

肺动静脉瘘引发隐源性反常脑栓塞 1 例报道并文献复习

潘燕 李玲玲

【中图分类号】 R743.33 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2022)04-0377-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.015

1 病 例

患者,女,27岁,汉族,已婚,以“反复头痛半月余”为主诉于2021年10月29日就诊本院神经内科门诊。患者半月前无明显诱因出现头痛,以头顶部为甚,呈闷胀痛,不向眼部及颈部等其它部位放射,每次持续数小时经休息后可略缓解,每天几乎均有发作,发作时不伴恶心、呕吐等症,未曾服用药物治疗;病程中无发热、鼻塞、流涕、打喷嚏、咽痛;无双眼胀痛、流泪、结膜充血;无耳部疼痛、牙痛及颜面部疼痛;无全身肌肉疼痛、肢体麻木、力弱等。发病以来,患者神志清楚,精神可,饮食正常,睡眠一般,体力及体重正常,大小便正常。既往史:体健,无特殊疾病史。个人史:无吸烟及饮酒史。婚育史:24岁结婚,育1女。家族史:无遗传性疾病史。

入院查体:T 36.5℃,P 80次/min,R 19次/min,BP 120/65 mmHg,心肺腹无异常。神志清楚,无失语,记忆力、定向力、计算力均正常;颅神经检查未见异常;四肢肌张力正常,肌力均5级,生理反射(++),病理反射(-),四肢痛温觉及深感觉无明显异常,双侧指鼻试验、跟膝胫试验稳准,闭目难立征(-),颈软,无抵抗,克氏征(-),布氏征(-)。

辅助检查:2021年10月31日本院头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)示双侧额叶散在缺血灶(图1~2)。

完善相关实验室检查:血、小便、大便常规正常,血糖、血脂、肝功能、肾功能、离子系列和同型半胱氨酸、维生素B12、叶酸、糖化血红蛋白、凝血四项、甲功八项、女性肿瘤全项均未见异常。免疫指标:抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞质抗体谱、抗心磷脂抗体、风湿组合均未见异常。进一步完善头部MR血管成像及脑多普勒超声未见异常。心脏多普勒超声、颈部血管彩超、24h动态血压监测、动态心电图均正常。右心声学造影检查示静息状态下见造影剂充填右房、右室,左心腔内可见>30个微泡/帧;Valsalva动作后左心腔内可见>30个微泡/帧,大量右向左分流(图3~4)。经食道超声检查示左房及左心耳内未见明显血栓,房间隔连续(图5~6)。经颅多普勒超声(Transcranial,doppler,TCD)发泡试验示静息状态下25s内于频谱内观测到>30个短时程、高强度、与血流方向一致的微栓子信号,第1个

栓子出现于2s,提示发泡试验阳性(固有型;大量)(图7~8)。肺CT血管造影(CT angiography,CTA)检查示右肺下叶肺动脉远端分支动静脉瘘(图9~10)。因患者无明显症状,瘘口小,建议进一步观察,择期行肺动静脉瘘封堵术治疗。

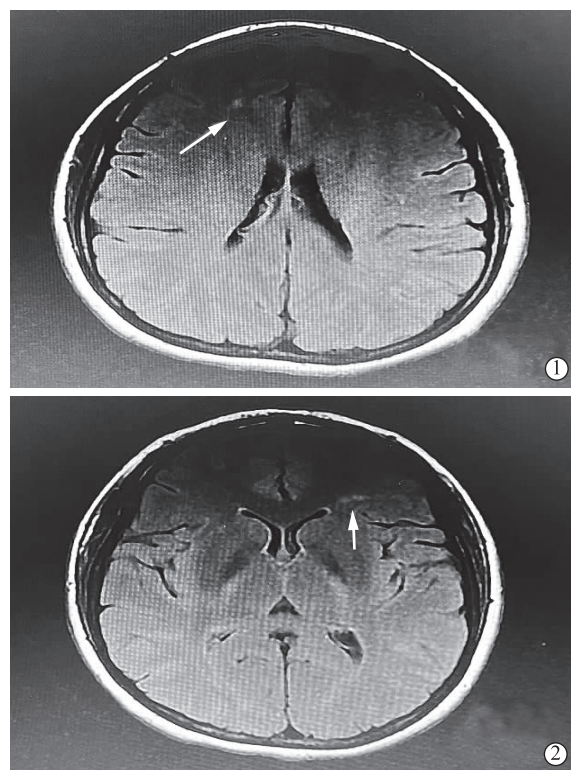


图1~2 头颅MRI示磁共振成像液体衰减反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)呈现双侧额叶高密度影

2 讨 论

肺动静脉瘘(Pulmonary arteriovenous fistula,PAVF)是急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke,AIS)的可治疗病因,目前在美国心脏/卒中协会指南中未提及。PAVF被认为是遗传性出血性毛细血管扩张症(Hereditary hemorrhagic telangiectasia,HHT)的重要并发症。本例患者以头痛首发起病,结合病史特点,影像学表现分析如下:该患者头颅MRI可见额叶散在缺血灶,可能是PAVF最常见的肺外影像学表现。有研究指出脑梗死占肺外表现的比例最高,可

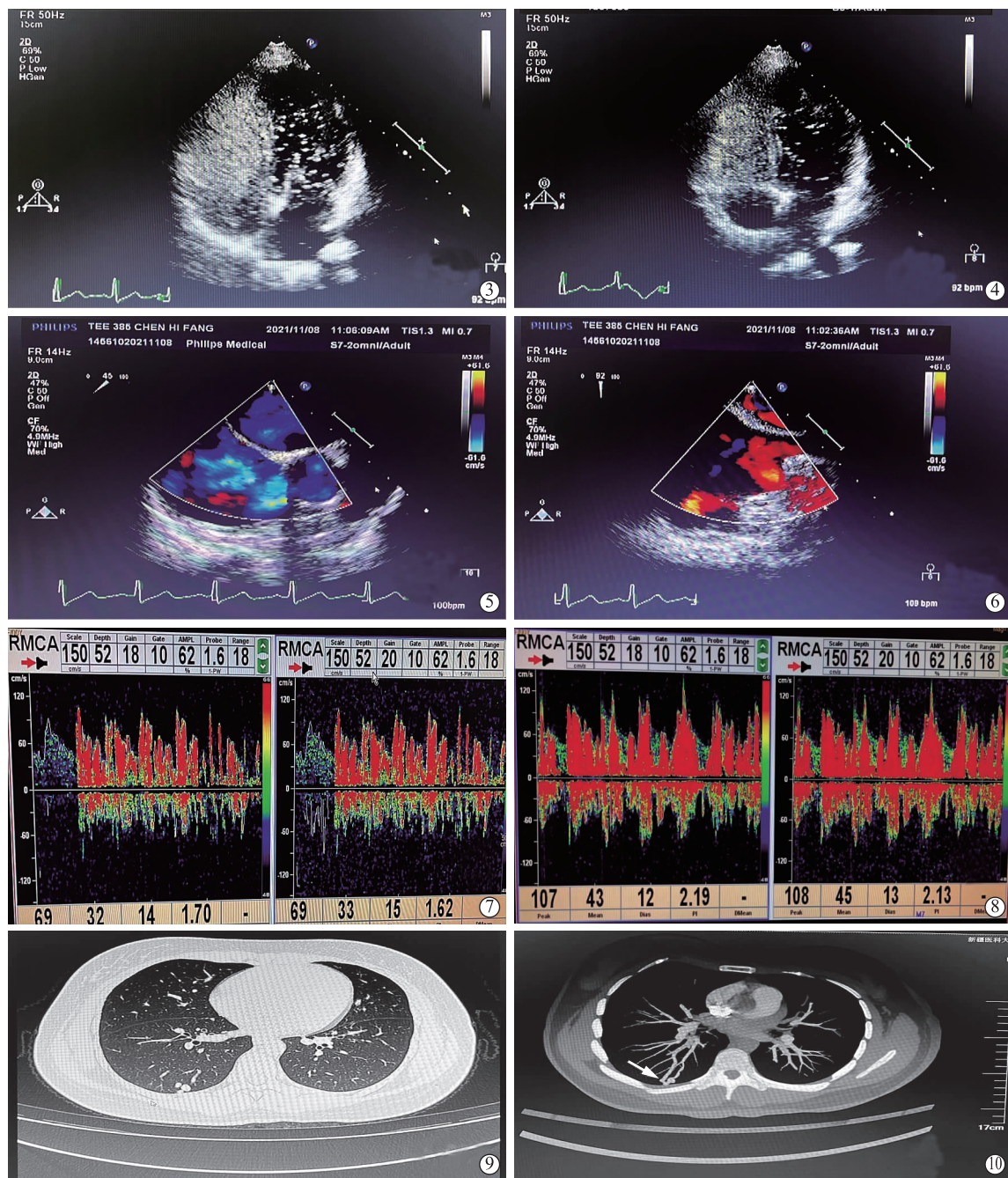


图3~4 右心声学造影显示静息状态下见造影剂充填右房、右室,左心腔内可见 >30 个微泡/帧;图5~6 经食道超声检查未见卵圆孔未闭;图7~8 TCD发泡试验显示静息状态下25 s内于频谱内观测到 >30 个短时程、高强度、与血流方向一致的微栓子信号,第1个栓子出现于2 s;图9~10 肺部CTA显示右肺下叶肺动脉远端分支动静脉瘘

达18%,肺动静脉瘘引发的缺血性脑卒中是年轻人群的重要病因,具有独特的脑卒中风险。

反常栓塞的栓子可能来源于静脉系统、低氧血症导致红细胞大量聚集、未经毛细血管过滤的气体、脂肪、癌栓以及原位血栓形成。结合患者病史,综合考虑静脉系统及原位血栓形成的可能性大。为进一步明确栓子来源,首选完善TCD发泡实验及右心声学造影检查,该例经TCD发泡实验发现静息状态下25 s内于频谱内观测到 >30 个短时程、高强度、与血流方向一致的微栓子信号,第1个栓子出现于2 s。提

示存在明确的右向左分流,继而行肺部CTA检查示右肺下叶肺动脉远端分支动静脉瘘,从而解释了头MRI额叶缺血灶的原因,明确了该例患者为PAVF引发隐源性反常脑栓塞。PAVF与缺铁性贫血独立相关,在缺血性脑卒中患者中更有助于识别HHT,与未患PAVF/HHT的患者比较,存在PAVF/HHT的缺血性脑卒中患者的低血清铁更为常见,原因可能与HHT导致血小板聚集增强、氧输送受损和高血液粘度有关。

(下转第381页)

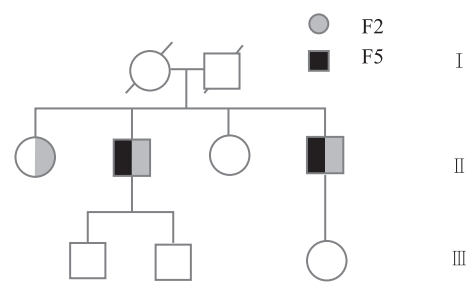


图 5 填充物体代表患有 CVT 且具有 F2、F5 基因同时突变的家庭成员;半填充物体代表只有 F2 基因突变且未患病家庭成员;空心物体代表未受影响家庭成员;正方体代表男性家庭成员;圆形代表女性家庭成员;被划叉的物体代表已故家庭成员

成和肺栓塞的风险增加有关。随后的研究共发现 6 个 F2 基因的 8 种不同突变。F2 基因 c. 1787G>A(编码区第 1787 号核苷酸由 G 变为 A)的杂合变异,导致 596 位精氨酸被谷氨酰胺取代(p. R596Q)。596 位的精氨酸是抗凝血酶结合位点之一,该突变可降低凝血酶与抗凝血酶(Antithrombin, AT)结合形成凝血酶-抗凝血酶复合物的能力,导致凝血酶灭活减慢,而使血液处于高凝状态。其存在于凝血酶的钠结合区,因此该位置的突变可能影响钠结合,从而影响蛋白酶活性和特异性;该点位的突变也可降低凝血酶与血栓调节蛋白的结合能力,影响蛋白 C 途径的抗凝作用,导致血栓形成倾向。2013 年 Djordjevic 报道了高加索人群中第 1 例 F2 c. 1787G>A;p. R596Q 抗凝血酶抵抗。到目前为止,塞尔维亚家系中有 2 例此位点致血栓形成报道,日本有 2 例报道,在国内未见此位点报道。

F5 基因位于第 1 条染色体(1q21-q25)上,主要编码凝血因子 V。凝血因子 V (Coagulation factor V, FV)是一种 330 kDa 的单链糖蛋白。在凝血级联反应过程中凝血因子 V 转换为活性形式因子 Va,在钙和磷脂膜存在的情况下活化的凝血因子 Va 激活因子 X (Coagulation factor X, FXa)催化

凝血酶原转化为凝血酶,从而促进凝血;并通过促进活化因子Ⅷ与活化蛋白 C(Activated protein C, APC)和蛋白 S 一起降解,在凝血级联反应中充当重要的辅助因子。F5 基因突变会降低因子 Va 的失活速率,从而导致凝血酶的产生增加;还会抵抗活化蛋白 C 的作用,导致凝血时间延长。目前报道最多的是 F5 Leiden 突变,即 FV Leiden (p. R506Q)突变,这种突变导致第 506 密码子的精氨酸被谷氨酰胺取代,导致 FVa 对活化蛋白 C 的抗性增加,使 FVa 在循环中持续存在;FVa 和 FVIII 的延迟中和导致血液高凝状态,促进静脉血栓形成。本病例中 F5 基因 c. 3865T>C(编码区第 3865 号核苷酸由 T 变为 C)的杂合变异导致第 1289 号氨基酸由苯丙氨酸变为亮氨酸(p. F1289L)。关于此位点的突变,目前临床意义未明,查阅大量文献未见相关报道。结合本研究 2 例患者,推测也可能与 CVT 的形成有关,结论尚需更加深入的研究来证实。

基因共突变所致血栓形成的报道以白种人居多,目前报道最多的主要是 F2G20210A 突变和 F5 Leiden 突变。1999 年 De Stefano 等人发现共 F2 G20210A 突变和 F5 Leiden 突变患者,复发性血栓的风险比仅 V 型莱顿的携带者高 2.6 倍。有研究发现,共突变患者首次无故血栓栓塞事件和复发血栓栓塞事件的发生率较高。

CVT 危险因素分为获得性因素和遗传性因素,前者包括手术、创伤、妊娠、产褥期、抗磷脂综合征、癌症、外源性激素;后者包括遗传性血栓形成倾向。本研究中 2 例患者均存在 F2、F5 基因同时突变,先后发病,但近亲属中有 1 例同胞姐姐存在 F2 基因同位点的杂合变异,无 F5 基因变异,截止目前未发病。因此,推测该 2 例 CVT 的致病因素为 F2、F5 基因同时突变,这在临床上极为少见。

总之,对于临床确诊但病因不明的 CVT,条件允许的情况下应行基因检测以明确病因,拟定合理的二级预防方案。

(2021-11-07 收稿)

(上接第 378 页)

青年隐性脑卒中患者反常栓塞比例较高。国外学者研究表明急性缺血性脑卒中人群中 PAVF 分布的模型差异最大,低氧血症、偏头痛、缺铁性贫血 (Iron deficiency anemia, IDA)、血栓形成、鼻衄、肺出血、卵圆孔未闭和肺动脉高压是独立的脑卒中风险标志。有和无 PAVF 的患者接受静脉溶栓治疗的比例相似,但有 PAVF 的患者很少接受机械血栓切除术。PAVF 患者接受长期抗凝治疗的可能性高 2.3 倍。

基于人群研究中的细微差别,可能低估了 PAVF 在急

性缺血性脑卒中的实际流行率,在超过 10 年的 400 万 AIS 患者住院治疗的研究发现 PAVF 占临床 AIS 的 0.02%,主要以年轻患者为主,因此对于青年脑卒中患者,需要更进一步检查明确是否有诊断 PAVF 的依据。北美研究发现,在住院的急性缺血性卒中患者中随着先进的影像学技术检查,PAVF 的诊断率在 2005 年 - 2014 年增加了近 2 倍。PAVF 是年轻人脑卒中的罕见且重要的原因,因此更加需要注意潜在的 PAVF,了解其因果关系,并最终转化为有意义的脑卒中二级预防措施。

(2022-01-27 收稿)