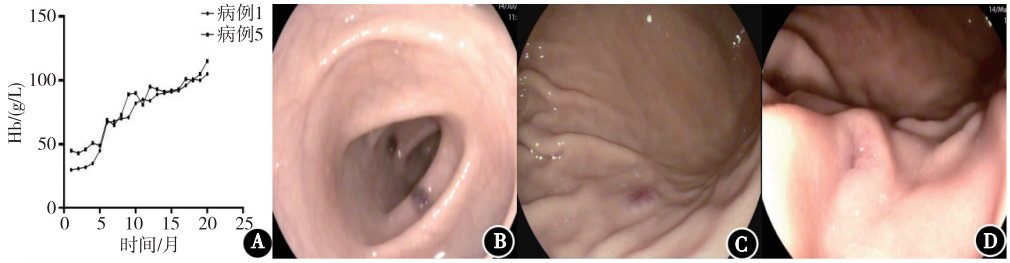
表 1 5 例 BRBNS 患儿西罗莫司治疗情况

患儿	日剂量/（mg/m^2）	血药浓度/（ng/mL）	疗程/月	其他治疗	疗效
1	0.5～1.0	6～12	18	反复输注红细胞；普萘洛尔	口唇血管瘤变小，Hb 由 59 g/L 升至 83～109 g/L
2	1.0～2.0	5～10	17	输注红细胞；口服强的松、普萘洛尔；APC，硬化及介入治疗	Hb 由 51 g/L 升至 80～105 g/L，肝脏血管瘤缩小
3	1.0～1.5	12～15	20	反复输注红细胞；强的松、普萘洛尔、氨基己酸和干扰素；手术切除	皮肤血管瘤缩小，Hb 由 40 g/L 升至 105～120 g/L
4	1.5～2.0	12～17	20	输注红细胞及补铁治疗；口服普萘洛尔；APC，手术切除	胃肠道血管瘤缩小，Hb 由 40 g/L 升至 93～109 g/L
5	0.8	10～13	20	反复输注红细胞；口服强的松、沙利度胺等	Hb 由 43 g/L 升至 113 g/L



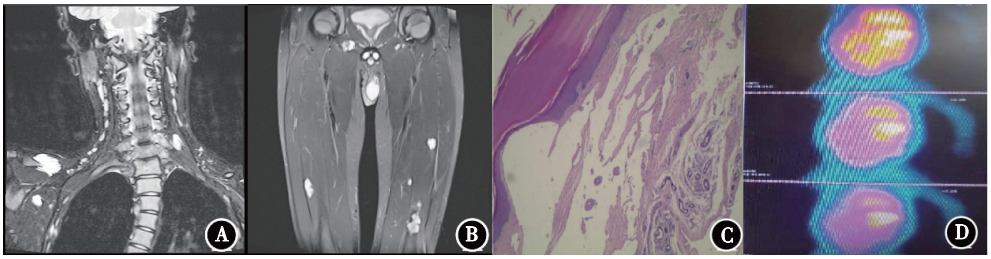
A：口唇血管畸形；B：手部血管瘤；C：空肠血管瘤；D：足血管瘤；E：胃血管瘤样；F：皮肤血管瘤；G：咽喉部血管瘤；H：结肠血管瘤

图 1　患儿表观与内镜检查



A：Hb 随诊复查；B：患儿 2 肠镜复查；C：患儿 3 胃镜复查；D：患儿 4 胃镜复查

图 2　患儿临床随访资料



A：患儿 3 MRI；B：患儿 4 MRI；C：患儿 4 病理（HE×40）；D：患儿 5 ECT

图 3　患儿影像学及病理检查

3　文献复习

以“blue rubber bleb nevus syndrome”“sirolimus”“bean syndrome”“pediatric”为检索词通过 PubMed、中国知网、万方数据库检索建库至 2022 年 4 月关于西罗莫司治疗儿童 BRBNS 的文献共有 16 篇[4-19]，共 28 例患儿。其中，男 15 例，女 13 例，平均年龄 9.5 岁（10 个月～18 岁）。皮肤静脉畸形 22 例（78.57%），胃肠道病变 27 例（96.43%）。28 例（100%）患儿均伴随中重度贫血，表现为面色苍白、嗜睡、生长缓慢。其他受累器官包括骨骼肌受累 6 例（21.43%）、中枢神经系统受累 3 例（10.71%）、关节受累 3 例（10.71%）、眼部受累 2 例（7.14%）和呼吸道受累 1 例（3.57%）。5 例为 *TEK* 突变。

辅助检查：23 例（82.14%）贫血，Hb 18～74 g/L（平均 59.5 g/L），需反复输血。6 例（21.43%）凝血功能障碍。7 例（25.00%）腹部 MRI 显示血管畸形。8 例（28.57%）腹部超声发现血管畸形。5 例（17.86%）腹部 CT 显示血管畸形。内镜对 BRBNS 病变的诊断率为 100%，病变分布为胃 10 例（35.71%）、十二指肠 7 例（25.00%）、空肠 11 例（39.29%）、回肠 6 例（21.43%）、结肠 9 例（32.14%）等。

治疗：21 例（75.00%）重度小细胞低色素贫血，间隔 1～3 个月输血治疗。12 例（42.86%）口服铁剂，3 例（10.71%）静脉注射铁剂，贫血不能完全纠正。10 例（35.71%）经内镜行 APC、圈套后黏膜切除术、结扎或硬化处理所有观察到的病变，多数 3～6 个月复发，部分患儿行外科手术治疗。文献分析发现西罗莫司治疗剂量存在个体差异，日剂量 0.6～2.0 mg/m^2，血药浓度波动在 1～13 ng/mL，研究随访时间 3 个月～6 年，多数病例更换西罗莫司治疗后消化道未再出血，不再依赖输血，贫

血得到纠正。

4 讨论

BRBNS 是以皮肤和胃肠道血管畸形为表现的多系统疾病。婴儿期即可出现静脉畸形，随着机体生长发育，静脉畸形大小和数量会逐渐增加，可伴反复消化道出血、肠套叠、肠扭转、弥散性血管内凝血等，严重时可导致死亡。胃肠道静脉畸形主要在小肠，且与皮肤病变数量呈正相关[20]，肝脏和外生殖器也易受累。本研究中所有病例均有消化道出血、皮肤血管畸形，影像学检查与内镜符合率极高，腹部 MRI 和增强 CT 可以精准定位胃肠道血管畸形，为手术治疗提供参考。

本研究病例中，2 例曾接受血管畸形硬化，2 例曾接受手术切除部分肠管，2 例曾接受内镜治疗，2 例为口服药物治疗，均有反复输注红细胞史，短期症状改善，1 例远期并发局部组织瘢痕、握持功能障碍等。随着病程的发展，多数 BRBNS 患儿因慢性消化道出血导致严重贫血，影响其生活质量和生长发育。因此，诊断 BRBNS 后建议进行消化道内镜下探查及治疗。Fishman S J 等[21]报道，90%的病例在 5 年内经多次节段肠切除手术可有效控制出血灶。但我们复习文献的结果提示内镜治疗和外科手术只能暂时缓解，后期复发率高。且该病变可累及患儿胃、十二指肠、小肠及结肠等多个部位，若外科手术切除多段范围过大，则会严重影响患儿后期生长发育。文献分析还发现类固醇、干扰素-α、丙醇和沙利度胺治疗 BRBNS 远期疗效不稳定易复发，且对于内镜和外科手术治疗失败者，调整口服西罗莫司治疗后，长期随诊 Hb 水平升高，皮肤及消化道血管畸形减少。

2012 年 Yuksekkaya H 等[4]报道 1 例 8 岁 BRBNS 患儿经多种药物治疗失败后选用西罗莫司治疗，贫血得到了纠正，胃肠道和皮肤血管瘤明显缩减，随访 20 个月无不良反应。随后更多病例报告证实西罗莫司治疗儿童 BRBNS 是有效和安全的。西罗莫司又称雷帕霉素，属于大环内酯类药物，抑制哺乳动物雷帕霉素靶点（mTOR），近年来将其用于治疗复杂性血管畸形取得了良好疗效[22]。mTOR 是一种参与细胞增殖和代谢的丝氨酸苏氨酸激酶，其参与的 PI3K-Akt-mTOR 信号传导途径可调控组织细胞的增殖、分化、生长、凋亡及能量代谢等[23]。西罗莫司可通过抑制 PI3K-Akt-mTOR 信号传导途径的激活调节血管内皮生长因子，抑制血管生成。西罗莫司也可结合 FKBP-12 的细胞溶质蛋白，抑制穿过细胞膜的 mTORC1 的激活，干扰血管内皮细胞生长。本研究西罗莫司治疗 BRBNS 方案起始日剂量为 0.5～1.0 mg/m^2，根据血药浓度调整剂量增加至每日 2.0 mg/m^2，每 12 h 给药一次，根据临床症状调整剂量，使目标药物谷浓度保持在 5～10 ng/mL。文献分析发现西罗莫司治疗存在轻微的不良反应，主要包括口腔溃疡、短暂性血小板减少症、中性粒细胞减少、胆固醇水平升高等，对症处理后好转，仅 1 例患儿服用 2 个月后出现严重软组织感染，停药好转[15]。本研究 5 例患儿治疗过程中定期检测血药浓度，未发生不良反应，且 Hb 水平维持在正常范围，内镜复查血管瘤病变缩小。西罗莫司治疗 BRBNS 也存在一定局限性，不能完全治愈疾病，需要长期用药。因此，治疗中需定期检测血药浓度，及时调整服药剂量，减少并发症出现。

综上所述，目前儿童 BRBNS 的治疗方案在不同治疗中心之间存在显著差异。手术和内镜治疗长期随访易复发，且并发症较多，影响婴幼儿的生长发育。西罗莫司对于儿童 BRBNS 疗效显著，且相对安全，可以作为儿童 BRBNS 替代治疗方法。西罗莫司治疗过程中需定期监测血药浓度，科学合理调整用药，以提高药物疗效及安全性和维持长期稳定的临床疗效。

参考文献：

[1] TANG X, GAO J, YANG X, et al. A 10-year delayed diagnosis of blue rubber bleb nevus syndrome characterized by refractory iron-deficiency anemia: a case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(22): e10873.

[2] GOUD A, ABDELQADER A, WALTERS J, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: a rare presentation of late-onset anemia and lower gastrointestinal bleeding without cutaneous manifestations [J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2016, 6(1): 29966.

[3] CHEN W, CHEN H, SHAN G, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: our experience and new endoscopic management [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(33): e7792.

[4] YUKSEKKAYA H, OZBEK O, KESER M, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus [J]. Pediatrics, 2012, 129(4): e1080-e1084.

[5] TADDIO A, BENELLI E, PIEROBON C, et al. From skin to gut [J]. J Pediatr, 2013, 163(2): 610.

[6] ÖZGÖNENEL B, MARTIN A. Low-dose sirolimus controls recurrent iron deficiency in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(11): 2054-2055.

[7] FERRÉS-RAMIS L, KNÖPFEL N, SALINAS-SANZ J A, et al. Rapamycin in the treatment of blue rubber bleb nevus syndrome [J]. Actas Dermosifiliogr, 2015 106(2): 137-138.

[8] WARNER B, BUTT A, CAIRNS S. Sirolimus is a successful treatment for recurrent iron deficiency anaemia in blue rubber bleb naevus syndrome [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 60(6): e49-e50.

[9] GILDENER-LEAPMAN J R, ROSENBERG J B, BARMETTLER A. Proptosis reduction using sirolimus in a child with an orbital vascular malformation and blue rubber bleb nevus syndrome [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2017, 33(3S Suppl 1): S143-S146.

[10] SALLOUM R, FOX C E, ALVAREZ-ALLENDE C R, et al. Response of blue rubber bleb nevus syndrome to sirolimus treatment [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(11): 1911-1914.

[11] CARDOSO H, DIAS J A, SILVA M, et al. Education and Imaging. Gastrointestinal: successful treatment with sirolimus of a patient with blue rubber bleb nevus syndrome [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(3): 519.

[12] ÜNLÜSOY A A, SARI S, EĞRITAŞ G Ö, et al. Favorable response to sirolimus in a child with blue rubber bleb nevus syndrome in the gastrointestinal tract [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(2): 147-149.
[13] AKYUZ C, SUSAM-SEN H, AYDIN B. Blue rubber bleb nevus syndrome: promising response to sirolimus [J]. Indian Pediatr, 2017, 54(1): 53-54.
[14] WANG K L, MA S F, PANG L Y, et al. Sirolimus alternative to blood transfusion as a life saver in blue rubber bleb nevus syndrome: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(8): e9453.
[15] KIZILOCAK H, DIKME G, CELKAN T. Sirolimus experience in blue rubber bleb nevus syndrome [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(2): 168-169.
[16] OGU U O, ABUSIN G, ABU-ARJA R F, et al. Successful management of blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) with sirolimus [J]. Case Rep Pediatr, 2018: 7654278.
[17] FERNÁNDEZ G M, LÓPEZ S P, GARCÍA G E. Successful management of anemia with sirolimus in blue rubber bleb nevus syndrome: case report and update [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2019, 111(8): 643-647.
[18] ZHANG B, LI L, ZHANG N, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of blue rubber bleb naevussyndrome in paediatric patients [J]. Clin Exp Dermatol, 2020, 45(1): 79-85.
[19] 全旭, 许春娣, 刘萍, 等. 西罗莫司治疗儿童蓝色橡皮疱痣综合征 2 例并文献复习[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 1011-1016.
[20] WONG C H, TAN Y M, CHOW W C, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: a clinical spectrum with correlation between cutaneous and gastrointestinal manifestations [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18: 1000-1002.
[21] FISHMAN S J, SMITHERS C J, FOLKMAN J, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: surgical eradication of gastrointestinal bleeding [J]. Ann Surg, 2005, 241(3): 523-528.
[22] WONG X L, PHAN K, RODRÍGUEZ B A, et al. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: a systematic review [J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(2): 152-155.
[23] 林志燕, 黄晓会, 杨萍. 西罗莫司血药浓度监测方法的建立及在血管瘤患儿的应用[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(11): 14-18.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-01-11 修回日期:2023-04-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.011

· 论著 ·

ALDH7A1 基因复合杂合突变致吡哆醇依赖性癫痫 1 例并文献复习

徐磊,申延丰,张桂香 (大连市妇女儿童医疗中心儿童院区,辽宁大连 116011)

[摘要]**目的**:探讨 *ALDH7A1* 吡哆醇依赖性癫痫(PDE)遗传性、临床特点及治疗。**方法**:收集 1 例 *ALDH7A1* 基因复合杂合突变致患儿癫痫发作伴发育落后临床及遗传学资料,并通过千人基因组计划数据库、基因组突变频率数据库(gnomAD)、PubMed、中国知网、万方数据库检索 *ALDH7A1*、PDE 相关遗传学特点、临床表现、治疗及预后。**结果**:本例患儿 *ALDH7A1* 基因复合杂合突变,其中染色体片段 chr5:125447815-125906193 倒位,国内外均未见报道,为首次报道。**结论**:*ALDH7A1* 基因复合杂合突变致 PDE 是少见的遗传代谢性疾病,表型谱较广泛,早期进行生物标志物测定及基因检测可减少漏诊和误诊,改善患儿神经系统发育结局。

[关键词]吡哆醇依赖性癫痫;*ALDH7A1*;维生素 B_6;临床表现;治疗
[中图分类号]R748 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)02-0040-05

A Cases of Pyridoxine-Dependent Epilepsy Induced by *ALDH7A1* Compound Heterozygous Mutation and Literature Review

Xu Lei, Shen Yanfeng, Zhang Guixiang (*Dalian Women and Children's Medical Group, Liaoning Dalian* 116011, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the heritability, clinical characteristics and treatment of pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) induced by *ALDH7A1* compound heterozygous mutation. **Methods**: Clinical and genetic data of a child with epilepsy complicated with developmental delay induced by *ALDH7A1* compound heterozygous mutation were collected. The genetic characteristics, clinical manifestations, treatment and prognosis of *ALDH7A1* gene and PDE were retrieved through 1,000 Genome Project, Genome Aggregation Database (gnomAD), PubMed, CNKI and Wanfang database. **Results**: This case was the first report of a compound heterozygous mutation in *ALDH7A1* gene, in which the chromosomal segment chr5:125447815-125906193 was inverted, which had not been reported

作者简介:徐磊(1987.04-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 15840683840@163.com。
通信作者:张桂香(1968.05-),女,大学本科,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: erke510@163.com。