

假瘤样脑淀粉样血管病相关炎症 1 例临床分析及文献复习

王祉涵 王丽琴 丛琳 郑东明

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)04-0400-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.04.015

脑淀粉样血管病(Cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一种常见的脑小血管病,是造成老年人脑叶出血和认知功能下降的常见原因,其病理学特征是 β 淀粉样蛋白(Amyloid beta, A β)在大脑皮层和软脑膜的中小动脉壁、小动脉和毛细血管中进行性沉积。脑淀粉样血管病相关炎症(Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, CAA-ri)是 CAA 一种罕见的亚型,目前认为其机制是机体对脑血管 β 淀粉样沉积的自身免疫反应。CAA-ri 常见的临床表现为亚急性起病的认知功能障碍、头痛、癫痫发作、偏瘫、失语和视觉症状。CAA-ri 对免疫治疗反应良好,早期启动治疗可显著改善预后,并降低复发的可能性。由于发病率较低并且 CAA-ri 临床表现和常规影像学检查所见没有特异性,使得临床及时诊断较为困难。其中,部分 CAA-ri 患者在头部影像学上表现为大片的、可有占位效应的脑白质病变而容易误诊为脑瘤。在此,本研究报道 1 例假瘤样 CAA-ri 患者的诊疗过程,并对相关文献进行复习,旨在提高临床医生对本病的认识,避免误诊、误治。

1 临床资料

1.1 病史及查体

患者,女,67岁,亚急性起病,因“情绪低落伴右侧肢体无力 1 个月”于 2023 年 3 月 10 日收住中国医科大学附属盛京医院神经内科。患者 1 个月前无明显诱因出现情绪低落、右侧肢体无力,期间到当地医院就诊,予抗焦虑药物治疗后稍有缓解,后自觉症状再次出现并逐渐加重,出现右手持物不稳、言语不清以及反应迟钝再次到当地医院就诊,查头部核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)显示颅内多发白质异常信号,考虑颅内转移瘤可能性大,遂来本院就诊,门诊以“颅内病变,性质待定,转移瘤不排除”收入院。既往否认高血压病、糖尿病等基础疾病史;否认外伤史以及手术、输血史。家族中否认遗传病史。个人、婚姻、生育史均无特殊。无烟酒等不良嗜好。

入院查体:体温 36.5℃,脉搏 76 次/min,呼吸 18 次/min,血压 130/85 mmHg;经人搀扶步入病房,神志清楚,言语不清,查体合作;心、肺、腹部查体未见明显异常;粗测记忆力、计算力、定向力下降;手指失认,左右辨别不能;双瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,眼球活动充分,无眼震,双眼视野无

缺损,双侧鼻唇沟对称,示齿口角左偏,伸舌右偏;左侧肢体肌力 V 级,右侧肢体肌力 IV 级,四肢肌张力正常;双侧肱二、三头肌腱、双膝腱、双跟腱反射正常;双侧 Babinski 征阴性,脑膜刺激征阴性;双侧指鼻试验、跟膝胫试验检查正常。

1.2 实验室检查

血常规、生化指标、凝血五项、甲状腺功能三项、贫血三项、癌胚抗原测定、甲胎蛋白测定、神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段测定(Cytokeratin 19 fragment 21-1, CYFRA21-1)、糖类抗原测定-CA199, CA125, CA153, CA724、风湿三项、红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、免疫球蛋白定量测定、血清补体(C3/C4)测定、抗 a 袍袖蛋白抗体测定、自身免疫性小血管炎相关抗体(Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)、抗核抗体(免疫印迹法)、抗心磷脂抗体测定(IgA, IgM, IgG)均在正常范围,维生素 B12 水平下降(119 pg/mL)。脑脊液检查:脑脊液压力 180 mmH₂O,无色透明,蛋白定性(-),脑脊液葡萄糖水平轻度增高(4.91 mmol/L)、总蛋白水平正常(0.44 g/L)、氯化物水平正常(122 mmol/L),有核细胞数 2×10^6 /L,单核细胞百分比为 100%,多核细胞百分比为 0, β 淀粉样蛋白 1-42(Beta-amyloid 1-42, A β 1-42)549.32 pg/mL(562~1018 pg/mL),A β 1~4012098.41 pg/mL, A β 1-42 与 A β 1-40 比值为 0.05(正常比值>0.10)。人总 Tau 蛋白(t-Tau)109.50 pg/mL(116~370 pg/mL),人磷酸化 Tau 蛋白(p-Tau)29.6 pg/mL(35.84~66.26 pg/mL)。

1.3 影像学检查

①头部 MRI 平扫+增强(2023 年 3 月 16 日)显示双侧大脑半球多发斑片、团片状长 T₁ 长 T₂ 信号,以左侧顶叶为著,液体衰减反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)高信号,扩散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)稍高信号,表现观扩散系数序列(Apparent diffusion coefficient, ADC)高信号,左侧大脑半球肿胀,中线结构略右移,增强后未见明显强化(图 1);②头颅 MR 磁敏感加权成像(Susceptibility weighted imaging, SWI)(2023 年 3 月 18 日)显示双侧大脑半球可见广泛微出血灶(图 2)。

1.4 基因检测

载脂蛋白 E(ApoE)基因型为 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型。

1.5 治疗经过

结合患者病史、体征及辅助检查,拟诊断为 CAA-ri;治疗上予患者大剂量激素冲击治疗:甲泼尼龙 500 mg/d 静滴 5 d,此后每 3 d 剂量减半,减量至 60 mg 改为强的松序贯口

基金项目:辽宁省科学技术计划(2021JH2/10300103)

作者单位:110022 沈阳,中国医科大学附属盛京医院神经内科

[王祉涵 王丽琴 丛琳 郑东明(通信作者)]

服,并嘱患者出院后每周减量 5 mg/d 直至停药。复查头部 MR(2023 年 4 月 5 日)显示病灶(图 3)较前明显好转。

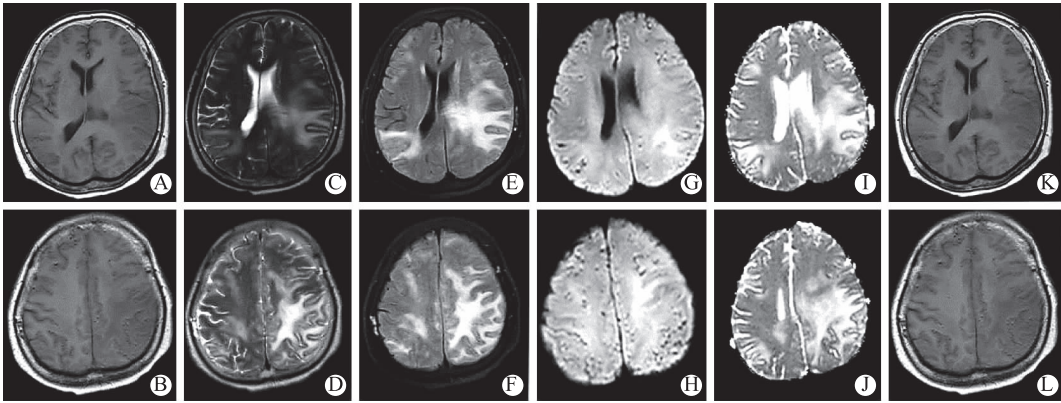


图 1 治疗前头部 MRI 平扫+增强扫描表现(2023 年 3 月 16 日) A,B 为头部轴位 T₁ WI;C,D 为头部轴位 T₂ WI;E,F 为头部轴位 FLAIR;G,H 为头部轴位 DWI;I,J 为头部轴位 ADC;K,L 为头部轴位增强检查显示双侧大脑半球多发斑片、团片状长 T₁长 T₂信号,以左侧顶叶为著,FLAIR 呈高信号,DWI 呈稍高信号,ADC 呈高信号,增强后未见明显强化;左侧大脑半球肿胀,左侧侧脑室后角受压,中线略右移

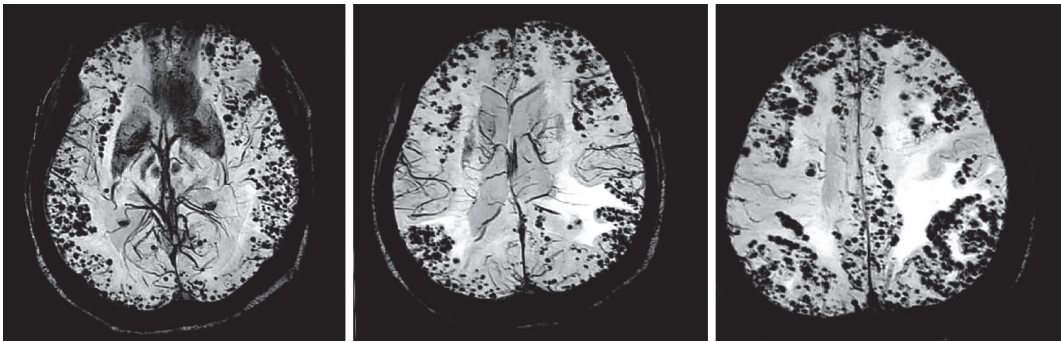


图 2 头颅 MR 磁敏感加权成像(SWI)(2023 年 3 月 18 日)显示双侧大脑半球可见广泛微出血灶

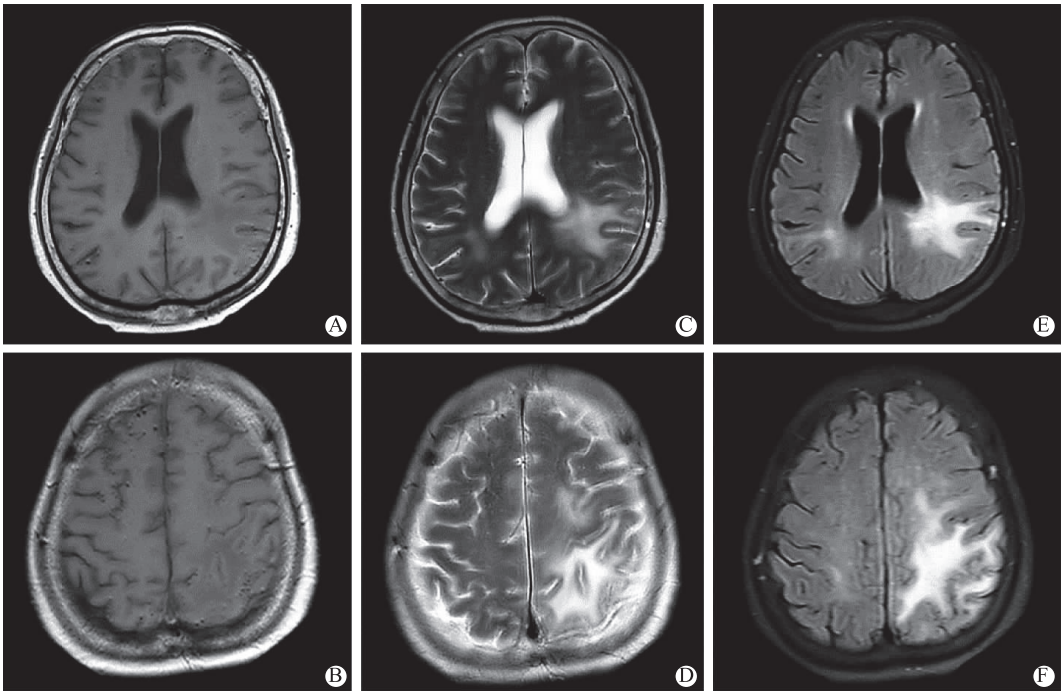


图 3 治疗后复查 MRI 表现(2023 年 4 月 5 日) A,B 为头部轴位 T₁ WI;C,D 为头部轴位 T₂ WI;E,F 为头部轴位 FLAIR 示大脑双侧长 T₁长 T₂信号影以及 FLAIR 高信号影较前显著缩小,但仍以左侧顶叶为著,左侧大脑半球肿胀较前缓解,左侧侧脑室后角受压较前减轻,中线结构居中

2 讨论

尽管缺乏国内的流行病学数据,从临床上看 CAA-ri 应属于罕见病范畴。日本的全国流行病学调查显示 CAA-ri 患病率约为每十万分之 0.13,大体可供参考。2023 年发表的一项纳入 21 个队列、378 例 CAA-ri 患者的 Meta 分析显示 CAA-ri 患者的平均年龄为 71.5 岁,男女受累无明显差异。LA 等人进行的迄今为止最大规模的 CAA-ri 前瞻性队列研究显示认知功能下降是其最常见的临床表现(71.7%),其次是局灶性神经功能缺损(57.5%)、癫痫发作(34.5%)和头痛(22.1%)。绝大部分患者的常规磁共振序列扫描可发现皮质下或者深部脑白质的散在的或者融合的 T_2 WI/FLAIR 高信号病灶(98%),分布多不对称,增强扫描半数病灶有强化(54%)。由于这些临床和影像学表现毫无特异性,使得 CAA-ri 的及时诊断有一定困难。除了容易被误诊为脑肿瘤外,CAA-ri 还需要与各种中枢神经系统感染(如病毒性脑炎、进行性多灶性脑白质病等)、免疫相关神经系统疾病(如自身免疫性脑炎、急性播散性脑脊髓炎、中枢神经系统血管炎等)、后部可逆性白质脑病、可逆性血管收缩综合征等进行鉴别。

既往 CAA-ri 的诊断高度依赖于病理结果。CAA-ri 除了具有 CAA 的病理特征如 $A\beta$ 沉积在大脑皮质或软脑膜血管之外,还表现出显著的血管周围单核细胞、多核巨细胞的炎性浸润。但是,由于活检的患者接受率很低,难以广泛开展。实际上,即便是进行脑组织活检,由于取材有限,也有部分患者(14%)未能明确诊断。近十几年来随着磁共振技术的进步,尤其是 T_2^* 加权梯度回波(T_2^* -weighted gradient-recalled echo, T_2^* -GRE)序列和磁敏感加权成像(SWI)序列的使用,使得 CAA 及 CAA-ri 的临床诊断难度大幅降低,影像学证据已经成为临床诊断的重要依据。CAA-ri 典型的影像学表现为一方面有炎症导致的多呈不对称性分布、可累及多个脑区的、散在或者大片融合的脑白质高信号病灶;另一方面同时存在 CAA 的特征性影像学改变如主要分布于皮层的微出血、脑表面铁沉积等。约 1/3 的 CAA-ri 患者在 T_2 /FLAIR 高信号白质病变区域的脑膜或脑实质在增强扫描中会出现强化,可能与其小血管壁的受损有关。2016 年 Auriel 等人提出了基于以上临床和神经影像学表现的 CAA-ri 诊断标准,符合该诊断标准的患者可启动免疫抑制治疗,从而避免脑活检。该诊断标准对很可能的 CAA-ri 的诊断敏感度和特异度可高达 82%和 97%,达到了比较理想的水平。本研究的病例中 MRI 显示以双侧额顶叶 T_2 高信号的皮质-皮质下和深部白质病变,并伴有左侧顶叶的大面积水肿,有一定的占位效应,一度被怀疑有脑肿瘤的可能。既往研究统计 15%的 CAA-ri 患者影像学表现为类似肿瘤的浸润性肿块样病变,称为假瘤样 CAA-ri。在近期 Danve 等人的研究中高达 26%的 CAA-ri 病例有肿块样病变,通常不对称分

布,伴或不伴有强化。少数 CAA-ri 病灶表现为孤立的胶质瘤样病灶,伴随的皮层微出血较少甚至不存在,使得诊断更为困难。有研究统计假瘤样 CAA-ri 容易被误诊为低级别胶质瘤、淋巴瘤、多灶性胶质瘤、少突胶质细胞瘤、小脑胶质瘤病和转移瘤。Ronsin 等回顾性分析了 28 例被误认为是脑肿瘤的 CAA-ri 患者,认为其易误诊为肿瘤的主要原因是没有进行 T_2^* -GRE 或 SWI 检查,说明这些序列在 CAA-ri 的诊断和鉴别诊断中发挥着重要的作用。本研究的病例也是在进行了 SWI 检查后才明确诊断的。此外,MR 波谱分析也有助于区分 CAA-ri 与脑部肿瘤。

绝大部分研究显示 CAA-ri 患者脑脊液中 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$ 水平下降,本研究的病例中 $A\beta_{42}$ 水平以及 $A\beta_{42}$ 与 $A\beta_{40}$ 的比值下降。这种变化对于疾病的定性有一定的帮助。Tau 和 P-tau 水平如何变化目前研究结论不一,部分病例水平轻度升高,也有的保持在正常水平,这个很可能与病程长短、神经变性严重程度相关。另 1 个值得进一步研究的是脑脊液的抗 $A\beta$ 抗体滴度,一些研究显示 CAA-ri 发作时该抗体滴度显著上升,病情好转时下降,可能是 CAA-ri 的潜在生物学标志物。

ApoE 的 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型是目前最为肯定的 CAA-ri 的危险因素。在 Kinnecom 等人的回顾性 CAA-ri 研究中 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型占比高达 76.9%。本研究的患者也是 ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型。此外,也有罕见的基因型为 ApoE $\epsilon 2/\epsilon 2$ 或 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 的 CAA-ri 病例报道。尽管 $\epsilon 2$ 等位基因被认为是阿尔茨海默病的保护因素,但该等位基因的存在却造成 CAA-ri 风险上升。

尽管目前仍然缺乏设计良好的针对 CAA-ri 治疗的临床研究,但从临床经验上看 CAA-ri 对糖皮质激素等免疫治疗反应良好,大部分患者病情和影像学表现都会在短期内得到改善,本例患者也是如此。目前,总体上推荐皮质类固醇激素为一线治疗药物,环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、免疫球蛋白或利妥昔单抗可以作为二线的选择。但是,CAA-ri 的长期预后仍不理想,36%的患者会有再发,25%的患者最终死于该病,23%的患者完全康复,其余的遗留有程度不等的神经功能障碍。早期诊断、尽早启动免疫治疗是影响预后的最主要因素。当然,何种免疫治疗方案效果最好、如何进行长期免疫维持治疗等诸多治疗相关的问题目前都是未知数,有待于临床试验的进一步论证。

本研究通过报道 1 例被怀疑为脑肿瘤的 CAA-ri 患者的临床诊疗经过及回顾该领域近期的研究进展,再次提醒临床医生对亚急性起病、以局灶性神经功能缺损和认知功能障碍为核心表现、影像学表现为不对称的白质病变的中老年患者要考虑到 CAA-ri 的可能,尽量不错过这种一定程度上可治疗的疾病,也避免盲目开刀造成不必要的伤害。

(2024-01-23 收稿)