·病例报告·

遗传性脑海绵状血管瘤1例报道并文献复习

蒋云[1,2*]，任汝楠[3]，龚涛[1,2]，盛爱珍[1,2]
([1]北京医院神经内科，[2]国家老年医学中心，北京 100730；[3]聊城市人民医院神经内科，聊城 252000)

【关键词】 遗传性海绵状血管瘤；脑出血；脑核磁成像
【中图分类号】 R743.4 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.12.215

1 临床资料

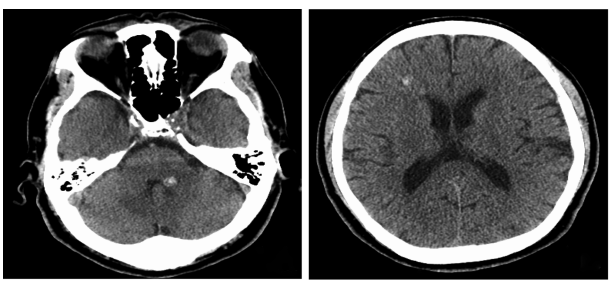
患者男性，60岁，主因“头晕20余天”收入北京医院神经内科。患者20余天前出现持续性头晕，左侧卧位时头晕加重，伴恶心、呕吐，胃纳差，近20 d体质量减轻6 kg。无耳鸣和听力改变，无视物旋转及视物成双，无肢体麻木、无力。既往病史：2年前诊断反流性食管炎，否认高血压、糖尿病和脑血管病病史。家族史：父母曾有脑血管病病史，已故；大哥已故，死因不详；二哥40多岁时曾患脑血管病(具体不详)。

入院查体 血压152/114 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清，精神差。强迫右侧卧位。言语流利，高级皮层功能检查正常。内科系统查体未见异常。颅神经检查未见异常，未见眼震和复视。四肢肌力、肌张力和腱反射正常。双手指鼻和双侧跟膝胫试验正常。痛觉、关节位置和运动觉正常。脑膜刺激征阴性。病理征：左侧可疑阳性，右侧阴性。

辅助检查 血生化：钾3.0 mmol/L，钠133.3 mmol/L，氯95.1 mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇3.13 mmol/L，肝功、肾功、血糖、肌酸激酶未见异常。血常规、凝血相正常。头颅CT：左侧桥臂及右侧额叶小圆形出血灶(图1)。头颅MRI：T_1加权像(T_1 weighted image，T_1WI)显示右侧额叶和左侧桥臂混杂信号影，左侧额叶和枕叶低信号影(图2A和B)；上述病灶T2WI均呈中心混杂信号，周围低信号环(图2C和D)；梯度回波(gradient echo，GRE)显示大量的微出血灶，广泛分布于双侧大脑半球、脑干和小脑，其中，位于右侧额叶、左侧枕叶和左侧桥臂的较大病灶中心呈混杂信号，桑葚样改变(图2E，F)。头磁共振血管成像(magnetic resonance angiography，MRA)：双侧颈内动脉虹吸段管壁毛糙，多发管腔局限性轻度狭窄；双侧大脑中动脉走行略僵直，管壁毛糙。前庭功能检查：视动中枢检查结果正常，双侧水平半规管功能正常。Dix-Hallpike试验可疑阳性。

入院初步诊断 (1)多发性脑出血(左侧桥臂，右侧额叶)；(2)海绵状血管瘤？

诊疗过程 入院后给予监测血压，口服甲磺酸倍他司汀6 mg，3次/d，改善头晕，静脉营养、补液等对症支持治疗。取患者外周血送基因学检查(北京精准基因科技有限责任公司)，基因诊断：患者位于7号染色体的*KRIT1*基因[遗传性海绵状血管瘤1(cerebral cavernous malformation 1，CCM1)的致病基因]外显子区域发现1处杂合突变点：c.1201_1204del(缺失突变)，导致氨基酸改变p.Q401fs(移码突变)。确诊：遗传性CCM1。患者拒绝亲属行基因学检查。治疗2周，患者头晕基本消失，可正常进食，血压恢复正常。



A B

图1 脑部CT检查

Figure 1 Computed tomography for brain

A: left pedunculus cerebellum medius; B: right frontal lobe

2 讨 论

CCM由菲薄内皮细胞形成的大小不等的血管窦组成，部分内皮细胞间紧密连接消失，血管壁缺乏肌层和弹性纤维层。病灶内可见玻璃样变、血栓、不同阶段的出血和钙化，病灶周围胶质增生，病灶内部或周围有含铁血黄素沉积[1]。普通人群CCM发生率约为0.2%~0.5%[2]。CCM临床主要表现为出血、癫痫发作、局灶神经系统损害和头痛。脑出血是CCM的首要并发症[2]。本例患者脑CT显示，左侧桥臂和右侧额叶的小灶性出血，脑MRI GRE显示大小不等的多发性CCM，患者严重的头晕很可能与左侧桥臂的CCM出血有关。临床常用Zabramski分型(依据MRI的成像特征和病理改变)将CCM分为4型[3]。Ⅰ型：T_1WI病灶中心高信号，T_2WI等或高信号，周围低信号环，病灶处于亚急性出血期，周围含铁血黄素沉积和胶质增生。Ⅱ型：T_1WI和T_2WI病灶中心呈混杂信号，周围有低信号环，呈爆米花样或桑葚样

收稿日期：2018-06-24；修回日期：2018-08-02
通信作者：蒋云，E-mail：jiangyun@bjhmoh.cn

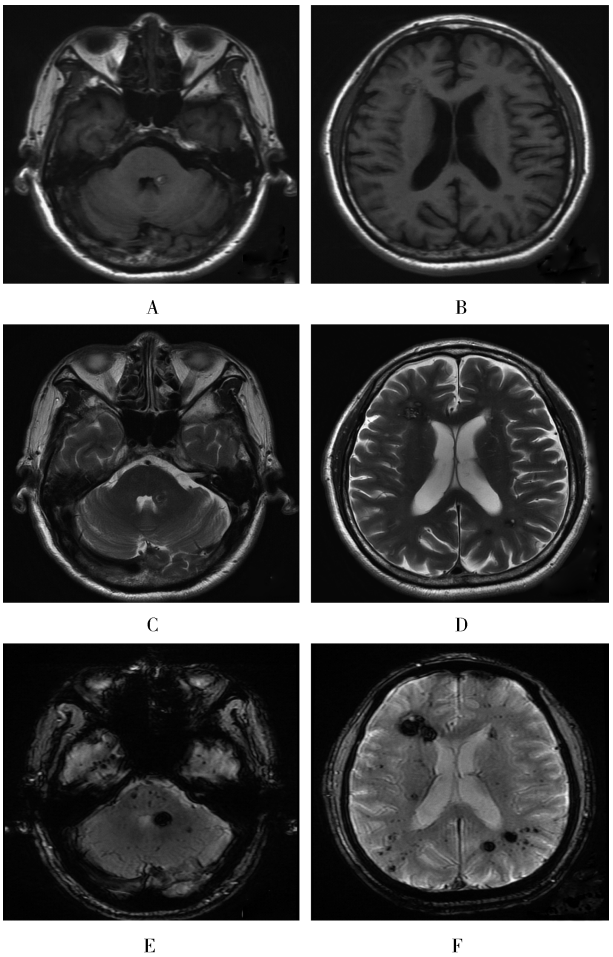


图 2 脑磁共振图像

Figure 2 Magnetic resonance image for brain

A: T_1WI shows lesions with mixed signals in left pendunculus cerebellum medius; B: mixed signals in right frontal lobe and lower density in left frontal and occipital lobes; C and D: center of all the lesions presents mix signals surrounded by lower signals on T_2WI; E: GRE reveals a large amount of abnormal signals widely spread in bilateral temporal lobes, brain stem and cerebellums; F: multiple lesions in bilateral hemispheres. WI: weighted image; GRE: gradient echo

外观,这是 CCM 最具特征性的改变,病灶反复出血和血栓形成。Ⅲ型:T_1WI 和 T_2WI 均呈等或低信号,T_2 周围低信号环,相当于慢性出血期。Ⅳ型:病变属于毛细血管扩张期,常规 T_1WI 和 T_2WI 序列难以显示,GRE 显示点状低信号。在显示 CCM 敏感性方面,磁敏感成像 GRE 和磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging,SWI)>T_2WI>T_1WI。与 T_2WI 相比,GRE 显示的病灶范围更大,数目更多。CCM 病灶出血的发生率与其病理和影像分型有关,Ⅰ和Ⅱ型 CCM 出血发生率明显高于Ⅲ和Ⅳ型。Nikoubashman 等[3]报道,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ型 CCM 病灶的出血比例分别为:29.8%,20.1%,3.4%和 1.3%。Jeon 等[4]报道,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型 CCM 病灶出血比例分别是 27.6%,15.4%和 5.4%。可见,CCM 病灶再出血的风险明显增加。

CCM 分为散发性和遗传性。一般而言,散发性 CCM 仅有 1 个 CCM 病灶,遗传性则呈多发病灶,且病灶随患者年龄增长而增多和增大,但也有遗传性 CCM 呈现单病灶的报道。遗传性 CCM 为常染色体不完全显性遗传病,部分突变基因携带者没有临床症状,甚至没有影像学改变。目前已经确定了 3 个 CCM 致病基因,分别位于 7q(*CCM1*)、7p(*CCM2*)和 3q(*CCM3*)。国外资料显示,*CCM1*、*CCM2* 和 *CCM3* 所占比例分别为 40%,20%和 40%[5]。迄今,我国仅有数例遗传性 CCM 的报道,尚缺乏统计学资料,报道的主要是 CCM1。致病基因 *CCM1* 位于染色体 7q11.2-q22,编码 KRIT1(KREV interaction trapped-1)蛋白,其在血管内皮细胞的生长发育过程中具有重要作用。*CCM1* 基因的点突变(单碱基取代、碱基缺失、碱基插入),导致错义及移码等形式的突变,形成不成熟的终止密码,导致 CCM1 蛋白编码基因提前终止,多肽链被截短,致使 KRIT-1 蛋白功能丧失[5]。本例患者存在 *CCM1* 基因杂合突变,c.1201_1204 缺失突变,导致氨基酸改变 p.Q401(移码突变)。

偶然发现的无症状的 CCM 应保守治疗,长期观察。CCM 的颅内出血多为反复少量出血,功能恢复好,可以保守治疗。对于药物控制不佳的 CCM 癫痫患者,考虑显微外科手术或立体定向放射治疗[6]。对于引起神经功能障碍的出血病灶,是否需要手术治疗,目前仍有争议[7]。

总之,遗传性 CCM 为不完全外显的常染色体显性遗传病,脑 MRI GRE 和 SWI 可以敏感地显示多发的 CCM 病灶;遗传性 CCM 可能不出现临床和影像学的异常表现,只有通过基因检查才能除外。

【参考文献】

[1] Wang X, Liu XW, Lee N, *et al*. Features of a Chinese family with cerebral cavernous malformation induced by a novel CCM1 gene mutation [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(18): 3427-3432.

[2] Labauge P, Laberge S, Brunereau L, *et al*. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families[J]. Lancet, 1998, 352(9144): 1892-1897.

[3] Nikoubashman O, Di RF, Davagnanam I, Mankad K, *et al*. Prospective hemorrhage rates of cerebral cavernous malformations in children and adolescents based on MRI appearance[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36(11): 2177-2183. DOI: 10.3174/ajnr.A4427.

[4] Jeon JS, Kim JE, Chung YS, *et al*. A risk factor analysis of prospective symptomatic haemorrhage in adult patients with cerebral cavernous malformation [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(12): 1366-1370. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306844.

[5] Denier C, Labauge P, Brunereau L, *et al*. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations[J]. Ann Neurol, 2004, 55(2): 213-220. DOI: 10.1002/ana.10804.

[6] von der BC, Malter MP, Niehusmann P, *et al*. Surgical management and long-term seizure outcome after epilepsy surgery for different types of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations[J]. Epilepsia, 2013, 54(9): 1699-1706. DOI: 10.1111/epi.12327.

[7] Moultrie F, Horne MA, Josephson CB, *et al*. Outcome after surgical or conservative management of cerebral cavernous malformations[J]. Neurology, 2014, 83(7): 582-589. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000684.

(编辑:吕青远)