

以体位性眩晕为首发症状的 *GP1BA* 基因突变相关椎动脉夹层动脉瘤一例

褚鹤龄

【关键词】 眩晕； 动脉瘤，夹层； 椎动脉； 基因； 突变； 病例报告

【Key words】 Vertigo; Aneurysm, dissecting; Vertebral artery; Genes; Mutation; Case reports

Vertebral artery dissecting aneurysm associated with *GP1BA* gene mutation with the first symptom of positional vertigo: one case report

CHU He-ling

Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China (Email: chuheling85@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 35 岁。因反复眩晕 2 天于 2018 年 5 月 15 日入院。患者 2 天前起床时突发眩晕, 视物旋转, 与体位相关, 左侧卧位加重、右侧卧位和仰卧位减轻, 发作时伴恶心、呕吐、右侧间断性耳鸣(余听力正常)、畏光等症状, 以及后枕部和颈部阵发性刺痛, 卧床休息 1 天症状无明显缓解, 遂于外院就医。体格检查可见左侧 Dix-Hallpike 试验阳性, 但未记录眼震方向和持续时间, 经多次复位治疗均未获成功。头部 CT 显示桥前池内类圆形高密度结节, 临床诊断为眩晕综合征, 予活血化瘀、改善循环等治疗(具体方案不详), 症状仍无明显改善, 为求进一步明确诊断与治疗, 至我院就诊。近 3 个月内阵发性出现颈部和后枕部疼痛, 呈搏动性或刺痛, 休息后症状好转。个人史及家族史无特殊。

诊断与治疗过程 入院后体格检查: 右侧凝视可见向右细小水平眼震, Dix-Hallpike 试验双侧向下眼震, 无潜伏期, 持续时间 > 1 分钟; 右侧跟-膝-胫试验欠稳准, Romberg 试验不能完成。临床拟诊首次发作的前庭性偏头痛。头部 MRI 显示右侧小脑半球梗死灶, 右椎动脉旁混杂信号影(图 1); 颈部 CTA 显示右椎动脉异常纤细, 部分可疑闭塞, 远端呈“串

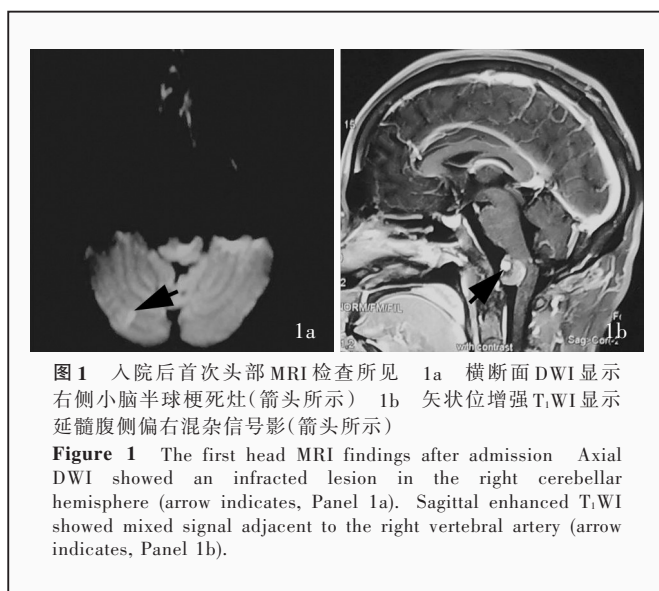


图 1 入院后首次头部 MRI 检查所见 1a 横断面 DWI 显示右侧小脑半球梗死灶(箭头所示) 1b 矢状位增强 T₁WI 显示延髓腹侧偏右混杂信号影(箭头所示)

Figure 1 The first head MRI findings after admission Axial DWI showed an infarcted lesion in the right cerebellar hemisphere (arrow indicates, Panel 1a). Sagittal enhanced T₁WI showed mixed signal adjacent to the right vertebral artery (arrow indicates, Panel 1b).

珠”样改变(图 2); 高分辨力 MRI 显示右椎动脉夹层, 夹层动脉瘤形成(图 3)。临床诊断为右侧小脑缺血性卒中, 右椎动脉夹层, 夹层动脉瘤形成。采取阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 口服双联抗血小板治疗, 夹层动脉瘤观察随访。入院后 5 天出现左侧肢体无力、肌力 4 级, 复查 MRI 可见右侧小脑梗死灶体积较前扩大, 新发左侧胼胝体压部和右侧延髓梗死灶(图 4), 停用双联抗血小板药物, 改为低分子量肝素 5000 IU/次(2 次/d)皮下注射, 连续治疗 15 天, 眩晕症状明显好转, 左侧肢体肌力恢复, 无新发症状, 改为利伐沙班 15 mg/d 口服。由于患者无

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.09.015

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院神经内科, Email: chuheling85@163.com

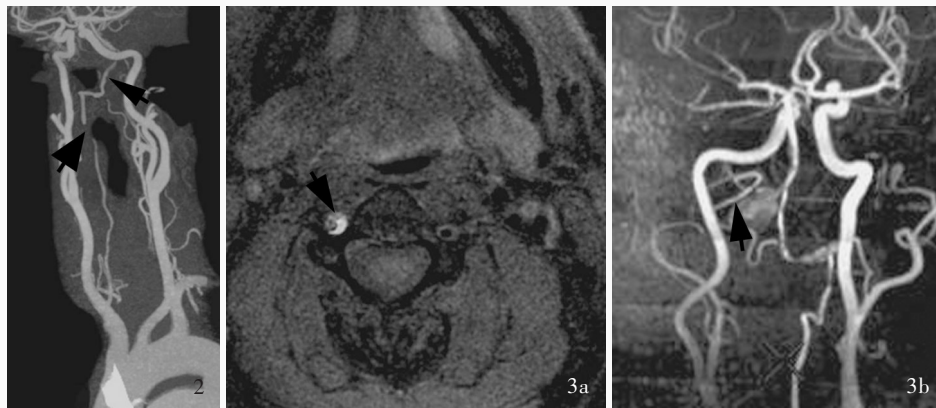


图2 入院后首次颈部CTA显示右椎动脉异常纤细,部分可疑闭塞(粗箭头所示),远端呈“串珠”样改变(细箭头所示) 图3 高分辨率MRI检查所见 3a 通过椎动脉横突孔的横断面重建图显示右椎动脉夹层形成(箭头所示) 3b MRA显示右椎动脉颅内段夹层动脉瘤(箭头所示)

Figure 2 The first CTA after admission showed the right vertebral artery is abnormally slim with suspicious occlusion (thick arrow indicates) and the distal part was "beaded" (thin arrow indicates). **Figure 3** High resolution MRI findings Axial reconstruction of the foramen transversal of vertebral artery showed the right vertebral artery dissection (arrow indicates, Panel 3a). MRA showed the intracranial segment of right vertebral artery dissecting aneurysm (arrow indicates, Panel 3b).

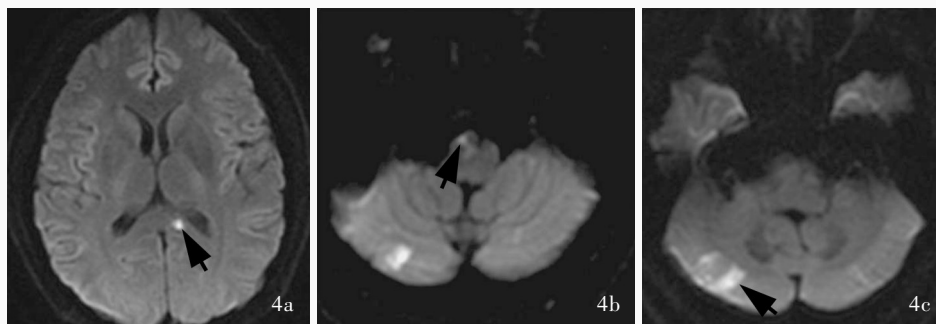


图4 入院后第5天MRI所见 4a 横断面DWI显示,新发左侧胼胝体压部梗死(箭头所示) 4b 横断面DWI显示,右侧小脑梗死灶较前扩大,新发右侧延髓梗死(箭头所示) 4c 横断面DWI显示,右侧小脑梗死灶较前扩大(箭头所示)

Figure 4 Head MRI findings 5 d after admission Axial DWI showed a new infarcted lesion in the splenium of corpus callosum (arrows indicate; Panel 4a, 4b), and an expansion of the infarcted lesion in the right cerebellar hemisphere (arrow indicates, Panel 4c).

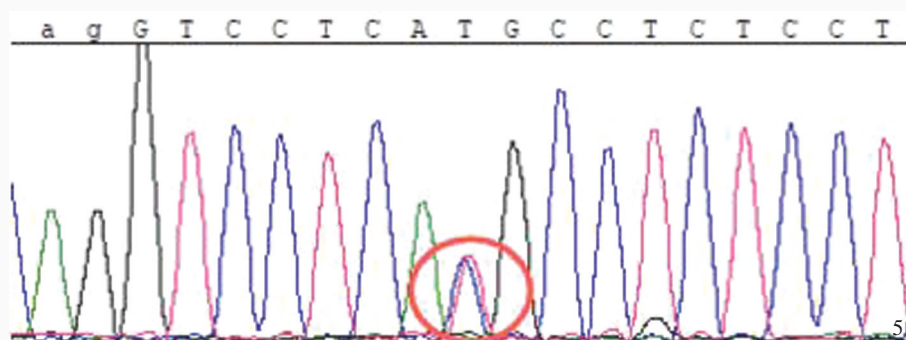


图5 Sanger测序显示,GPIBA基因外显子2 c.220C杂合突变(红色圆圈所示)

Figure 5 Sanger sequencing showed heterozygous mutation of *GPIBA* gene exon2 c.220C (red circle indicates).

夹层动脉瘤常见病因,遂行基因检测。抽取患者外周静脉血 2 ml,以第二代测序技术(NGS)行脑血管

病全基因组测序,结果显示,GPIBA基因外显子2 c.220C杂合突变(图5),参照美国医学遗传学和基因组

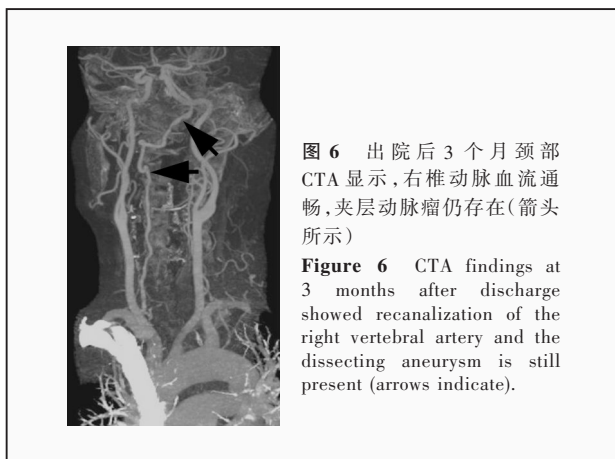


图 6 出院后 3 个月颈部 CTA 显示,右椎动脉血流通畅,夹层动脉瘤仍存在(箭头所示)

Figure 6 CTA findings at 3 months after discharge showed recanalization of the right vertebral artery and the dissecting aneurysm is still present (arrows indicate).

学会(ACMG)指南标准,证实 *GP1BA* 基因突变为致病性突变,遗传方式为常染色体显性或隐性遗传。由于患者父母在外地,未行基因检测。患者共住院 25 天,出院后遵医嘱继续服用利伐沙班 15 mg/d 抗凝治疗;3 个月后随访时颈部 CTA 显示右椎动脉血流通畅,夹层动脉瘤仍存在(图 6),继续维持治疗,目前仍在随访中。

讨 论

青年位置性眩晕的常见病因有良性阵发性位置性眩晕(BPPV)、前庭性偏头痛等,但仍需排除其他罕见病因。本文患者在外院因 Dix-Hallpike 试验阳性被诊断为良性阵发性位置性眩晕,但多次复位治疗失败;此次入院虽 Dix-Hallpike 试验出现眼震,但为向下眼震且无潜伏期、持续时间 > 1 分钟,并非良性阵发性位置性眩晕的典型眼震,因此排除诊断;根据眩晕伴搏动性头痛、恶心呕吐、畏光等症状,曾考虑首次发作的前庭性偏头痛,后经影像学检查证实为小脑缺血性卒中、右椎动脉夹层动脉瘤。该例患者之所以出现体位性眩晕,除小脑缺血性卒中外,推测可能与不同体位夹层动脉瘤压迫延髓程度不同有关,因此右椎动脉夹层动脉瘤患者左侧卧位时眩晕症状最显著。本文患者参照《中国颈部动脉夹层诊治指南 2015》^[1]和《颅内夹层动脉瘤的血管内治疗中国专家共识》^[2],予以阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗,但仍出现症状进展,同样依据上述指南和共识,若存在不稳定血栓,倾向抗凝治疗,遂改为低分子量肝素抗凝治疗,症状好转,无新发脑梗死或脑出血。目前尚无关于椎动脉夹层二级预防中抗凝药物的推荐,本文患者予以利伐沙班作为二级预防药物,临床结局良好,出院

后 3 个月随访时,颈部 CTA 显示椎动脉血流通畅,与既往文献报道相一致^[3]。由于本文患者无颈动脉夹层的常见危险因素和诱发因素^[4],故采用 NGS 技术行基因检测,结果显示,*GP1BA* 基因外显子 2 c.T2C 杂合突变,参照 ACMG 指南,该基因突变为致病性突变。目前尚未见有关 *GP1BA* 基因与颅内动脉夹层关系的报道,但是有研究显示,*GP1BA* 基因突变可增加脑卒中的风险^[5],并且影响 von Willebrand 因子(vW)结构和功能,后者与动脉夹层的形成密切相关^[6],因此推测,*GP1BA* 基因突变很可能是椎动脉夹层的病因。

综上所述,椎动脉夹层动脉瘤可以引起位置性眩晕,临床症状与良性阵发性位置性眩晕和前庭性偏头痛相似,二级预防可选择利伐沙班(15 mg/d),*GP1BA* 基因突变可能是自发性椎动脉夹层的病因。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnose and treatment of cervical artery dissection 2015[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2015, 48:644-651.[中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国颈部动脉夹层诊治指南 2015[J].中华神经科杂志, 2015, 48:644-651.]
- [2] Interventional Group, Neurosurgery Branch, Chinese Medical Association; Neurointerventional Expert Committee of Neurosurgery, Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on endovascular treatment of intracranial dissecting aneurysm[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2018, 34:757-763.[中华医学会神经外科学分会神经介入学组,中国医师协会神经外科医师分会神经介入专家委员会.颅内夹层动脉瘤的血管内治疗中国专家共识[J].中华神经外科杂志, 2018, 34:757-763.]
- [3] Malferrari G, Laterza D, Valzania F, Monaco D, Silingardi M, Pizzini AM. Rivaroxaban in cervical and "cervico-cerebral" artery dissections: a new therapeutic option[J]? Neurol Sci, 2019, 40:1591-1596.
- [4] Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, Leys D, Grau A, Dallingeville J, Bodenant M, Samson Y, Caso V, Pezzini A, Bonati LH, Thijs V, Gensicke H, Martin JJ, Bersano A, Touzé E, Tatlisumak T, Lyrer PA, Brandt T; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients Study Group. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events[J]. Neurology, 2013, 80: 1950-1957.
- [5] Bersano A, Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke[J]. Hum Mutat, 2008, 29:776-795.
- [6] Zindovic I, Sjögren J, Bjursten H, Ingemansson R, Larsson M, Svensson PJ, Strandberg K, Wierup P, Nozohoor S. The role of von Willebrand factor in acute type A aortic dissection and aortic surgery[J]. Thromb Res, 2019, 178:139-144.

(收稿日期:2020-09-17)

(本文编辑:彭一帆)

【点评】 中青年脑卒中是对临床的挑战,尤其是症状不典型病例,例如,该文所报告的“以体位性眩晕为首发症状的 *GP1BA* 基因突变相关椎动脉夹层动脉瘤”病例以体位性眩晕为首发症状。作者从临床表现着手,通过仔细的神耳科检查,发现临床体检时极易忽略的重要体征,进而及时行 MRI 检查从而明确了小脑缺血性卒中及椎动脉夹层的病因,并依据循证证据予以治疗,最终获得良好的临床结局。通过该文病例的学习,可以使临床医师获得以下经验和启示:(1)应重视位置性眩晕的位置诱发试验。该患者主要表现为位置性眩晕,外院体格检查 Dix-Hallpike 试验阳性,但多次复位均并未获得成功,此次入院后复查 Dix-Hallpike 试验,未诱发出典型眼震。由此汲取的经验教训是体格检查应规范、良性阵发性位置性眩晕的诊断应谨慎。未经治疗或治疗无效的良性阵发性位置性眩晕通常无法 1 天内主动缓解,推测首次体格检查很可能是体位诱发的眼震,被误诊为良性阵发性位置性眩晕。尽管良性阵发性位置性眩晕是位置性眩晕的首要病因,但并非唯一病因,需与中枢性位置性眩晕(如前庭性偏头痛和小脑缺血性卒中)相鉴别。良性阵发性位置性眩晕不只是位置性眩晕,其位置诱发试验(如 Dix-Hallpike 试验)还应具备潜伏期(头位处于诱发位置后稍后而非即刻出现眼震)、短暂性、疲劳性(多次诱发越来越不明显)、互换性(从诱发位置回到非诱发位置可再次出现眼震)、眼震类型刻板但程度由强至弱等特征。(2)应重视神经系统查体。该患者虽以位置性眩晕为主诉,但不能只关注位置诱发试验,须进行系统的神经系统查体方不遗漏重要体征和诊断线索。良性阵发性位置性眩晕患者除非拒绝或不愿合作否则均可完成 Romberg 试

验,而 Romberg 试验不能完成是急性小脑缺血性卒中的重要或唯一体征。因此,除神经科医师外,全科医师、急诊科、老年科或耳科医师均应掌握基本的神经系统查体。(3)临床诊断存在的问题和挑战。虽然该例患者基因检测存在 *GP1BA* 基因突变且经规范的动脉夹层治疗最终获得良好临床结局,但临床诊断的可靠性仍存在一定的质疑和挑战。发病前 3 个月的头痛如何诊断?似乎不像是椎动脉夹层动脉瘤所致,是否为偏头痛?作者未针对头痛症状进行详细的病史了解和随访,是为欠缺,应加强。鉴于该患者的初步临床诊断为首次发作的前庭性偏头痛,考虑发病前的头痛可能符合偏头痛表现。此外,偏头痛患者发生动脉夹层的风险高于普通人群,因此不能排除动脉夹层与偏头痛有关,而非与 *GP1BA* 基因突变相关。这些均值得长期随访和深入研究。

(上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科 李焰生教授)

【点评】 该文报道的病例临床表现类似良性发作性位置性眩晕,最终诊断为小脑缺血性卒中致中枢性发作性位置性眩晕(CPPV),进一步行影像学检查发现病因为椎动脉夹层动脉瘤,基因检测存在 *GP1BA* 基因突变。从定位诊断到定性诊断、从诊断到治疗,层层深入。该患者的诊断与治疗给临床的提示是:对于位置性眩晕病例,应注意头痛、颈部头痛等伴随症状的检查;当良性发作性位置性眩晕手法复位无效时,应注意排除中枢性因素;对于无明显危险因素夹层动脉瘤,应行基因检测以明确病因;夹层动脉瘤致缺血性卒中的抗凝治疗效果可能比双联抗血小板治疗更有效。

(上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科 陈伟教授)

下期内容预告 本刊 2020 年第 10 期报道专题为神经免疫性疾病,重点内容包括:视神经脊髓炎谱系疾病靶向治疗策略;CD146 在血脑屏障中的作用及其机制研究进展;Myriocin 抑制脂质诱导的整合应激反应延缓 *ApoE*^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化进展研究;以急性全自主神经功能衰竭发病的免疫性自主神经病临床特点与预后分析;白塞病神经系统受累临床和免疫学特征分析;抗二肽基肽酶样蛋白-6 脑炎临床特征分析;硫辛酸用于急性期不同类型特发性炎性脱髓鞘疾病辅助治疗的临床疗效评价;多层螺旋 CTA 评估缺血性脑血管病患者颈动脉粥样硬化斑块形态特征的价值;复发性抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关性视神经炎-脑脊髓炎一例;以脑桥和小脑受累为主的自身免疫性脑炎一例