



电子、语音版

·临床研究·

脑淀粉样血管病变相关炎症

刘丽媛¹, 郑兰², 谷文萍², 高小平¹, 杨丽萍¹, 高菊华¹

1. 湖南师范大学附属第一医院, 湖南长沙 410005

2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南长沙 410008

摘要: 为了提高对脑淀粉样血管病变(CAA)相关炎症(CAA-I)的认识。现将该院1例CAA-I患者的临床表现、影像特点、诊疗过程进行整理回顾。患者为男性, 70岁, 以癫痫发作、认知功能减退为临床表现。脑脊液(CSF)检查提示细胞数及蛋白轻度升高。头颅计算机断层扫描(CT)提示凸面型蛛网膜下腔出血、脑白质变性。头颅磁共振成像(MRI)提示紧邻皮质的斑片状T2WI及FLAIR异常高信号影, 非对称性并延伸至皮质下白质, 伴软脑膜强化。磁敏感加权成像(SWI)提示≥1处皮质—皮质下微出血灶及皮质表面铁沉积。基因检测为载脂蛋白E(APOE) E2/E3。诊断为很可能的脑淀粉样血管病相关炎症。经甲泼尼龙冲击治疗后病灶明显好转, 1个月后随访认知功能改善、无癫痫发作。CAA-I是脑淀粉样血管病的罕见亚型, 临床医生多对此病认识不足, 多序列的磁共振检查, 尤其是SWI有利于其诊断, 激素治疗效果显著。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 59-64]

关键词: 脑淀粉样血管病相关炎症; 癫痫发作; β 淀粉样蛋白; 磁共振成像

中图分类号: R743

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.012

Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation

LIU Li-Yuan¹, ZHENG Lan², GU Wen-Ping², GAO Xiao-Ping¹, YANG Li-Ping¹, GAO Ju-Hua¹

1. The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410005, China

2. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: GAO Ju-Hua, Email: gaojh406@126.com

Abstract: In order to improve the awareness of cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation (CAA-I), this article reviews the clinical manifestations, imaging features, diagnosis, and treatment of a patient with CAA-I in our hospital. A male patient, aged 70 years, had the clinical manifestations of seizures and cognitive impairment. Cerebrospinal fluid examination showed a slight increase in cell number and protein. Cranial CT showed convex subarachnoid hemorrhage and white matter degeneration; cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed abnormal patchy hyperintensity on T2WI and FLAIR adjacent to the cortex, which was asymmetric and extended to subcortical white matter, with the enhancement of leptomeninges; susceptibility-weighted imaging (SWI) showed one or more cortical-subcortical microhemorrhage foci and iron deposition on the surface of the cortex. Genetic testing showed apolipoprotein E E2/E3. The patient was diagnosed most likely with CAA-I. The lesion was significantly improved after methylprednisolone shock therapy, and 1-month follow-up showed improvement in cognitive function without seizure. CAA-I is a rare subtype of cerebral amyloid angiopathy, and there is a lack of understanding of this disease among clinicians. Multi-sequence MRI examination, especially SWI, may help with the diagnosis of this disease, and corticosteroid therapy shows a marked clinical effect in treatment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 59-64]

Keywords: cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation; seizure; beta-amyloid; magnetic resonance imaging

基金项目: 湖南省自然科学基金(2020JJ4875); 湖南省重点研发(2020SK2069); 湖南省卫生健康委科研项目(B202203073354)。

收稿日期: 2022-09-22; 修回日期: 2022-11-22

作者简介: 刘丽媛(1996—), 女, 住院医师, 医学学士(在读研究生), 主要从事脑血管疾病及神经肌肉病。Email: 570697458@qq.com。

通信作者: 高菊华(1982—), 女, 副主任医师, 医学博士(硕士研究生导师), 主要从事脑血管疾病及神经肌肉病。Email: gaojh406@126.com。

脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)相关炎症(CAA-related inflammation, CAA-I)是脑淀粉样血管病的一种罕见亚型,根据病理亚型分类可以分为炎症性CAA(ICAA)以及A β 相关血管炎(amyloid- β -related angiitis, ABRA),前者为非破坏性血管周围炎症,后者为透壁性或血管壁内炎症。CAA-I通常急性或亚急性起病,主要临床表现为行为改变、认知衰退、局灶性神经功能缺损、癫痫发作等症状,该病诊断的金标准是尸检或脑活检,但临床上主要根据临床表现以及脑脊液、基因及影像学检查结果来进行诊断。目前治疗上主要以激素冲击疗法、免疫调节为主。现将我院收治的1例很可能CAA-I患者同时结合相关文献分析,来提升对CAA-I的认识,从而能够做到早期诊断并及时进行干预治疗。

1 病例资料

1.1 病史摘要

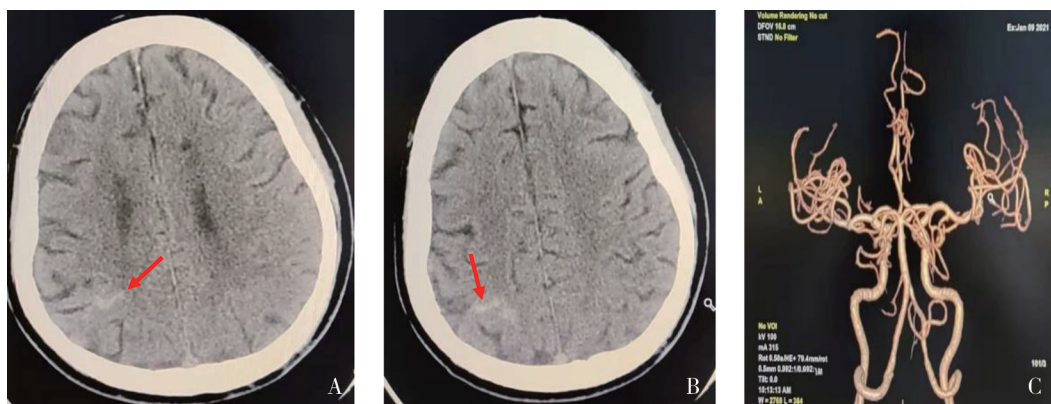
患者,男,70岁,主因“发作性意识障碍伴肢体抽搐11个月”于2021年12月21日入我院。

患者于2021年1月9日上午7点洗漱时突发意识障碍,跌倒在地、呼之不应、伴双眼上翻,无肢体抽搐、口吐

白沫及二便失禁,症状持续约4 min后自行苏醒。醒后无神志改变、认知改变、肢体乏力,无发热、头晕、头痛不适。外院进行了头部CT及头部CT血管成像(CT angiography, CTA)(图1)检查,诊断为“凸面型蛛网膜下腔出血、痫性发作”。治疗上予以尼莫地平、艾地苯醌、腺苷钴胺及对症支持治疗,病情稳定于2021年1月18日出院。

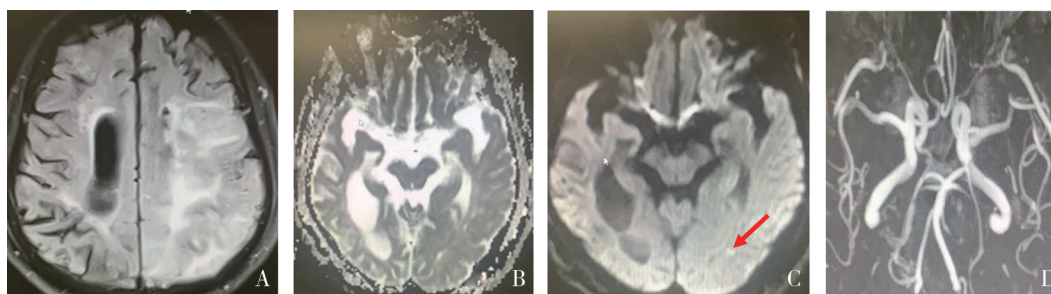
2021年12月20日16时30分左右看电视时再次突发呼之不应,伴四肢抽搐、肢体僵硬、双眼上翻、右侧肢体活动减少,无口吐白沫及二便失禁,立即由120急救于17点20分送至当地医院就诊,完善头胸部CT、头部磁共振平扫(MRI)+弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)+磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)(图2),诊断考虑为“急性脑梗死、症状性癫痫可能”。当即给予地西洋、苯巴比妥抗癫痫以及改善循环等对症支持处理后抽搐停止,为求进一步诊治遂转来我院。

既往否认“高血压病、糖尿病、冠心病”病史,否认“肝炎、肺结核”等传染病史,否认手术、输血史,否认冶游史,否认食物、药物过敏史,否认毒物接触史,否认相关性家族遗传病史。



A、B:CT提示少量蛛网膜下腔出血、脑白质变性、脑萎缩(红色箭头所示); C:CTA未见颅内动脉瘤

图1 2021年1月9日外院所进行的头部CT及CTA影像



A: MRI平扫影像提示左侧额顶颞叶改变; B:表观弥散系数(apparent dispersion coefficient, ADC)显示与图2C对应部位低信号; C:DWI提示左侧枕叶点状高信号影,考虑急性脑梗死可能; D:MRA提示脑动脉硬化

图2 2021年12月20日外院所进行的头部MRI平扫、DWI和MRA影像

1.2 体格检查

体温 36.2℃,脉搏 88 次/min,呼吸 18 次/min,血压 121/84 mmHg。心肺腹体征(-),神志清楚,反应迟钝,计算力、记忆力减退,定向力未见异常。双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,双眼球活动自如,未见眼震颤。双鼻唇沟对称,伸舌居中。

右侧肢体肌力 4 级,左侧肢体肌力 5 级,四肢肌张力增高。慌张步态,四肢腱反射正常存在,病理征(-)。脑膜刺激征(-),深浅感觉正常。量表评分:简易精神状态检查量表(Mini Mental State Examination Scale, MMSE)=7 分、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)=3 分。

1.3 辅助检查

入院心电图正常。3 大常规、血糖、血脂、电解质、肝肾功能、心肌酶、凝血功能、肿瘤标志物 12 项、甲状腺功能、糖化血红蛋白、叶酸、维生素 B₁₂、同型半胱氨酸、输血前 4 项、G/GM 试验、风湿、免疫、狼疮全套均正常。

2021 年 12 月 22 日完善腰椎穿刺,压力:140 mmH₂O;脑脊液常规:白细胞 16×10⁶/L;脑脊液生化:蛋白 0.56 g/L、

葡萄糖 3.69 mmol/L、氯化物 124.00 mmol/L(同期血糖 5.29 mmol/L、血氯 103.00 mmol/L);脑脊液免疫全套:IgA 0.011 g/L、IgG 0.149 g/L、IgM 0.006 g/L;脑脊液 3 大染色、病理细胞学、病原体宏基因组测序(NGS)DNA+RNA、自身免疫性脑炎相关抗体检测均正常。

血清 APOE 基因多态性检测:E2/E3 型。

2021 年 12 月 20 日头部 CT 平扫(图 3):①左侧额顶颞叶改变,性质待定:脑梗死?其他;②双侧基底节区、双侧脑室旁及半卵圆中心多发腔隙性脑梗死;③脑萎缩。

动态脑电图:背景 θ 慢波明显增多,背景 α 脑波明显减少,监测过程中未见尖、棘波等癫痫样放电。

2021 年 12 月 24 日头部 MRI 平扫+增强+磁敏感(sensitivity weighted imaging, SWI)+波谱分析结果(magnetic resonance spectrum, MRS)(图 4、图 5、图 6、图 7):双侧基底节区、双侧脑室旁及半卵圆中心脑白质高信号(部分腔隙性病灶)Fazekas 3 级,考虑脑血管淀粉样变性,建议进行脑脊液下一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)检测以排除合并感染性软脑膜炎。

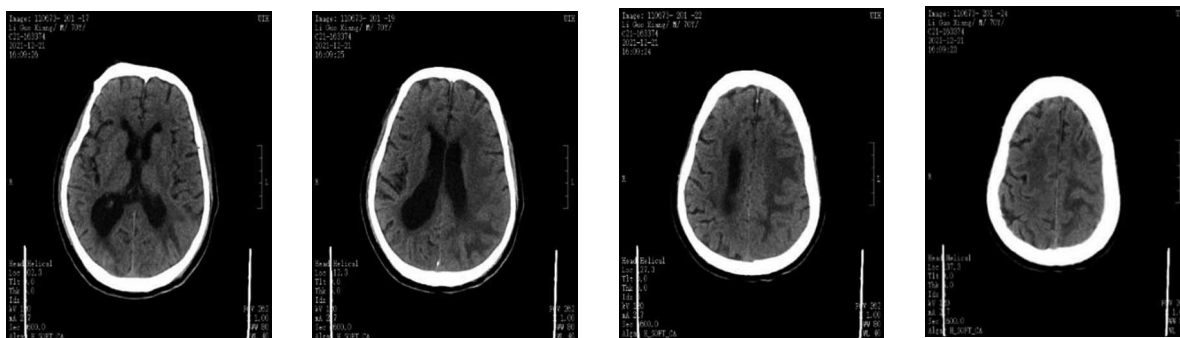
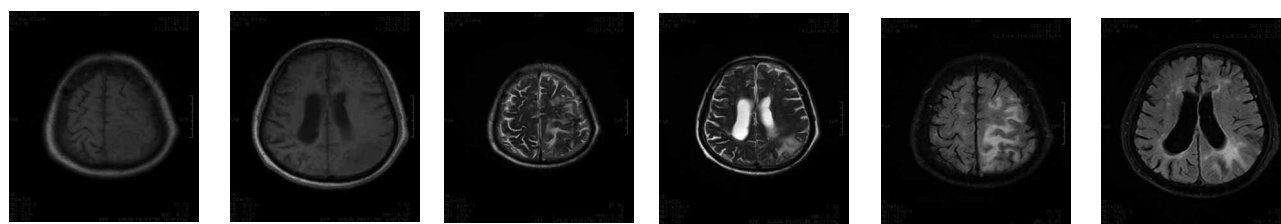


图3 2021年12月20日头部CT平扫所示



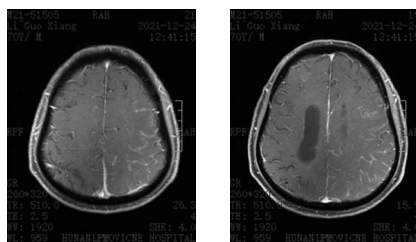
左侧额顶颞叶脑组织肿胀,并可见斑片状长T1长T2信号灶,T2-FLAIR序列呈高信号,边界模糊;双侧基底节区、双侧脑室旁及半卵圆中心见多发点片状长T1长T2信号灶,T2-FLAIR序列呈高信号,其边缘欠清晰

图4 MRI平扫所示

1.4 诊疗经过

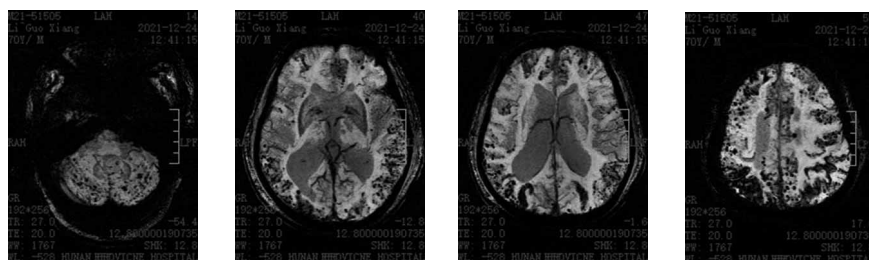
总结本例患者临床特点:①70岁老年男性,病程11月余,病情呈反复多次发作;②此次发病表现为癫痫发作、反应迟钝、言语不利及右侧肢体活动障碍等局灶性神经功能缺损症状;③辅助检查:CT提示凸面型蛛网膜下

腔出血;MRI提示紧邻皮质的斑片状T2WI及FLAIR异常高信号影,为非对称性,并延伸至皮质下白质,伴软脑膜强化;SWI可见小脑、大脑皮质多发铁质信号;④脑脊液NGS(-)、病理细胞学及MRS排除了中枢神经系统感染、肿瘤等病因;CTA/MRA及血清学检查不支持血管炎。



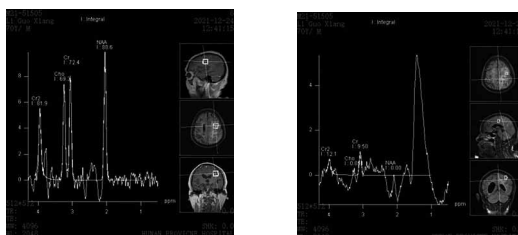
多发性软脑膜强化

图5 2021年12月24日在本院所进行的头部MRI增强所示



小脑、大脑皮质多发铁质信号

图6 2021年12月24日在本院所进行的头部SWI所示



左侧颞叶病灶内普线观察:3.24 ppm处可见高大CH0峰;2.05 ppm处NAA峰稍增高,明显高于CH0峰值;3.06 ppm处Cr峰可明显分辨

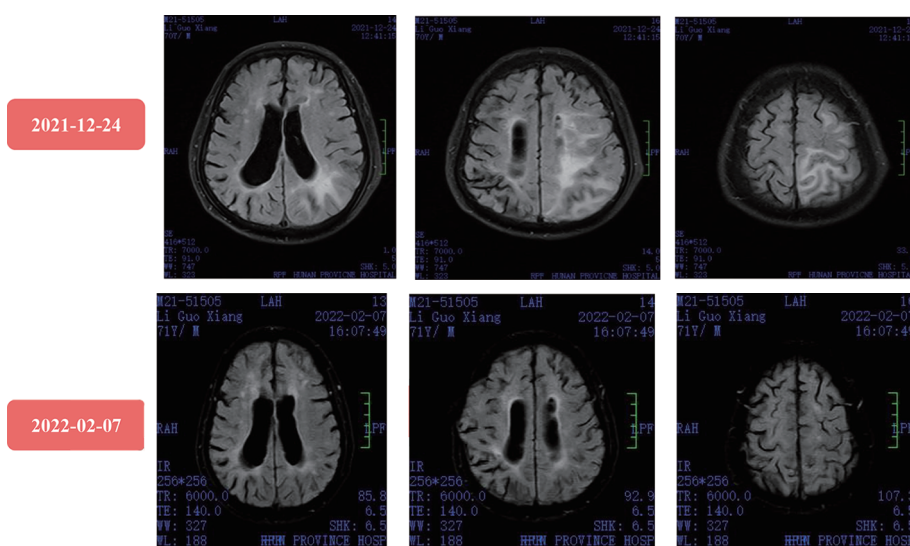
图7 2021年12月24日在本院所进行的头部波谱分析所示

根据2011年Chung等^[1]提出的CAA-I诊断标准以及2016年Auriel等^[2]提出的CAA-I诊断标准,符合以下标准则有很大可能诊断为CAA-I:①急性或亚急性起病;②年龄 ≥ 40 岁;③具有以下至少1个临床表现:头痛、精神状态或行为改变、局灶神经系统体征和痫性发作;④MRI上可见散在或融合的T2WI/FLAIR高信号灶,多为不对称性,可伴占位效应,可有软脑膜及脑实质强化;⑤SWI存在 ≥ 1 处皮质或皮质下出血性病灶,包括脑出血、脑微出血、皮质表面铁沉积;⑥排除肿瘤、感染及其他原因。确诊CAA-I则需要同时存在以下病理证据:①血管周围或血管壁内/透壁炎症;②皮质或软脑膜血管A β 沉积。因为本案例患者家属拒绝接受活检,故最终考虑诊断为很可能的CAA-I。

于2022年01月05日起给予“甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg/d”静脉冲击治疗5 d,后改醋酸泼尼松60 mg/d口服,每周减量5 mg,同时予以补钙、护胃、补钾等对症处理。2022年1月11日复查腰穿脑脊液细胞数、蛋白恢复正常,患者病情稳定,于2022年1月12日出院。

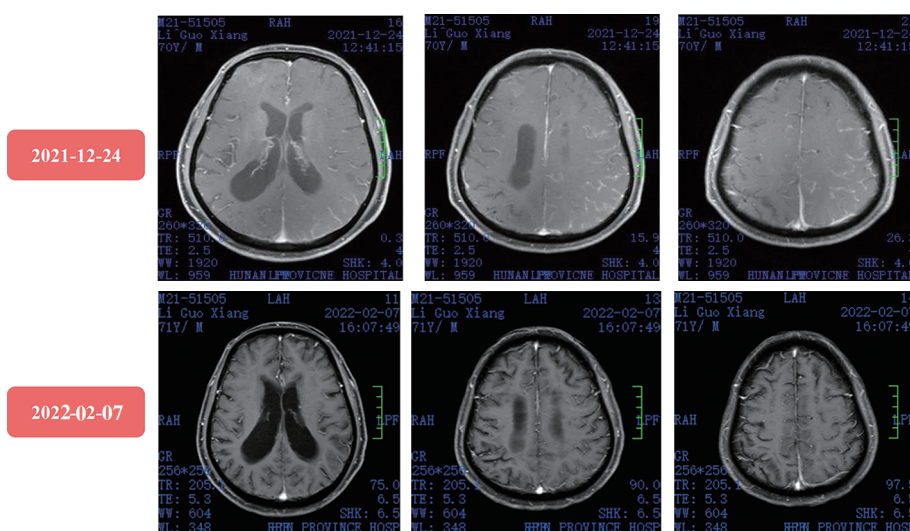
1.5 随访

患者出院1个月内在门诊进行复诊。出院后1月内未再出现癫痫发作,反应迟钝较前好转;查体提示肢体肌力较前好转,右侧肢体肌力5级,左侧肢体肌力5级;量表评分:MMSE=10分,MoCA=6分。2022年2月7日复查头部磁共振平扫+增强(图8、图9):左侧额顶颞叶炎性病灶较前明显减轻。



双侧基底节区、双侧脑室旁及半卵圆中心见多发点片状异常信号灶较前明显减少,左侧额顶颞叶脑组织T2-FLAIR序列高信号较前基本消失

图8 2次MRI对比



双侧基底节区、双侧脑室旁及半卵圆中心见多发点片状异常信号灶较前明显减少,左侧额顶颞叶脑组织T2-FLAIR序列高信号较前基本消失。两次增强对比:原脑沟内软脑膜强化较前消失

图9 2次MRI增强对比

2 讨论

CAA是一种常见的脑小血管病类型,主要病理特征是淀粉样蛋白 β ($\text{amyloid } \beta, \text{A}\beta$)在皮质和软脑膜血管的中膜和外膜中沉积,多见于小动脉和毛细血管,偶可发生于小静脉。主要表现为脑出血、脑微出血和脑缺血发作等,是引起老年人原发性脑叶出血和认知功能障碍的常见原因。CAA目前可分为家族遗传性、散发性和获得性3种,其中遗传性CAA较罕见,发病年龄小,且临床症状更

严重,而在老年人中,散发性CAA患病率较高。

CAA-I是CAA的罕见亚型,其病理分型分为2种亚型,一种为ICAA,是一种血管周围炎症,主要表现为血管周围巨噬细胞、淋巴细胞、多核巨细胞等炎症细胞浸润,而无明显血管破坏;另一种称为ABRA,是一种透壁性或血管内破坏^[3],常表现为肉芽肿性炎症。目前具体发病机制尚不明确,病理发现活化的CD4⁺T细胞及巨噬细胞等炎性细胞在A β 沉积处浸润,脑脊液抗A β 抗体增加,类固醇激素治疗敏感都提示自身免疫反应导致了CAA-I的

形成^[4]。其中A β 抗体数量的增高和CD4⁺T淋巴细胞浸润为CAA-I最可能的2种发病机制。一是血管壁A β 沉积诱发血管炎症,CAA-I急性期脑脊液A β 自身抗体水平明显升高,且随临床和影像学表现的好转而降低,A β 可诱发血管内皮细胞炎症级联反应,还可促使血管平滑肌细胞对炎症环境的易感性增强;二是血管炎症反应促进A β 沉积,近年来有研究提出,脑脊液中部分激活的CD4⁺T淋巴细胞可能会引起破坏性的自身免疫性血管炎,从而破坏血脑屏障,促进了A β 从血液循环向脑实质的排出,进一步加重血管炎症^[5]。

根据文献报道,CAA-I患者平均发病年龄为67岁^[6],男女发病率基本相同。一般在60岁以后起病,也有少数病例在40岁后起病^[5]。CAA-I通常急性或亚急性起病;主要临床表现为认知行为异常、头痛、癫痫发作、局灶神经功能缺损如肌力下降、失语、视觉障碍等;影像学上可表现为部分患者头部CT可见广泛皮质下低密度软化灶及局部高密度出血灶;MRI中T2及Flair常提示皮质下或深部脑组织单发或多发白质高信号病灶,呈非对称性分布,为血管源性脑水肿;SWI可见皮质及皮质下多发微出血灶;MRI增强有时可见软脑膜强化^[7]。Chu等^[8]对确诊CAA-I患者的脑脊液进行分析,提示75.6%患者出现蛋白增高,31.7%出现白细胞增高,17%出现淋巴细胞增高。本例患者入院时脑脊液蛋白、细胞数轻度升高,与文献报道一致。在基因学研究领域,目前认为ApoE是散发CAA的基因危险因素^[9],ApoE ϵ 4可促进AB淀粉样蛋白沉积,同时可能增强炎症反应,故ApoE ϵ 4基因携带者更易发展为CAA-I^[4]。有文献报道,40%的CAA-I患者ApoE ϵ 4等位基因阳性。

本例患者年龄70岁;慢性病程;有痫性发作表现,伴有认知功能下降,言语不利及右侧肢体活动障碍等局灶性神经功能缺损症状,但并非直接由急性颅内出血引起;MRI提示多发白质高信号病灶(皮质、皮质下),非对称性并延伸至皮质下白质,非对称病灶并非既往颅内出血所致;SWI可见小脑、大脑皮质多发铁质信号;Flair序列增强多发软脑膜强化;脑脊液检测蛋白及白细胞升高;已排除肿瘤、感染及其他病因。符合“很可能的CAA-I”诊断标准。

在CAA-I的诊断过程中,临床表现及影像学检查至关重要,但组织病理学检查仍为确诊的金标准,但因其是有创操作,病人及家属常难以接受,所以临床上主要根据临床表现以及脑脊液、基因及影像学等检查结果来进行综合判断,建议符合临床及影像特点的患者先进行3周的免疫调节治疗,如无改善再考虑活检^[2]。

目前CAA-I主要治疗药物为糖皮质激素,其次是环磷酰胺、麦考酚酯、利妥昔单抗、免疫球蛋白、硫唑嘌呤及

甲氨蝶呤。约80%的CAA-I患者经大剂量激素冲击疗法或其他免疫抑制疗法后症状缓解,影像学显示病灶得到改善^[10]。本例患者通过经验性激素冲击治疗后无痫性发作、反应迟钝较前好转,复查MRI颅内病灶明显改善。

CAA-I作为一种少见的可治性的CAA亚型,早期的鉴别诊断及及时治疗对本病的预后十分重要。临床中若发现呈亚急性起病的认知功能障碍、癫痫发作、头痛及神经功能缺损症状的中老年患者,并在影像学中发现不对称性白质病变,则应高度怀疑CAA-I可能,应尽可能进行多序列的MRI检查尤其是SWI,有条件者应开展ApoE基因测定和脑脊液A β 抗体水平检查。

目前本病发病机制尚不完全明确,且发病率较低,临床医师认识不足,易漏诊误诊,对此应该进一步加强对本病的发病机制及诊断治疗方面的探讨及研究。

参 考 文 献

- [1] CHUNG KK, ANDERSON NE, HUTCHINSON D, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(1): 20-26.
- [2] AURIEL E, CHARIDIMOU A, GUROL ME, et al. Validation of clinico-radiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(2): 197-202.
- [3] WU JJ, YAO M, NI J. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(6): 646-654.
- [4] 邹璇,赵文娟,孔孟丹,等. 脑淀粉样血管病相关炎症文献综述[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(7): 658-661.
- [5] 张满怡,田力,薛维爽,等. 脑淀粉样血管病相关炎症研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(11): 1230-1232.
- [6] WENGERT O, HARMS L, SIEBERT E. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a treatable cause of rapidly progressive dementia[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24(1): E1-E2.
- [7] 杨静,李小凤. 脑淀粉样血管病相关炎症的临床研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(11): 35-37, 41.
- [8] CHU SG, XU FJ, SU Y, et al. Cerebral amyloid angiopathy (CAA)-related inflammation: comparison of inflammatory CAA and amyloid- β -related angiitis[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 51(2): 525-532.
- [9] MONTAÑOLA A, DE RETANA SF, LÓPEZ-RUEDA A, et al. ApoA1, ApoJ and ApoE plasma levels and genotype frequencies in cerebral amyloid angiopathy[J]. Neuromolecular Med, 2016, 18(1): 99-108.
- [10] DANVE A, GRAFE M, DEODHAR A. Amyloid beta-related angiitis--a case report and comprehensive review of literature of 94 cases[J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44(1): 86-92.

责任编辑:龚学民