

伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的临床和影像学特征分析

王婉 任志霞 时英英 庞咪 马丽敏 杨苗苗 李晓东 张杰文

【摘要】 目的 报道 1 例影像学上表现为双侧小脑和胼胝体膝部梗死的伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(Cerebral autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy CADASIL),探讨 CADASIL 的临床及影像学表现。**方法** 对 1 例疑诊为 CADASIL 的 78 岁女性患者进行临床表现、影像学检查及实验室检查,神经心理测评的收集,取得患者知情同意后对其进行 NOTCH3 基因检测和皮肤活检,并对家系成员进行验证分析。**结果** 患者首发症状为记忆力减退,起病年龄较大,伴有情感淡漠、步态不稳、小便功能障碍,无偏头痛,头颅磁共振见广泛的脑白质脱髓鞘,丘脑、胼胝体膝部、双侧基底节、双侧小脑半球多发陈旧性腔隙性脑梗死,NOTCH3 基因检测发现 11 号外显子存在 c. 1630C>T 错义突变,即 p. R544C。**结论** 本例 CADASIL 患者的起病年龄 75 岁,首发症状为记忆力减退,腔隙性脑梗死不仅累及丘脑、基底节,同样也可以累及小脑。胼胝体全层梗死为 CADASIL 的特征性影像表现之一。

【关键词】 CADASIL 胼胝体梗死 小脑梗死

【中图分类号】 R596 R543.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)02-0168-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.012

Cerebral autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy Wang Wan, Ren Zhixia, Shi Yingying, et al. Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000

【Abstract】 Objective To study clinical and imaging features of a case of cerebral autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) with bilateral cerebellar and genu of corpus callosum infarction. **Methods** A 78 years old female patient who was suspected of CADASIL undergoes testing for clinical manifestations, imaging and laboratory examination, collecting neuropsychological assessment. After obtaining the patient's informed consent, NOTCH3 gene and skin biopsy were detected, then checked it with her family members. **Results** The initial symptoms of patients were memory loss, old onset age, accompanied by apathy, gait instability, urinary dysfunction, no migraine. Magnetic resonance imaging revealed extensive demyelination of the white matter. Thalamus, genu of corpus callosum, bilateral basal ganglia region and bilateral cerebellar hemisphere showed old cerebral infarction. Detection of NOTCH3 gene exon 11 showed c. 1630C>T missense mutation, P. R544C. **Conclusion** The onset age of the CADASIL patient was 75 years old, and the first symptom was memory loss. Lacunar infarction not only involved the thalamus, basal ganglia, also involved the cerebellum. The corpus callosum was one of the characteristic imaging manifestations of CADASIL.

【Key words】 CADASIL Cerebellar infarction Corpus callosum infarction

伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(Cerebral autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy, CADASIL)是一种非动脉硬化性、非淀粉样血管变性的遗传性小动脉病,1993 年 Tourinier-

lasserve 等应用连锁分析法将致病基因定位于 19 号染色体^[1],1996 年发现该病的致病基因是 NOTCH3 基因^[2]。NOTCH3 基因由 2321 个氨基酸组成,编码一种兼有受体和信号转导功能的跨膜蛋白,细胞外结构域存在 34 个高度保守的表皮生长因子样序列(EGF),突变均位于这些重复序列中,引起半胱氨酸奇数化,导致蛋白构象发生改变,从而影响受体和配体的相互作用,造成同型/异型二聚体在

血管平滑肌堆积,血管平滑肌的异常导致脑血流量的自我调节功能障碍。虽然病变累及颅内的所有动脉,但是细长、无侧枝循环的穿支动脉最易受损^[3]。这一改变导致穿支动脉供血区域发生腔隙性脑梗死和大脑白质的缺血性脱髓鞘。本研究现对 NOTCH3 基因第 11 号外显子基因突变导致的 CA-DASIL 家系进行临床和影像学表现分析。

1 临床资料

1.1 病史与查体

患者,女,78 岁,3 年前出现记忆力减退,表现为常将日常所做的事情遗忘、情感淡漠,性格改变主要表现为固执,凡事按照自己的方式进行;2 年前逐渐出现步态不稳,起身困难,伴有小便失禁;7 月前外出找不到回家的路,半年前出现幻觉。无头痛,无饮水呛咳,无声音嘶哑。

既往史:有糖尿病病史 1 年余,规律服用“西格列汀二甲双胍”,血糖控制可,否认高血压病史、心脏病病史。

家族史:父母非近亲结婚,父亲因“脑梗死”已故,母亲死因不详;姐妹 3 人,2 个妹妹均有记忆力

减退;育有 1 子 1 女,1 子体健;1 女,45 岁,3 年前劳累或者失眠后出现枕部疼痛,持续约数小时,发作时伴有恶心,无呕吐;2 年前出现情绪不稳,时而欢快乐愉,时而激动易怒。

入院查体:T 36.6°,R 78 次/min,P 20 次/min, BP 140/90 mmHg,神志清楚,语言流畅,记忆力、计算力、理解判断力及定向力均下降,颅神经(-),四肢肌力 V 级,肌张力正常,无自主运动,腱反射对称存在,双侧病理征阴性,脑干反射(-),双手指鼻试验稳准,深浅感觉正常,脑膜刺激征(-)。

1.2 实验室检查

甘油三酯 3.89 mmol/L ↑ (正常值 0~1.7 mmol/L),高密度脂蛋白胆固醇 0.88 mmol/L ↓ (正常值 1~1.68 mmol/L),血常规、总胆固醇、同型半胱氨酸、叶酸、肝功能、电解质、凝血四项、甲功七项、感染四项均正常。

头颅 MRI 和 MRA 示(1)左侧丘脑、胼胝体膝部、双侧基底节、双侧小脑半球多发陈旧性腔隙性脑梗死;(2)脑白质脱髓鞘;(3)脑萎缩;(4)MRA 未见明显异常(图 1~9)。

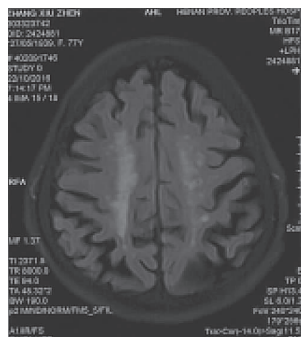


图 1 头部 MRI 的 FLAIR 序列显示双侧半卵圆中心脑白质脱髓鞘



图 2 头部 MRI 的 FLAIR 序列显示侧脑室前后角和外囊脑白质脱髓鞘

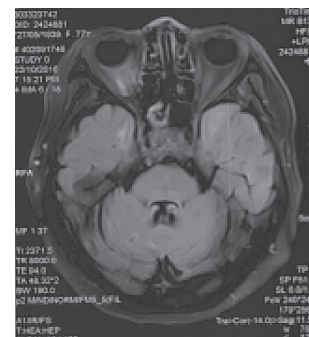


图 3 头部 MRI 的 FLAIR 序列显示双侧额极脑白质脱髓鞘和右侧小脑陈旧性梗死



图 4 头部 MRI 的 T₂WI 示右侧小脑陈旧性梗死

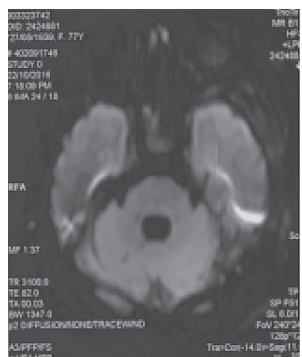


图 5 头部 MRI 的 DWI 示右侧小脑陈旧性梗死

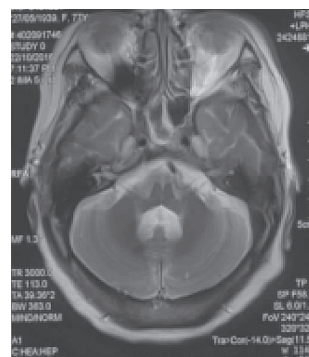


图 6 头部 MRI 的 T₂WI 示左侧小脑陈旧性梗死



图 7 头部 MRI 的 DWI 示左侧小脑陈旧性梗死



图 8 MRA 未见明显异常

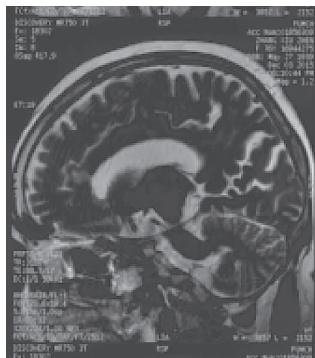


图 9 头部 MRI 的矢状位示胼胝体膝部陈旧性梗死

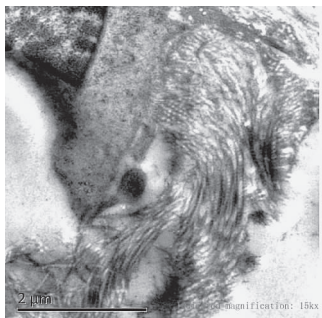


图 10 电镜下超微结构可见电子致密嗜银颗粒物质沉积于血管平滑肌细胞胞膜的凹陷处

病理学改变主要表现为软脑膜和脑内直径为 200~400 μm 的小动脉壁增厚,电镜下超微结构可见电子致密嗜银颗粒物质 (granular osminophilic material,GOM)沉积于血管平滑肌细胞胞膜的凹陷处(图 10)。

1.3 神经心理测评

量表评分标准:(1)简易智能精神状态量表 (mini-mental state examination MMSE)小学组 ≤ 20 分,中学或者以上组 ≤ 24 分为认知功能减退;(2)蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment,MOCA)如果受教育年限 ≤ 12 年则加 1 分, ≥ 26 分属于正常;(3)记忆与执行筛查量表 (memory and executive screening MES)MES 总分 ≤ 72 分为认知功能减退;(4)听觉词语学习测验华山版 (auditory verbal learning test AVLT-H)N1 + N2 + N3

(前三次学习之和)70~79 岁 ≤ 16 个为记忆力减退;(5)连线测验 (trail making test TMT)用于评价患者的注意力和执行功能,B 部分要求受试者以交替的顺序做最快的速度连接数字 1~25;75~98 岁教育程度 ≤ 16 年的患者 B 部分 >205 s 为执行功能减退和注意力减退;55~74 岁教育程度 ≥ 16 年 B 部分 >106 s 为执行功能和注意力减退;(6)数字符号转换测验 (symbol digit modalities test SDMT)用于评估患者的注意力,信息加工速度;55 岁以上的老年人正确数 >21 个为正常;(7)画钟测验 (clock drawing test,CDT)画出圆形计 1 分,钟面数字正确计 1 分,标出正确时间计 1 分(表 1)。

1.4 基因检测

患者知情同意后取患者及其女儿外周静脉 5 mL 进行提取 DNA,应用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction,PCR)对 Notch3 基因 3、4、5、11、18 号外显子进行测序,PCR 反应体系 (50 μL): premix Tag 25 μL ,上游引物 2 μL ,下游引物 2 μL ,目的 DNA 5 μL ,去离子水 16 μL 。聚合酶链反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min。PCR 扩增产物送北京华大基因公司进行测序,发现患者及其女儿 11 号外显子均存在 c. 1630C>T 错义突变,致使编码第 544 位氨基酸的半胱氨酸被精氨酸替代,即 p. R544C(图 11~12)。

表 1 神经心理测评

患者	年龄 (岁)	教育程度 (年)	MMSE (分)	MOCA (分)	MES (分)	AVLT-H (N1 + N2 + N3)(个)	TMT-B	SDMT (个)	画钟测验 (分)
先证者	78	6	20	14	45	7	5 min 完成数字 1-18 的连线	5	1
先证者女儿	45	16	29	26	88	19	3 min 30 s 完成数字 1~25 的连线	19	3

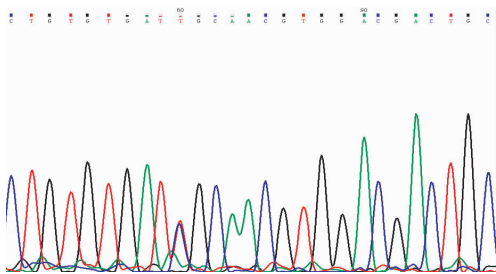


图 11 先证者 NOTCH3 基因第 11 号外显子突变

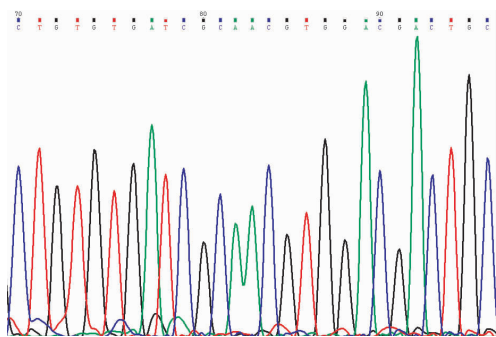


图 12 正常人 11 号外显子图谱

2 讨 论

CADASIL 患者一般 20~30 岁出现伴有或不伴有先兆的偏头痛,40~50 岁出现反复发作的缺血性脑卒中或者短暂性脑缺血发作,50~60 岁出现皮质下痴呆。来自台湾的 112 例 CADASIL 患者中 70.5% 的患者为 R544C 突变。与其他的突变类型相比 R544C 突变导致的 CADASIL 患者出现首发症状的年龄较大。与高加索人相比,亚洲患者很少出现偏头痛。同时指出 R544C 突变可能在中国汉族人群中具有始祖效应^[3]。有韩国报道称,在 73 例携带 R544C 基因突变的患者中 16.9% 的患者有颅内大中血管动脉粥样硬化,指出亚洲患者比高加索患者更易出现颅内大中血管动脉粥样硬化^[4]。由此可知,大中动脉粥样硬化不能作为 CADASIL 的排除标准。本研究中先证者以记忆力减退为首发症状,且出现首发症状的年龄较大(75 岁),无偏头痛,无大中血管动脉粥样硬化。这和 CADASIL 患者之间的异质性相符。

30%的CADASIL患者可出现痴呆,可突然发生也可呈缓慢进行性加重,发生的平均年龄约 60 岁,主要为皮质下痴呆,表现为记忆力减退、注意力缺失、视空间障碍、执行功能减退(如信息处理速度减慢,任务转换能力障碍,对干扰的抑制能力下降)。伴有痴呆的 CADASIL 患者,给予线索提示后可以改善患者的

记忆成绩,这一点与 AD 所引起的严重的情景记忆障碍有所不同^[5]。与认知功能下降密切相关的是腔隙性脑梗死的体积。因此,应该尽量减少腔隙性脑梗死的发生^[6]。CADASIL 患者在首次脑卒中之前即可表现为注意力缺失、执行功能下降^[7]。本研究中先证者以记忆力减退为首发症状,呈缓慢进行性加重,心理测评示 MMSE, MOCA, MES, AVLT-H, TMT-B, SDMT, CDT 均明显低于正常匹配值,从而得知患者存在记忆力、执行功能、视空间、注意力等多个认知域的损害。而先证者的女儿,45 岁,心理测评示 TMT-B, SDMT 低于正常匹配值,说明 CADASIL 患者的早期认知功能障碍主要表现为注意力缺失、执行功能减退,而视空间能力正常。

20%的患者存在情感障碍,表现为情感淡漠、抑郁发作、躁狂,其中情感淡漠以缺乏兴趣或者自主活动减少为特征。有研究指出,132例 CADASIL 患者中 41%的患者出现情感淡漠,这一表现可以引起患者的日常生活质量下降,同时皮质下白质病变的范围、腔隙性脑梗死的部位和体积与情感淡漠的发生密切相关^[8]。本例患者主要表现为对日常活动或者他人的兴趣减少,而其女儿主要表现为情绪不稳,时而愉悦,时而激动易怒,这说明同一家系的不同患者其临床表现也可以存在差异。

CADASIL 患者常见的步态障碍多表现为起步困难、步态缓慢、小碎步、步态不稳、拖地、容易跌倒等。正常的步态有赖于中枢神经系统、周围神经系统以及骨骼肌肉系统的协调工作,由于白质脱髓鞘和腔隙性脑梗死破坏了脊髓运动系统和皮层以及基底节纤维联系的完整性,故表现为步态异常和平衡障碍。在 CADASIL 患者中帕金森病症状可能是晚发的一种临床表现,呈缓慢进展性发展,可能与皮层和基底节环路功能紊乱,供应尾状核和豆状核的血管病变导致黑质-多巴胺能神经系统受损有关^[9]。本例患者步态障碍主要表现为起身困难、步态不稳,无步态缓慢、小碎步、容易跌倒。

MRI 异常信号可以出现在临床症状之前,并随时间呈进行性发展。腔隙性脑梗死常位于脑深部核团、脑桥、半卵圆中心、侧脑室周围等区域。脑白质脱髓鞘常出现在脑室周围、半卵圆中心、额叶、顶叶、外囊、颞极等白质区域。早期为散在的斑点,以后可融合成片,晚期随着白质病变范围的扩大可以累及弓状纤维和脑干。其中脑室周围的白质高信号有重要意义,无此表现 CADASIL 的诊断受到质疑。

Rivka Van den boom 对 40 例 20~60 岁 CADASIL 患者的 MRI 研究发现 T₂ 加权像上的颞极高信号是该病在 MRI 上的最早表现,随着疾病的发展,T₂ 加权像上的颞极高信号也会随之加重^[10]。颞极病变诊断 CADASIL 的敏感性为 89%,特异性为 86%,而 T₂ 加权像上外囊高信号诊断 CADASIL 的敏感性为 93%,特异性为 45%^[11]。胼胝体血供丰富且供血模式独特,胼胝体前 4/5 由大脑前动脉、前交通动脉及其分支供血,后 1/5 由大脑后动脉、后脉络膜动脉及其分支供血,以上血管或分支栓塞、自发性痉挛等均可导致胼胝体梗死的发生。根据血流动力学特点,体内其他部位来源的栓子多进入大脑中动脉系统,很少累及胼胝体;解剖学研究表明,供应胼胝体的穿支动脉通常与其主干动脉垂直,很大程度上避免了栓子进入穿支动脉。所以,在临床上胼胝体梗死少见。但是部分 CADASIL 的患者可以观察到胼胝体的全层梗死,在影像学上表现为 T₁ 加权像低信号,T₂ 加权像高信号,用矢状位的 T₂ 加权像观察胼胝体的病变更为敏感^[12]。因此,胼胝体梗死为 CADASIL 的特征性影像学表现之一^[13]。本例患者双侧外囊脑白质脱髓鞘,左侧更明显(图 2),双侧颞极脑白质脱髓鞘(图 3),矢状位示胼胝体全层梗死(图 9)。

Chabriat 对 CADASIL 患者脑干 MRI 异常信号进行研究发现,68 例大脑半球白质异常信号的 CADASIL 患者中 45% 的患者出现脑干 T₂ 加权像信号,其中脑桥 100% 均被累及,中脑 69% 受累,延髓 35% 受累。在 T₂ 加权像脑干出现高信号的患者中约 66% 的患者在 T₁ 加权像上呈低信号。脑干信号异常的部位常出现在脑干深部,小脑一般不受影响^[14]。同时有报道指出 MRI 上的异常信号主要存在于皮质下区域,而皮层和小脑的损害较为少见^[15]。Coulthard 认为 CADASIL 累及小脑少见,可能与供养小脑的动脉以皮层支较多有关^[12]。从解剖学上分析,最长的穿支动脉供应脑室周围白质,而中等长度的穿支动脉供应基底节,最短的穿支动脉供应脑干,穿支动脉的长度与病变部位密切相关^[15]。小脑皮质和白质的动脉来源主要由小脑三对动脉的皮质支-各级软脑膜动脉形成。小脑后下动脉、小脑上动脉、小脑前下动脉分支形成丰富的血管网,三者构成有效的侧枝循环,三对动脉的皮质支的末梢在软脑膜内形成弥漫的血管网,彼此沟通,构成了次级侧枝循环。综上所述,小脑有丰富的血管

网,很少发生腔隙性脑梗死。而该患者在影像学上表现为双侧小脑陈旧性梗死灶,所以得知 CADASIL 患者的腔隙性脑梗死不仅见于深部核团、半卵圆中心、脑桥、侧脑室周围,同样可以累及小脑(图 3~7)。

目前 CADASIL 的诊断金标准是病理检查发现嗜铁颗粒沉积和基因检查发现 NOTCH3 基因致病突变(图 10)。有病例报道称洛美利嗪可以改善脑灌注,减少腔隙性脑梗死的发生与发展^[16]。国外一项双盲、以安慰剂做为对照组的实验评估多奈哌齐治疗有认知功能障碍的 CADASIL 患者的功效和安全性,以 V-ADAS-cog(血管-阿尔茨海默病认知评估量表)来进行评估,结果显示主要终末点(认知功能)并无改善,而用连线测验等来检测患者的执行功能,结果显示执行功能明显改善^[17]。

国外一项长期的研究显示,在 411 例 CADASIL 患者中不能独走的中位年龄为 60 岁,卧床不起的中位年龄为 64 岁。存在 NOTCH3 4 号外显子 C117F 和 C174Y 的患者脑卒中,死亡年龄提前^[18]。而本例患者为 78 岁老年女性,75 岁发病,以记忆力减退为首发表现,能独立完成日常生活(如在平坦的室内走、上下楼梯、穿衣服、梳头、刷牙、洗澡),提示不同的基因突变类型与疾病的进展可能有关。本例患者的影像学表现为胼胝体膝部、双侧小脑半球陈旧性腔隙性梗死,广泛脑白质脱髓鞘,其中胼胝体梗死很少发生,而 CADASIL 患者常发生胼胝体梗死,这一现象为 CADASIL 的诊断提供了帮助。既往认为,CADASIL 患者很少发生小脑腔隙性梗死,而本例患者影像学表现为双侧小脑腔隙性梗死,丰富了对 CADASIL 影像学的认识。

参 考 文 献

- [1] Tournier-Lasserre T, E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12[J]. Nat Genet, 1993, 3(3): 256-259.
- [2] Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. Strong clustering and stereotyped Nature of Notch3 mutations in CADASIL patients [J]. Lancet, 1997, 350(990): 1511-1515.
- [3] Liao YC, Hsiao CT, Fuh JL, et al. Characterization of CADASIL among the Han Chinese in Taiwan: Distinct Genotypic and Phenotypic Profiles[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136501.
- [4] Choi JC, Song SK, Lee JS, et al. Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring the predominant NOTCH3 mutation R544C[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2013, 22(2): 126-131.

(上接第 172 页)

- [5] Buffon F, Porcher R, Hernandez K, et al. Cognitive profile in CADASIL[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(2): 175-180.
- [6] Liem MK, Van Der Grond J, Haan J, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL[J]. Stroke, 2007, 38(3): 923-928.
- [7] Amberla K, Walijas M, Tuominen S, et al. Insidious cognitive decline in CADASIL[J]. Stroke, 2004, 35(7): 1598-1602.
- [8] Reyes S, Viswanathan A, Godin O, et al. Apathy a major symptom in CADASIL[J]. Neurology, 2009, 72(10): 905-910.
- [9] Ragno M, Berbellini A, Cacchio G, et al. Parkinsonism is a Late, Not Rare, Feature of CADASIL A Study on Italian Patients Carrying the R1006C Mutation[J]. Stroke, 2013, 44(4): 1147.
- [10] Van Den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Mr imaging findings at different ages—3rd-6th decades[J]. Radiology, 2003, 229(3): 683-690.
- [11] Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL[J]. Neurology, 2002, 59(8): 1134-1138.
- [12] Coulthard A, Blank SC, Bushby K, et al. Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL[J]. Br J Radiol, 2000, 73(867): 256-265.
- [13] Chabriat H, Mrissa R, Levy C, et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL[J]. Stroke, 1999, 30(2): 457-459.
- [14] Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL[J]. Neurology, 1998, 51(2): 452-457.
- [15] Mizuno T, Kondo M, Ishigami N, et al. Cognitive impairment and cerebral hypoperfusion in a CADASIL patient improved during administration of lomerizine[J]. Clin Neuropharmacol, 2009, 32(2): 113-116.
- [16] Dichgans M, Markus HS, Salloway SA, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(4): 310-318.
- [17] Opherk, C. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients[J]. Brain, 2004, 127 (Pt 11): 2533-2539.

(2017-08-05 收稿)