

# 以脑出血所致头痛为主要表现的 CADASIL

## 1 例报道及文献复习

李文锋 张文胜 何毅华 杨新光 张世峰 殷建瑞

**【摘要】 目的** 探讨 1 例以脑出血所致头痛为主要表现的伴有皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)的常染色体显性遗传性脑动脉病的可能发病机制。**方法** 对 1 例 CADASIL 患者进行临床表现、影像学、基因学等方面检查。**结果** 患者临床表现为头痛, MRI 平扫可见皮质下多发腔隙性脑梗死及双侧脑室旁脑白质病变, 左侧颞叶陈旧性出血软化灶。基因检测发现 Notch3 基因 c. 1630C>T, p. (Arg544Cys)常染色体显性遗传错义杂合突变, 翻译蛋白中第 544 位氨基酸残基由精氨酸变为半胱氨酸。**结论** 脑出血可能为 CADASIL 的一种临床表现亚型, 对于无出血危险因素的脑出血患者, 应进一步检测 CADASIL 相关基因, 而且对此类患者的治疗应更加个体化。

**【关键词】** 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 脑出血 头痛 基因突变

**【中图分类号】** R596 R543.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)02-0194-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.018

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)是由 Notch3 基因突变引起的一种罕见的非动脉硬化性、非淀粉样变的常染色体显性遗传的脑微动脉硬化病。CADASIL 发病年龄多为 35~45 岁, 主要临床表现为反复发作的缺血性脑卒中、先兆性偏头痛、渐进性痴呆和假性球麻痹、认知功能、情绪障碍和癫痫发作<sup>[1]</sup>。目前国际上对于 CADASIL 出现脑出血的病例报道较少, 本研究现将本院收治的 1 例以脑出血所致头痛为主要表现的 CADASIL 患者的临床资料和基因检测报道如下。

### 1 临床资料

**1.1 现病史** 患者, 男, 56 岁, 因“头痛 2 年, 加重半年”于 2016 年 12 月 12 日入院。患者于 2 年前无明显诱因出现头痛, 头痛部位为头顶部, 头痛性质为胀痛, 伴有头顶紧箍感, 无视物闪光、视物旋转、黑朦、头晕、流泪、恶心、呕吐、肢体麻木偏瘫、心慌胸闷、耳鸣耳塞、听力下降、畏寒发热等。发病以来, 患者多次到外院就诊, 诊断为“脑出血”, 具体治疗不详, 上述症状未见好转。近半年来, 患者头痛加重, 表现为头痛持续不缓解, 程度时轻时重, 严重时可能影

响睡眠, 伴后颈部发紧, 无行走漂浮摇晃感, 无跌倒。发病以来, 患者精神食欲好, 饮食、大小便正常, 无体力下降, 未见体重减轻。

**1.2 既往史** 既往无高血压病、糖尿病、心脏病、脑血管病、精神心理疾病, 否认服用过抗血小板聚集、抗凝等药物。

**1.3 体格检查** 血压 152/80 mmHg, 言语欠清, 四肢腱反射活跃, 左侧双划征阳性, 右侧 Rossolimo 征阳性, 余检查正常。

**1.4 实验室检查** 血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能、凝血功能、血脂、糖化血红蛋白、肌钙蛋白定性、抗心磷脂抗体、血尿酸、肿瘤指标、甲功 5 项、血沉、抗核提取物抗体、阿尔茨海默病相关神经丝蛋白、人免疫缺陷病毒抗原抗体检查未见异常, 自身抗体三项: 抗核抗体(ANA)弱阳性(1:100), 核型为斑点型。免疫 1 组: 乙肝病毒表面抗体阳性。

**1.5 影像学检查** 头颅 MRI 示(1)考虑左侧颞叶陈旧出血软化灶;(2)MRV 示左侧乙状窦显影不佳;MRA 示脑动脉硬化;(3)双侧基底节及半卵圆中心多发腔隙性梗死, 需与多发性硬化鉴别;双侧脑室周围脑白质病变(图 1)。胸片示双肺及心膈未见异常。颈椎片示环枢椎关节未见骨折及脱位;颈椎退行性变, 双侧 C2~5 椎间孔狭窄, C3 椎体不稳。颈椎 MRI 示(1)颈椎退行性变;(2)C3/4、C4/5、C5/6、C6/7 椎间盘轻度突出。心电图示大致正常脑电图。心脏彩超示动脉硬化, 轻度二尖瓣反流。颈

动脉彩超示双侧颈动脉硬化并右侧颈动脉粥样斑形成。经颅多普勒超声检查未见异常。DSA 示脑动脉硬化(图 2)。

1.6 基因检测 基因检测发现 Notch3 基因 c.1630C>T, p. (Arg544Cys)常染色体显性遗传错义杂合突变,翻译蛋白中第 544 位氨基酸残基由精氨酸变为半胱氨酸。

酸变为半胱氨酸。

1.7 临床诊断 CADASIL。

1.8 治疗经过 入院后,患者血压正常,未给予降压药物,予营养神经、改善循环、改善细胞代谢、清除氧自由基、止痛等对症支持治疗,经治疗后患者症状稍有缓解。

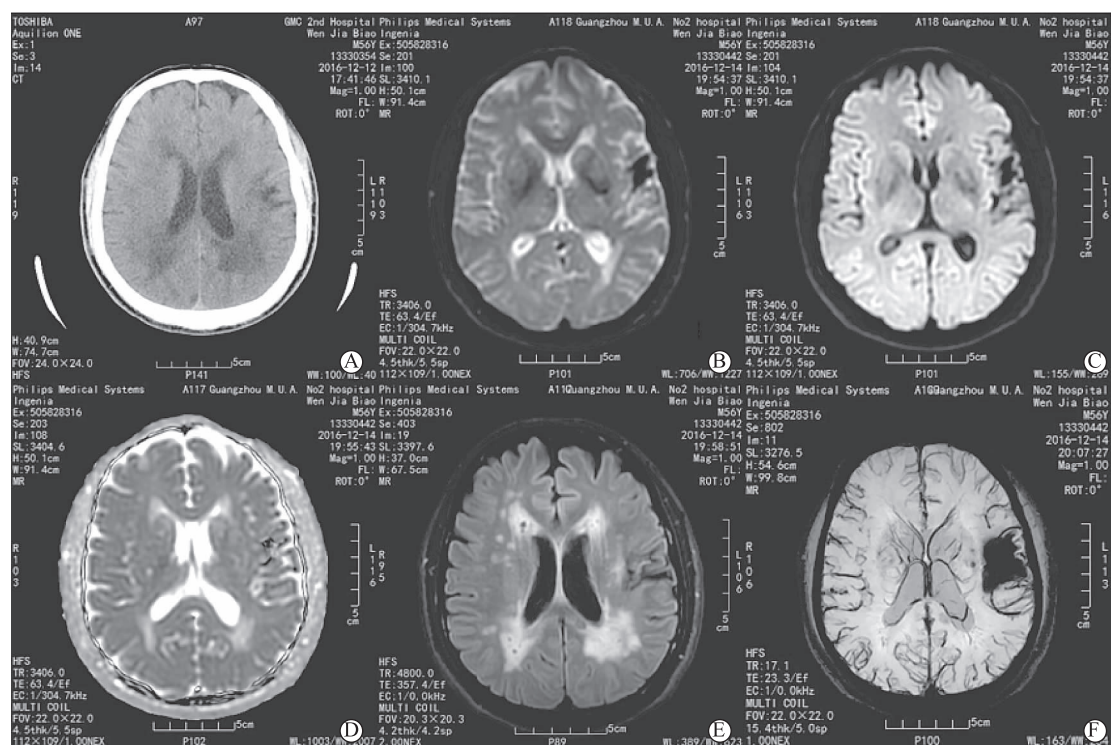


图 1 A 为头颅 CT, B-E 为头颅 MRI 示(1)考虑左侧颞叶陈旧出血软化灶;(2)MRV 示左侧乙状窦显影不佳;MRA 示脑动脉硬化;(3)双侧基底节及半卵圆中心多发腔隙性梗死,需与多发性硬化鉴别;双侧脑室周围脑白质病变。F 为头颅 SWI 可见脑内微出血和左侧颞叶出血软化灶

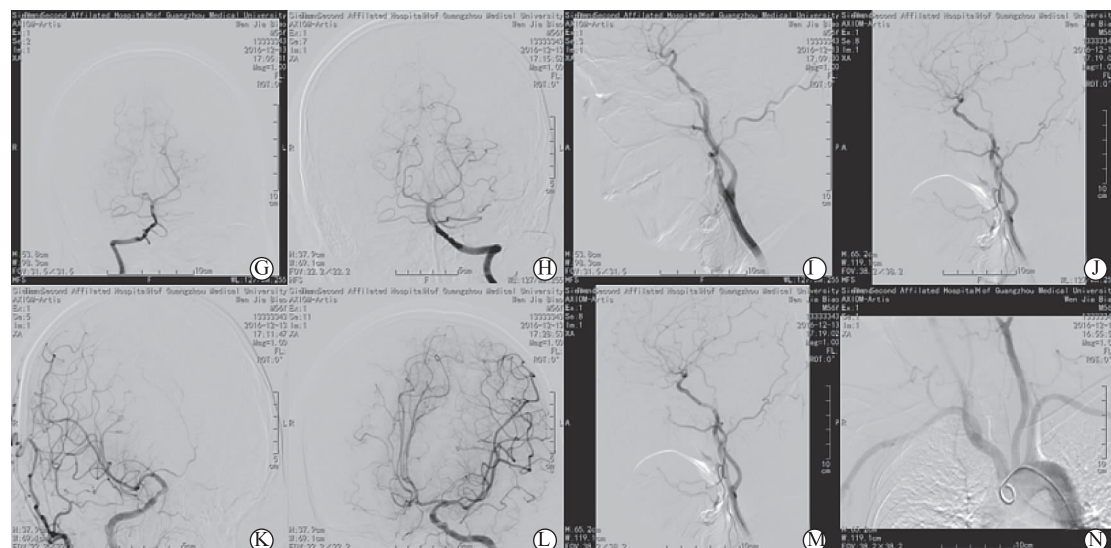


图 2 G-N 示全脑血管造影可见脑动脉硬化,未见动脉瘤、颅内血管畸形

## 2 讨论

CADASIL 临床特征主要为反复发作的缺血性脑卒中以及由此导致的记忆力下降、痴呆、情感障碍、精神躁狂、癫痫发作等为主要特征,而目前国内外对于颅内出血的病例报道较少<sup>[1-2]</sup>。本例患者以脑出血所致头痛为主要表现,结合其磁共振成像特点、基因检测,对照 MalandriniA 等提出的诊断标准,本例患者可确诊为 CADASIL。

Bart 和 Jung-Hwan 分别报道了 2 例使用抗凝和抗血小板聚集治疗的 CADASIL 患者出现了颅内出血<sup>[3]</sup>。本例患者头 MRI 提示左侧颞叶出血灶,出血位置符合 CADASIL 病出现脑出血的特点,但本例患者出血量较大,究竟是许多微出血的共同作用总和,抑或偶然因素造成,还是脑出血本身是 CADASIL 的一种临床表现亚型,这个疑问值得进一步探讨。

Rinnoci 等研究认为脑出血是 CADASIL 一种新的表型,这种表型与微出血量无关,而对应的基因变异类型尚无文献明确提出,CADASIL 病出现脑出血与基因突变类型关系有待进一步研究。Seong-il Oh 等报道了 1 例脑干出血的 CADASIL 患者,该患者有高血压病史,且家族中其母亲患有痴呆,其哥哥发生过脑梗死,NOTCH3 基因分析中其基因变异为 P1008S,与此前的报道不同<sup>[4]</sup>。本例患者左侧颞叶有一陈旧出血灶,既往无高血压病、糖尿病、心脏病、高脂血症、高尿酸血症、外伤、使用抗凝药和抗血小板聚集药等病史,且入院后行全脑血管造影提示动脉硬化,未见动脉瘤、血管畸形,患者临床表现为脑叶出血引发的头痛,头颅 MRI 示多发腔隙性脑梗死、脑白质变性,患者自身并不存在脑出血的危险因素,脑白质病变程度、发病方式同多数 CADASIL 患者一样,且患者基因检测提示阳性,由此本研究推测脑出血很可能为 CADASIL 病的一种临床表现亚型。

目前报道的 CADASIL 患者表现为脑出血,可能与抗凝药、抗血小板聚集药的使用、颅内微出血的数量及情绪障碍引起的血压波动有关,而且 CADASIL 患者可出现情绪障碍例如抑郁、焦虑、躁狂、妄想等<sup>[5]</sup>。本例患者主要不适为头痛,头痛可继发血压增高,血压增高是导致脑出血的一个致病因素,本例患者入院时血压偏高,不排除患者陈旧性脑出血是因为血压增高造成,而血压增高可能是 CADA-

SIL 的症状群所继发的一个影响,那么可以认为血压增高也可能是 CADASIL 患者的一个继发临床表现,从而至少可以推断脑出血可能是 CADASIL 患者的一个继发临床表现。

从病理学角度分析,位于 19 号染色体上 Notch3 基因突变是 CADASIL 的病因,Notch3 基因在成年人仅表达在血管平滑肌细胞,该基因突变通过改变蛋白质构象,感染配体-受体间的相互作用,或者产生异常的同源性或异源性二聚体,导致血管平滑肌细胞退行性病变,这种与基因突变相关的血管平滑肌细胞退行性变是本病的核心发病机制。CADASIL 的血管病理改变特征包括血管平滑肌的变性缺失、管壁增厚引起的管腔狭窄及嗜银物质 GOM 在血管平滑肌细胞基底层沉积。上述病理变化中除嗜银物质 GOM 沉积于血管平滑肌细胞的基底层外,与高血压病所致的血管变性都是一致的,而高血压病被证实是导致脑出血的最常见病因<sup>[1]</sup>。从而,本研究从病理学角度可以证实,CADASIL 引起血管病变的机制可能与高血压病有共同之处。

Jung Seok 进行了一项纳入 94 例基因确诊的 CADASIL 患者的研究,通过统计学分析得出结论认为高血压病是脑内微出血独立危险因素,同时还发现脑内微出血的程度是脑出血的独立危险因素,但根据目前现有的资料脑内微出血和脑出血病灶位置的不匹配的问题尚还得不到有力的解释<sup>[6]</sup>。其研究发现 17% 的 CADASIL 患者以原发性脑出血为首发表现,且都有 R544C 基因突变,14 例患者有高血压病史,这和台湾的一项 112 例 CADASIL 患者的基因研究所得出的结论一致<sup>[7]</sup>。而白种人的 CADASIL 患者中同样有 NOTCH3 基因的突变,发生脑出血的患者都有高血压病史。很遗憾的是,根据目前现有的文献对于 CADASIL 患者出现脑出血是否有特异的 NOTCH3 基因变异,尚不清楚。

Valentina Rinnoci 等报道了 4 例伴有脑出血的 CADASIL 病例,并对已有文献脑出血的 CADASIL 患者进行了 Meta 分析,得出结论认为脑出血和微出血都是脑内小血管的病理改变的结果,并认为对于脑出血患者也要考虑 CADASIL 可能,由此 CADASIL 疾病的临床表型谱可能会扩大<sup>[8]</sup>。

本例患者以头痛为最初表现,临床表现较为单一,最初诊断为“脑出血”,但最终基因检测提示患者为 CADASIL。患者无高血压病家族史,所有辅助

(下转第 216 页)

(上接第 196 页)

检查提示无脑出血的相关危险因素,患者的最终诊断为 CADASIL,结合患者的疾病病程,不排除是 CADASIL 导致患者出现脑出血病变。本研究最初考虑脑出血和 CADASIL 可能为相互独立、先后出现的两种疾病,患者入院时有血压升高,但入院后血压监测正常,脑出血应作为一种继发性病变。

综上所述,脑出血可能为 CADASIL 的一种临床表现亚型,对于无家族史、无出血危险因素的脑出血患者,应进一步检测 CADASIL 相关基因或行平滑肌细胞病理学活检,明确是否罹患 CADASIL。如基因检测或血管平滑肌细胞活检支持 CADASIL,需常规检测磁共振 SWI 成像序列,如提示有颅内微出血的患者,应综合考虑,严格控制患者血压,慎重给予抗血小板聚集药物,并进一步制定个体化和针对性的治疗方案,避免加重颅内出血。

本病例的研究尚存在许多不足,一是未进行病理学活检;二是缺少动物学实验结果支持脑出血是 CADASIL 临床表型的推断。本研究期待在未来神经科学家们可以找到 CADASIL 患者脑出血的特异基因,并研发出治疗此类患者更加完善和精准的方案。

## 参 考 文 献

- [1] 秦觅,吉婷婷,余成新. 伴脑微出血的 CADASIL(附 1 例报告及文献复习)[J]. 中风与神经疾病杂志,2014,31(6):562-563.
- [2] Koutroulou I, Karapanayiotides T, Grigoriadis N. CADASIL presenting with spontaneous intracerebral hemorrhage: report of a case and description of the first family in Northern Greece [J]. Hippokratia,2016,20(1):76-79.
- [3] Oh JH, Lee JS, Kang SY, et al. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage in a patient with CADASIL[J]. Clin Neurol Neurosurg,2008,110(4):384-386.
- [4] Seong-Il O, Seung HK, Hee-Jin K. Massive pontine microbleeds in a Patient With CADASIL[J]. JAMA Neurol,2014,71(8):1048-1049.
- [5] Mehta S, Mehndiratta P, Sila CA. Spontaneous cerebellar hemorrhage associated with a novel Notch3 mutation[J]. Journal of Clinical Neuroscience,2013,20(7):1034-1036.
- [6] Lee JS, Kang CH, Park SQ, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds locations in CADASIL with R544C NOTCH3 mutation[J]. PLoS One,2015,10(2):e0118163.
- [7] 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.
- [8] Rinnoci V, Nannucci S, Valenti R, et al. Cerebral hemorrhages in CADASIL: report of four cases and a brief review[J]. J Neurol Sci,2013,330(1/2):45-51.

(2017-08-21 收稿)