

脑淀粉样血管病相关炎症6例临床诊治的回顾性分析*

钟迪, 杨天华, 张勤, 吴波[△]

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

【摘要】 脑淀粉样血管病相关炎症(cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, CAA-ri)是 β 淀粉样蛋白(A β)沉积于脑血管壁引起的炎症反应,是CAA中较为罕见的临床亚型。以头痛、癫痫发作、认知和行为改变等为主要临床表现,但无特异性。头部磁共振(MRI)提示单发或多发白质高信号病灶,磁敏感加权序列(SWI)上存在超过1处皮质或皮质下出血性病灶,包括脑出血、脑微出血、皮质表面铁沉积等。本研究回顾性分析了2017年1月至2019年9月于我院按照2016年新修订的诊断标准诊治的6例很有可能的CAA-ri病例,发现5例患者在常规T2及FLAIR序列也能检测出微出血和皮质表面铁沉积病灶,提示如果患者病程较长、年龄较大、微出血负荷重者常规核磁检查即能发现病灶,这一特点是诊断CAA-ri的线索,临床医生遇到这一现象应该高度重视,可进一步行SWI检查验证。

【关键词】 脑淀粉样血管病相关炎症 β 淀粉样蛋白 脑微出血

Analysis of Diagnosis and Treatment of 6 Cases of Cerebral Amyloid Angiopathy-related Inflammation ZHONG Di, YANG Tian-hua, ZHANG Qin, WU Bo[△]. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: dragonwb@126.com

【Abstract】 Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation (CAA-ri) is characterized by an inflammatory response to the vascular deposits of β -amyloid within the brain that is a very rare subtype of cerebral amyloid angiopathy. The most common clinical manifestation of CAA-ri was headache, epilepsy, and cognitive dysfunction. Magnetic resonance imaging (MRI) showed focal or multiple white matter lesions, lobar intracerebral hemorrhage, extensive cortical or subcortical microbleeds. We reported 6 cases of probable CAA-ri diagnosed and treated in our hospital from January 2017 to September 2019 according to the revised diagnostic criteria in 2016. We found that 5 patients also had microbleeds and cortical superficial siderosis on T2 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), suggesting that if the patients had a long course of disease, older age and heavy microbleeds load, the lesions could be found in the routine MRI, which is a clue for the diagnosis of CAA-ri. Clinicians should attach great importance to this phenomenon, and can further verify by susceptibility weighted imaging (SWI).

【Key words】 Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation β -amyloid Cerebral microbleed

脑淀粉样血管病相关炎症(CAA-ri)是一组罕见的疾病,缺乏特异的影像学和临床表现,常常需要脑活检才可能确定诊断,但在临床实践中往往很难在患者初诊时获得病理活检标本用于早期诊断。2016年有学者^[1]对CAA-ri的诊断标准进行了修订,根据临床表现、影像学特点及生物标记物进行诊断,并将诊断分为很有可能的CAA-ri(probable CAA-ri)以及可能的CAA-ri(possible CAA-ri)。本课题组在该标准提出后,根据临床症状、影像学 and 生物标记物,对6例很有可能的CAA-ri患者进行诊断,并给予激素冲击治疗。为提高临床医生对该病的早期识别能力避免脑活检,尽早使用免疫抑制剂诊断性治疗,我们将此6例患者的诊疗过程进行回顾性分析。本回顾性

分析遵循知情同意原则。

1 临床资料

病例1:患者女性,70岁,无业居民。因“左上肢麻木僵硬1年,发作性左上肢抽搐20 d”入院。1年前,患者无明显诱因出现左上肢麻木、僵硬,扣纽扣等精细动作不能完成。6个月前患者记忆力、计算力明显下降。20 d前,患者出现左上肢强直抽搐、双眼向左凝视、口吐白沫、意识丧失、大小便失禁,持续2~3 min。当晚再次出现上述症状,发作形式同前,后左上肢不能活动。既往高血压病史40年,血压控制不佳。入院查体:血压150/86 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神经专科查体:神志清楚,对答切题,计算力、瞬时记忆力、概括力下降。四肢肌张力增高,双上肢呈齿轮样强直,左上肢肌力4级,右上肢及双下肢肌力5级,行走时步幅小,四肢腱反射对称活跃。Hoffman征及掌颏反射阳性,病理征阴

* 国家自然科学基金(No. 81671146, No. 81870937)资助

[△] 通信作者, E-mail: dragonwb@126.com

性。当地头颅磁共振(MRI)检查提示大脑广泛白质病变,在常规T2及fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)序列上可见颞、顶、枕叶脑沟多发点状含铁血黄素及脑膜强化。腰椎穿刺脑脊液检查显示常规、生化等正常,我院MRI检查磁敏感加权序列(SWI)证实多发脑叶皮质微出血

病灶,诊断考虑为很有可能的CAA-ri。经给予1 000 mg甲基强的松龙静滴持续5 d后改为醋酸泼尼松片60 mg/d,每周减量5 mg直至减完。患者未再发左上肢抽搐,但行动迟缓及步态未见明显好转。2个月后复查头颅MRI提示白质病变有明显改善,T2及FLAIR序列仍可见微出血。见图1。

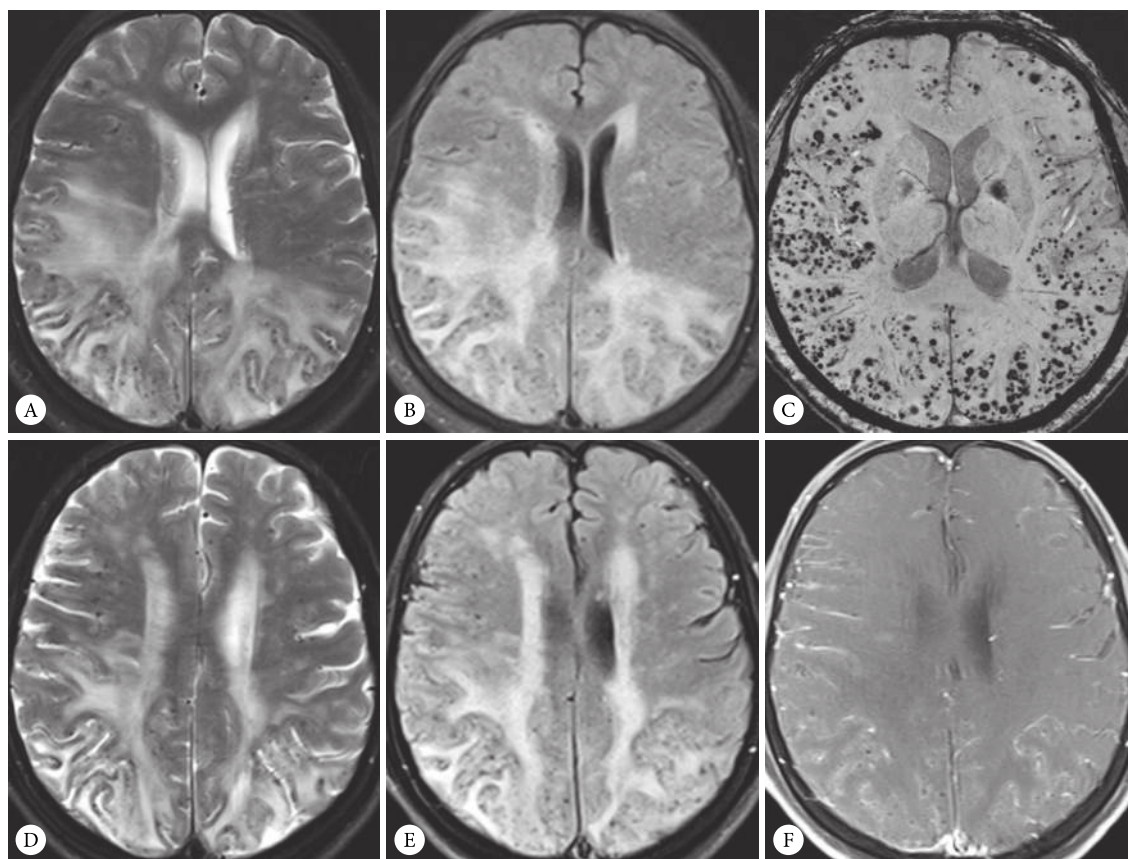


图1 患者1治疗前(A~C)和治疗后(D~F)的MRI

Fig 1 MRI before treatment (A-C) and after treatment (D-F) of patient 1

A, B: On T2 and FLAIR, extensive asymmetric white matter hyperintensities (WMH) and a lot of microbleeds were seen in the temporal, parietal and occipital lobes, respectively; C: SWI confirmed extensive cortical microbleeds; D, E: On T2 and FLAIR, WMH in temporal, parietal and occipital lobes disappeared obviously, but there was no change in microbleeds, respectively; F: The meninge was extensively enhanced

病例2: 患者男性,81岁,农民。因“突发呼之不应、四肢抽搐伴右侧肢体无力6 h”入院。6 h前患者洗脚过程中突发呼之不应,牙关紧闭、四肢抽搐、大小便失禁,过程持续2 min,醒后出现右侧肢体无力、言语不能、烦躁,急诊收入我科。患者既往有高血压病史4年,长期口服氨氯地平2.5 mg qd,收缩压控制在150~160 mmHg。既往有“癫痫”10年,服用丙戊酸钠0.5 g/d。入院查体:体温36.5℃,脉搏78 min⁻¹,呼吸20 min⁻¹,血压142/59 mmHg。内科查体无特殊。专科查体:谵妄,查体不能配合,双侧瞳孔等大等圆,直径约3 mm,直接及间接对光反射灵敏,余颅神经查体不合作,四肢可见自发活动,右侧较左侧稍差,四肢腱反射对称引出,病理征阴性,脑膜刺激征阴性。腰椎

穿刺脑脊液压力、常规及生化均正常。头颅MRI提示双侧颞叶软化灶及大片白质高信号,T2、FLAIR序列均可见到微出血,SWI证实双侧大脑半球皮质多发微出血病灶,脑膜无强化。临床考虑诊断为很有可能的CAA-ri。给予1 000 mg甲基强的松龙静滴持续5 d后改为醋酸泼尼松片60 mg/d逐渐减量至停药。患者意识逐渐清醒,高级神经活动正常,四肢肌力恢复正常,日常生活完全能自理。见图2。

病例3: 患者女性,78岁,因“反应迟钝2年,头痛3 d,意识障碍2 d”入院。2年前患者出现反应稍迟钝,日常生活可以自理,未予重视。3 d前无明显诱因于凌晨起床时出现头痛,6 h后患者出现行走不稳,说话声音

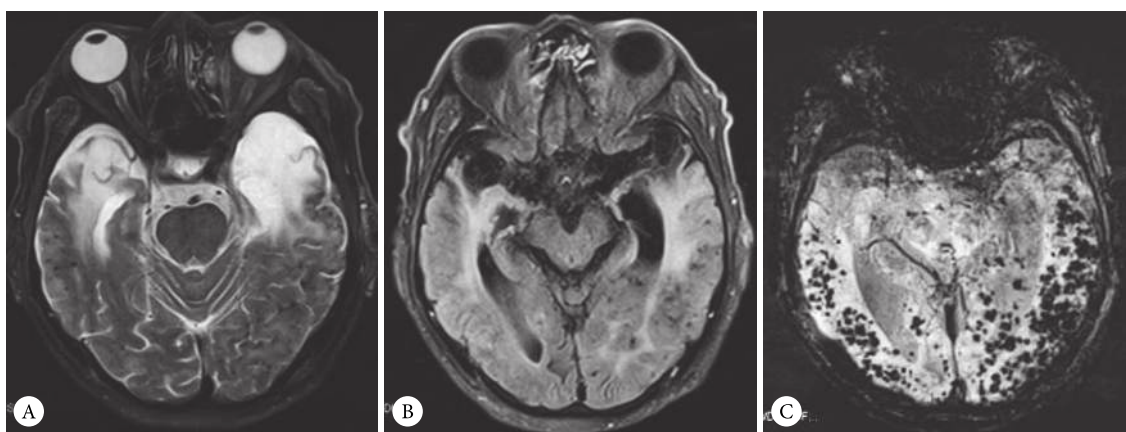


图2 患者2的MRI

Fig 2 MRI of patient 2

A, B: On T2 and FLAIR, extensive asymmetric WMH with cerebral softening focus and a lot of microbleeds were seen in bilateral temporal and occipital lobes, respectively; C: SWI confirmed extensive temporal and occipital cortical microbleeds

减小, 并出现嗜睡, 逐渐发展至不能言语, 有饮水呛咳、吞咽困难。2 d前, 患者出现全身抽搐1次, 持续2 min, 无大小便失禁。既往有“甲亢”病史10年, 长期服药, 具体药物不详。入院查体: 体温36.3 °C, 脉搏85 min⁻¹, 呼吸20 min⁻¹, 血压144/82 mmHg。内科查体无特殊。专科查体: 嗜睡, 高级神经功能检查不合作, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约3 mm, 直接及间接对光反射灵敏, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌不偏, 四肢肌张力正常, 肌力3级。四肢腱反

射对称减弱, 右侧病理征阳性。腰穿检查: 脑脊液压力正常, 常规正常, 微量蛋白1.24 g/L。头颅MRI提示颞、枕叶大片白质高信号, T2及FLAIR同样可见颞、枕叶微出血, SWI证实双侧大脑半球皮质弥漫微出血灶。载脂蛋白E基因分型ε3/ε4。临床考虑诊断为很有可能的CAA-ri。经给予1 000 mg甲基强的松龙静滴持续5 d后改为醋酸泼尼松片口服并逐渐减量。患者意识完全清醒, 日常生活完全自理。见图3。

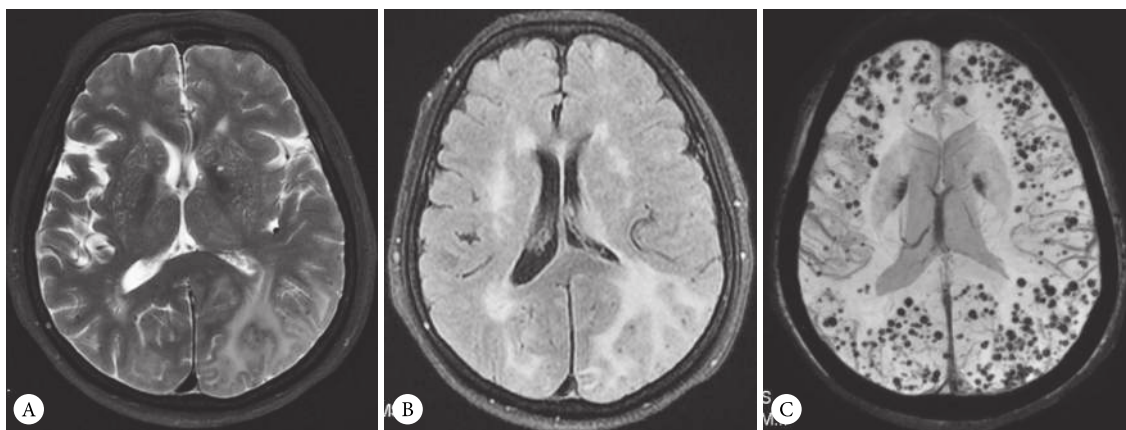


图3 患者3的MRI

Fig 3 MRI of patient 3

A, B: On T2 and FLAIR, extensive asymmetric WMH and microbleeds were seen in bilateral temporal and occipital lobes, respectively; C: SWI confirmed extensive microbleeds in cortex and subcortical of bilateral cerebral hemisphere

病例4: 患者女性, 48岁, 因“头部不适伴恶心、呕吐1 d”为入院。1 d前无明显诱因出现右侧颞部头沉, 伴恶心、呕吐, 当地MRI示右侧颞叶及双侧额顶枕叶弥漫性病变。既往有高血压病3年, 血压收缩压最高达170 mmHg, 现口服“硝苯地平缓释片1片qd”。入院后收缩压波动于120~140 mmHg, 舒张压波动于80~90 mmHg。专科查体无阳性体征。腰穿脑脊液压力、常规及生化正常。头

颅MRI提示双侧大脑半球额叶、颞叶及顶叶多发白质高信号, SWI提示双侧大脑半球皮质多发微出血病灶, 脑膜无强化。载脂蛋白E基因分型为ε4/ε4, 经给予甲基强的松龙1 000 mg静滴持续5 d后, 逐步减量至口服, 口服1月后停药。复查头颅MRI病灶明显好转。见图4。

病例5: 患者男性, 80岁, 以“记忆力下降1年余, 加重伴走路不稳2周”入院。患者于1年前逐渐出现记忆力下

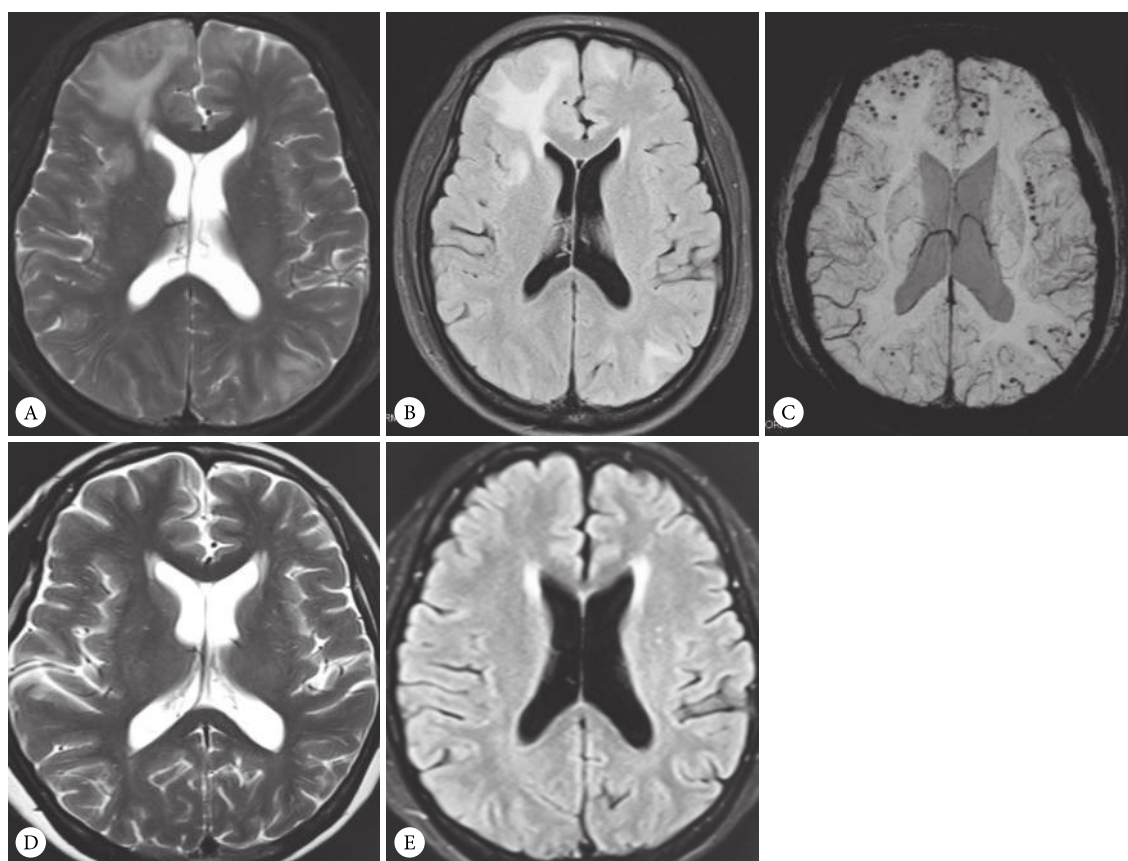


图 4 患者4治疗前 (A~C) 和治疗后(D、E)的MRI

Fig 4 MRI before treatment (A-C) and after treatment (D, E) of patient 4

A, B: On T2 and FLAIR, extensive asymmetric WMH was seen in frontal and parietal lobes, respectively; C: SWI confirmed multiple cortical microbleeds in frontal and parietal lobes; D, E: On T2 and FLAIR, WMH disappeared obviously, but there was no change in microbleeds, respectively

降,表现为记不住人名及所说的话,经常忘记自己所放的东西,逐渐发展为外出后记不住回家的路,性格由原来的善解人意变成脾气暴躁、古怪、多疑,生活逐渐不能自理。2周前家属发现患者走路不稳,遂就诊我院,门诊以“阿尔茨海默病”收入。既往有高血压病史7年,血压控制不理想,监测血压,收缩压波动于150~160 mmHg,舒张压波动于70~90 mmHg。糖尿病史5余年,血糖控制尚可。内科查体无特殊。专科查体:神志清楚,言语流利,近记忆力下降,计算力下降,定向力障碍。余无明显异常。头颅MRI提示双侧颞叶及枕叶大片非对称白质高信号,可见大量微出血病灶(未进一步行SWI检查),临床考虑诊断为很有可能的CAA-ri。给予甲基强的松龙1 000 mg静滴持续3 d后口服强的松并逐渐减量,1月后走路不稳改善,但记忆力无明显变化。见图5。

病例6:患者男性,55岁,因“记忆力减退1年,加重伴情绪改变5个月”入院。1年前,患者受女儿家暴离婚刺激,出现记忆力减退,表现为平时重复的工作不会做、被老板责骂后出现害怕、紧张等情绪,未重视。5个月前,患者记忆力进一步下降,表现为裤子穿反、扣子扣

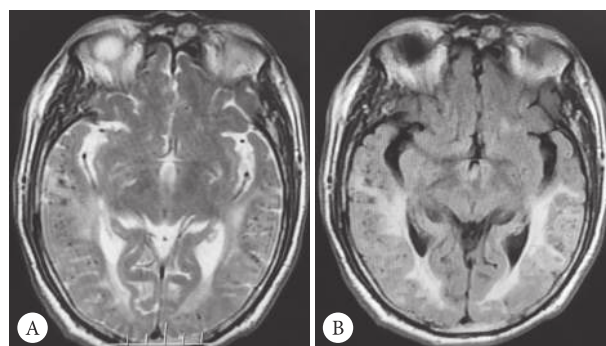


图 5 患者5的MRI

Fig 5 MRI of patient 5

On T2 (A) and FLAIR (B), extensive asymmetric WMH and microbleeds were seen in temporal and occipital lobes, respectively

错、不会算钱、颜色认错、打牌出错等,行动迟缓,吃饭需家人催促,夜间睡眠3 h后清醒,再次入睡困难,语言减少。大小便尚能自理,不伴抽搐及精神症状等。当地医院就诊疗效不佳,遂入我院。既往史无特殊。内科查体未见异常。专科查体:神志清楚,理解力下降,远、近记忆力下降,计算力明显下降(10以内加减不能

完成),定向力正常,不能列举10种水果的名字,归纳能力下降,学习和执行能力下降。四肢肌张力正常,肌力5级,双手轮替动作笨拙。双侧肢体及躯干痛觉对称正常。双上肢腱反射活跃,下肢腱反射正常。病理征及脑膜刺激征阴性。头颅MRI常规T2序列可见额叶皮质表面铁沉积伴脑萎缩,SWI证实广泛皮质多发微出血及

皮质表面铁沉积。予以甲强龙1 000 mg冲击治疗5 d,美金刚改善认知等治疗后患者症状较入院时明显好转,目前尚在随访中。见图6。

表1总结上述6例临床很有可能的CAA-ri患者的影像学特点,6例患者中有5例在常规T2序列和FLAIR序列上即可看到含铁血黄素或皮质表面铁沉积。

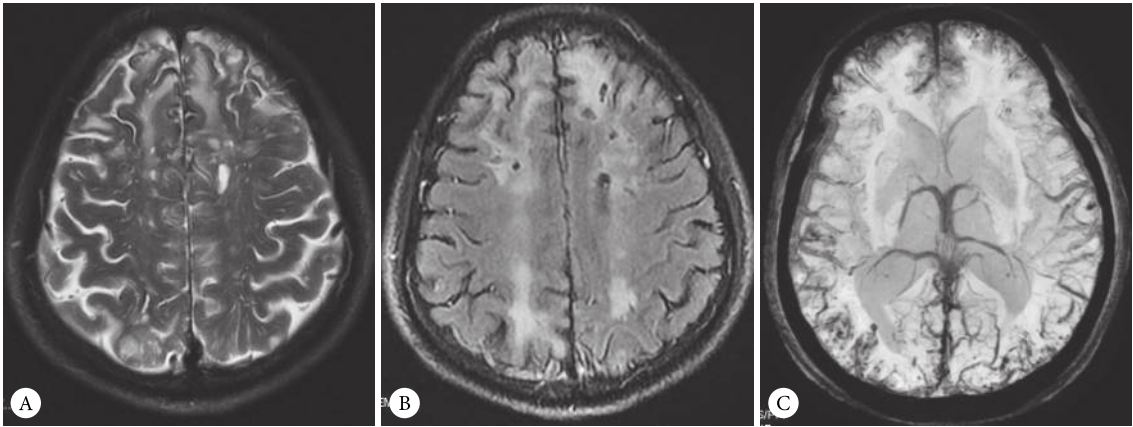


图 6 患者6的MRI
Fig 6 MRI of patient 6

A, B: On T2 and FLAIR,extensive asymmetric WMH and frontal cortical superficial siderosis were seen in frontal and parietal lobes, respectively; C: SWI confirmed extensive cortical superficial siderosis and microbleeds

表 1 6例CAA-ri患者影像学特点
Table 1 Radiological features of 6 CAA-ri patients

Number	CE-T1WI	T2WI	FLAIR	SWI
Case 1	Meningeal enhancement	Hemosiderosisin temporal, parietal and occipital lobes; asymmetric WMH	Same as T2WI	Extensivecortical microbleeds in bilateral cerebral hemisphere
Case 2	Not have	Hemosiderosisin temporaland occipital lobes; asymmetric WMH	Same as T2WI	Extensive cortical microbleeds in bilateral cerebral hemisphere
Case 3	Not have	Hemosiderosisin left occipital lobes; asymmetric WMH	Same as T2WI	Extensive cortical microbleeds in bilateral cerebral hemisphere
Case 4	Not have	AsymmetricWMH	Same as T2WI	Extensive cortical microbleeds in bilateral frontal and parietal lobes
Case 5	Not have	Hemosiderosisin temporaland occipital lobes; asymmetric WMH	Same as T2WI	Unavailable
Case 6	Not have	Corticalsuperficial siderosisin frontal and parietal lobes; asymmetric WMH	Same as T2WI	Extensive cortical superficial siderosis and microbleeds in bilateral cerebral hemisphere

CE-T1WI: Contrast enhancement T1 weighted imaging; T2WI: T2 weighted imaging; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery; SWI: Susceptibility weighted imaging

2 讨论

CAA-ri是一种罕见的侵袭性疾病,由β淀粉样蛋白(Aβ)沉积于血管壁引起的相关炎症反应,是CAA较为罕见的临床亚型。其临床表现无特异性,确诊需要依据病理活检结果^[1]。根据脑活检的病理结果,可将CAA-ri分为两种亚型^[2]:一种是血管周围炎症(I-CAA),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的浸润,而无明显血管破坏;另一种是血管内炎症,常表现为肉芽肿性炎症,也称之为Aβ相关血管炎(amyloid-β-

related angitis, AβRA)^[3]。尽管确诊需要病理证据,但在临床上进行脑活检仍然十分困难,能否仅依据患者的临床表现及影像学特征做出早期诊断一直是研究的热点和难点。目前的探索主要结合了临床表现、影像学特征及生物标记物等指标来提高早期诊断的敏感性和特异性。有学者^[4]分析了54例病理确诊患者的神经影像学及临床资料,发现AβRA患者在MRI上有更多脑膜炎性病变或浸润性白质病变,而脑叶出血在散发型CAA患者中更多;软脑膜强化鉴别CAA-ri患者的敏感性和特异性分别为70.4%和92.6%;脑出血鉴

别散发型CAA患者的敏感性和特异性分别为62.9%和92.6%, 70.4%CAA-ri患者出现微出血。老年患者MRI上弥漫性皮质及皮质下微出血伴有白质浸润或软脑膜强化则提示CAA-ri。本研究中病例1即存在有明显的软脑膜强化, 6例患者均有非对称性的白质病变及大量的微出血存在, 5例患者在MRI常规T2序列上即可见微出血及皮质表面铁沉积。这与既往国内外文献及诊断标准里提及的需经梯度回波序列或SWI序列诊断微出血有所不同^[4-7]。这一点提示本组患者的出血负荷较重, 在常规T2和FLAIR序列检查中即可发现病灶。分析本组在T2和FLAIR序列发现病灶原因可能为患者病程较长、年龄较大。有学者对14例病理诊断为CAA-ri的患者的MRI、载脂蛋白E ϵ 4/ ϵ 4基因型、临床表现进行了为期(46.8 $\pm$ 29.1)个月评估, 发现这些患者基线MRI扫描的T2不对称高信号病变延伸到皮质下白质, 均存在血管源性水肿。MRI高信号的体积与临床症状的严重程度相关。载脂蛋白E ϵ 4/ ϵ 4基因型与CAA-ri密切相关。作者认为在CAA-ri患者中APOE ϵ 4/ ϵ 4基因型居多, 可能与 ϵ 4增加血管的A β 沉积有关, 在可疑CAA-ri患者中开展载脂蛋白E基因型测定对支持CAA-ri诊断有重要意义^[8-9]。

在既往研究的基础上, AURIEL等^[1]提出了不依赖脑活检的临床很有可能的CAA-ri诊断标准, 旨在早期做出避免脑活检的临床诊断, 即: 年龄 $\geq$ 40岁; 有以下至少1个以上的症状, 临床常表现为头痛、意识水平下降、行为改变、局灶性神经体征、癫痫发作等, 这些症状并非直接由急性脑出血所致; MRI提示单发或多发白质高信号病灶(皮质或皮质下或深部白质), 非对称性并延伸至皮质下白质, 这些非对称病灶并非既往脑出血所致; 存在 $\geq$ 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; 排除肿瘤、感染及其他病因。这一诊断标准用病理确诊的CAA-ri进行了验证, 其敏感性和特异性分别为82%和97%。CAA-ri的最佳治疗方法仍有待确定, 对于很有可能的CAA-ri患者, 目前研究证据支持使用免疫抑制治疗, 多数患者接受皮质类固醇治疗, 少数接受甲氨蝶呤、霉酚酸酯、环磷酰胺等额外免疫抑制剂, 还有近年来的静脉注射免疫球蛋白, 如在3周内对皮质类固醇治疗无反应者再考虑活检。临床症状的改善可以早于影像学, 多数患者在几周内都有反应, 也有文献报道复发, 其预后及临床病程多变, 文献记录随访时间为3 d至13年不等, 33%患者死亡, 48%的幸存者无症状或仅轻度残疾^[2]。目前主要基于患者的临床状况来决定免疫抑制剂的撤药^[2, 10]。

总之, CAA-ri的临床表现无特异性, 中年以上的患者(40岁及以上), 急性、亚急性或慢性起病, 以局灶神经功

能缺损、癫痫、认知或行为改变为主要表现者应注意鉴别。MRI提示有单发或多发白质高信号病灶, 非对称性并延伸至皮质下白质, 多发脑叶出血或皮质微出血、皮质表面铁沉积, 软脑膜强化等。本研究发现5例患者在常规T2及FLAIR序列也能检测出微出血和皮质表面铁沉积病灶, 提示如果患者病程较长、年龄较大、微出血负荷重者常规核磁检查即能发现病灶, 这一特点是诊断CAA-ri的线索, 临床医生遇到这一现象应该高度重视, 可进一步行SWI检查验证。需要指出的是, 本组病例未行病理取材诊断, 因而无法获得敏感度、特异度等诊断价值参数。

参 考 文 献

- [1] AURIEL E, CHARIDIMOU A, GUROL M E, *et al.* Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol*, 2016, 73(2): 197–202.
- [2] CHUNG K K, ANDERSON N E, HUTCHINSON D, *et al.* Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(1): 20–26.
- [3] MOUSSADDY A, LEVY A, STRBIAN D, *et al.* Inflammatory cerebral amyloid angiopathy, amyloid- β -related angitis, and primary angitis of the central nervous system: similarities and differences. *Stroke*, 2015, 46(9): e210–e213[2019-09-01]. https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.115.010024?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010024.
- [4] SALVARANI C, MORRIS J M, GIANNINI C, *et al.* Imaging findings of cerebral amyloid angiopathy, $\alpha\beta$ -related angitis (ABRA), and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a single-institution 25-year experience. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20): e3613[2019-09-01]. <https://insights.ovid.com/article/00005792-201605170-00024>. doi: 10.1097/MD.00000000000003613.
- [5] 胡东洋, 钱海蓉, 戚晓昆, 等. 脑淀粉样血管病相关炎症两例分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(1): 47–53.
- [6] 张同霞, 赵玉英, 赵翠萍, 等. 脑淀粉样血管病相关炎症六例临床和神经影像特点. *中华医学杂志*, 2017, 97(3): 223–225.
- [7] 施扬, 苏娅, 岳东曰, 等. 脑淀粉样血管病相关炎症1例报道并文献复习. *中国临床神经科学*, 2016, 24(6): 621–626.
- [8] KINNECOM C, LEV M H, WENDELL L, *et al.* Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*, 2007, 68(17): 1411–1416.
- [9] PIAZZA F, GREENBERG S M, SAVOIRADO M, *et al.* Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol*, 2013, 73(4): 449–458.
- [10] GREENBERG S M, PARISI J E, KEEGAN B M. A 63-year-old man with headaches and behavioral deterioration. *Neurology*, 2007, 68(10): 782–787.

(2019-09-15收稿, 2019-11-22修回)

编辑 吕 熙