

CADASIL2 个家系报道及文献复习

王娅 李晓艳 李彬 姜丹 尹世杰

【摘要】 目的 报道 2 个 CADASIL 家系,4 例患者的临床表现、影像学特点、基因突变位点。**方法** 分析总结本科收治的 4 例 CADASIL 患者的临床表现、影像学特点、基因突变位点。**结果** 临床表现为反复发作脑梗死、头痛、认知功能障碍、有家族遗传病史,基因检测定位于 19q12 的 notch3。**结论** 对于有明确家族史、临床表现反复脑卒中、TIA,可伴头痛、精神行为异常等的患者需进一步完善影像学检查,必要时完善基因检测,做到早期识别并进行提前干预、治疗。

【关键词】 CADASIL 遗传性血管性脑病 临床特征

【中图分类号】 R743.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)06-0739-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.024

CADASIL 是一种少见的遗传性血管性脑病,本科近期收治了 2 个家系 CADASIL 共 4 例患者,现报道如下。

1 临床资料

家系 1,例 1,先证者,男,38 岁(图 1)。31 岁发病,伴脱发(图 2),患者 2011 年初常出现头痛,表现为偏侧颞部搏动样疼痛,程度中等,2011 年 6 月 13 日行头颅 CT 检查,外院诊断为“偏头痛”,予“头痛宁”、“芬必得”等口服治疗,但头痛无明显改善;于 2011 年 8 月 21 日外院诊断“脑梗死”,治疗后仍时有头痛;2015 年 5 月 9 日患者晨起时自觉左手麻木,外院住院,治疗后症状好转;2015 年 9 月 17 日患者感右侧上下肢无力,症状持续约半天自行缓解,后于当地诊所输注“活血化瘀药”治疗;2016 年 1 月 19 日突发神志不清跌倒于地,持续约半分钟缓解,后遗有右侧上下肢无力。

神经系统查体:右上下肢肌力 4 级,左侧偏身针刺觉较对侧减退,右侧 Babinski 征(+).

辅助检查:血生化(2016 年 1 月 23 日)中 HCY 332.47 $\mu\text{mol/L}$ \uparrow ,余血项目检查正常。2016 年 1 月 29 日(运动后立即)乳酸 6149.4 $\mu\text{mol/L}$,丙酮酸 155.67 $\mu\text{mol/L}$ 。2016 年 1 月 29 日(运动后 10 min)乳酸 9745.7 $\mu\text{mol/L}$,丙酮酸 389.68 $\mu\text{mol/L}$ 。头颅 MRI(2016 年 1 月 23 日)显示(1)多发性脑

梗死,其中左侧基底节、放射冠及右侧枕叶病灶为急性期;(2)老年性脑改变伴两侧脑白质脱髓鞘改变(图 3)。

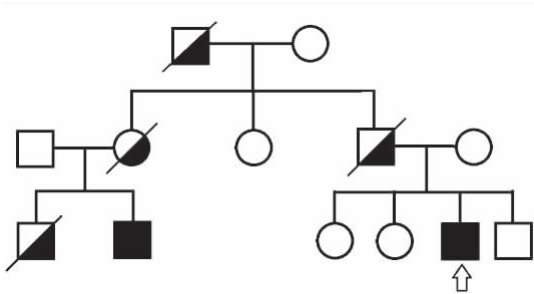


图 1 家系 1,方形代表男性,圆形代表女性,箭头代表先证者,半黑符号代表临床怀疑 CADASIL,全黑符号代表确诊 CADASIL,通过对角线符号代表死者



图 2 例 1 脱发

作者单位:230000 合肥,安徽省第二人民医院神经内科[王娅 李晓艳 李彬(通信作者) 姜丹];安徽医科大学第一附属医院神经内科(尹世杰)

基因检查:2016 年 3 月 22 日基因检测提示 NOTCH3 基因有 1 个杂合突变(图 4),提示受检人为 CADASIL。

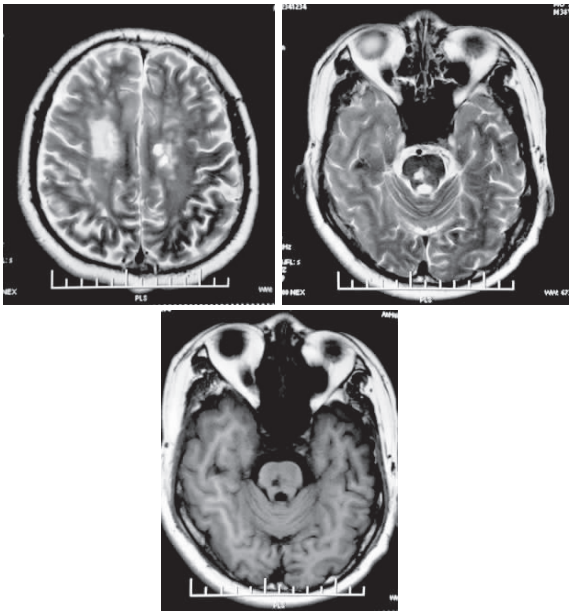
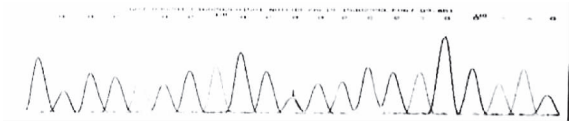


图3 例1头颅MRI可见左侧丘脑、两侧基底节、放射冠及额颞顶枕叶皮层下见多枚点状、斑片状长 T₁ 长 T₂ 信号,两侧脑室前后角旁脑白质对称性小斑片状长 T₁ 长 T₂ 信号

测序图:



附: 检测基因列表

| | | | | | |
|------|--------|-------|-------|--------|-------|
| APP | COL4A1 | GSN | ITM2B | NOTCH3 | PDE4D |
| CCM2 | CST3 | HTRA1 | KRIT1 | PDCD10 | TREX1 |

图4 突变基因: NOTCH3, 突变位置: chr19-15302993, 核苷酸变化: C. 457C>T, 遗传方式 AD

家系1, 例2, 男, 37岁, 先证者之表弟。患者自2013年出现右侧颞部中等搏动性疼痛, 自服“去痛片”后症状可改善, 头痛反复发作; 病程中患者曾发生2次右侧上下肢无力, 每次持续3~5 min, 无偏瘫等症状; 2017年6月于本科行基因检测, 确诊为“CADASIL”。

入院查体无阳性体征。

辅助检查: 2018年7月3日头颅MRI检查显示(1)多发性脑梗死, 其中右侧颞叶、左侧基底节病灶为亚急性期; (2)两侧脑白质脱髓鞘改变; (3)蛛网膜囊肿; (4)两侧丘脑铁质沉积(图5)。

基因检测提示 NOTCH3 基因有1个杂合突变(图6)。

家系2, 例3, 女(先证者), 54岁(图7)。患者自2018年7月24日自觉右手指发麻、记忆力下降2

周。表现为左手手指末端麻木, 伴有左上肢无力。入院查体无明显神经系统阳性体征。

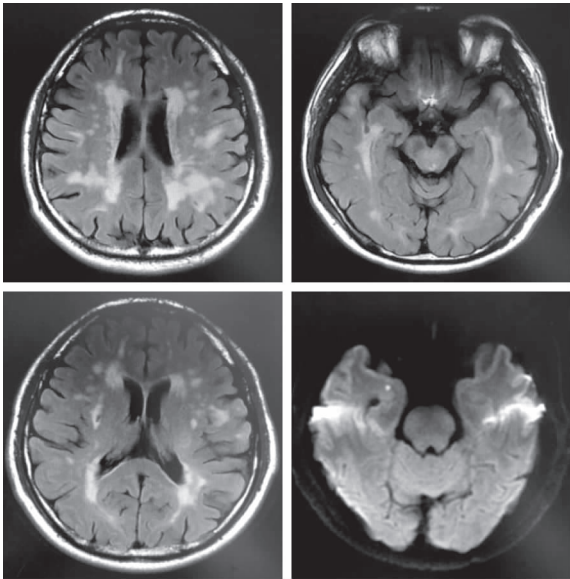
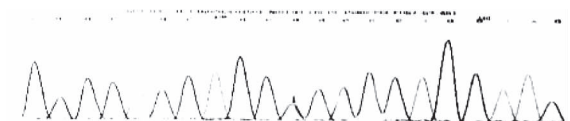


图5 例2头颅MRI可见桥脑、两侧丘脑及基底节、放射冠、额颞枕顶叶皮层下多枚点状、斑片状长 T₁ 长 T₂ 信号, 其中右侧颞叶、左侧基底节病灶 DWI 象呈高信号。两侧脑室前后角旁脑白质对称性斑片状长 T₁ 长 T₂ 信号

测序图:



附: 检测基因列表

| | | | | | |
|------|--------|-------|-------|--------|-------|
| APP | COL4A1 | GSN | ITM2B | NOTCH3 | PDE4D |
| CCM2 | CST3 | HTRA1 | KRIT1 | PDCD10 | TREX1 |

图6 例2 突变基因: NOTCH3, 突变位置: chr19-15302993、核苷酸变化: C. 457C>T, 遗传方式 AD

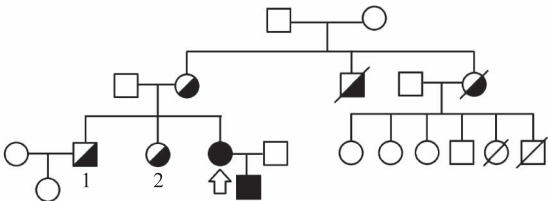


图7 家系2, 方形代表男性, 圆形代表女性, 箭头代表先证者, 半黑符号代表临床怀疑 CADASIL, 全黑符号代表确诊 CADASIL, 通过对角线符号代表死者; 1号为先证者哥哥, 50岁发现脑梗死, 遗有一侧肢体偏瘫, 伴有痴呆、多疑、易激惹等精神行为异常; 2号为先证者姐姐, 50岁出现脑梗死, 右下肢无力, 记忆力减退

辅助检查: 抗核抗体滴度(+), 抗 SSA52(+), 余血项目检查正常。头颅MRI(2019年2月27日)

显示两侧大脑半球、脑干多发异常信号,脱髓鞘病变(图 8)。

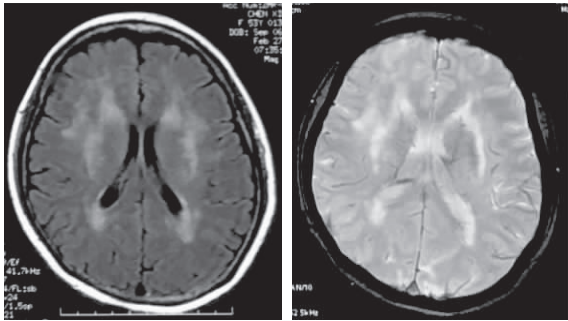


图 8 例 3 之头颅 MRI,可见两侧颞极、丘脑见斑片状稍长 T₁、稍长 T₂ 信号,双侧半卵圆中心、侧脑室旁、基底节、脑干见多发斑片状稍长 T₁、稍长 T₂ 信号

基因检测提示该基因外显子区域发现一处杂合突变:c1010A>G,导致氨基酸改变 p. Y337C (图 9)。

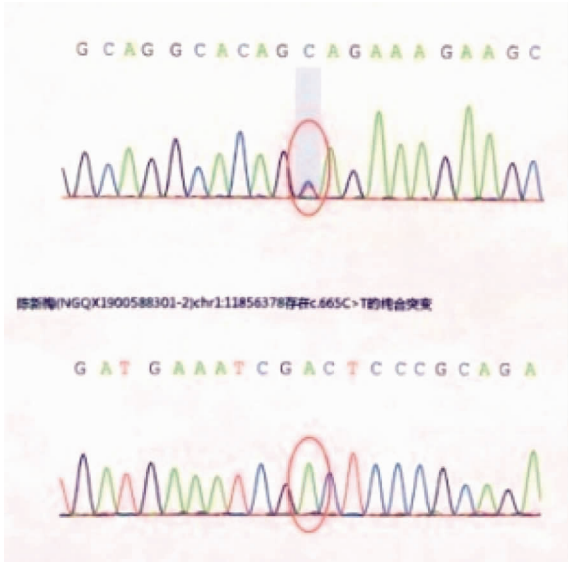


图 9 例 3 之基因检测,提示该基因外显子区域发现一处杂合突变:c1010A>G,导致氨基酸改变 p. Y337C

家系 2,例 4,先证者之子,30 岁,经基因检查证实,其 notch3 存在杂合突变(图 10)。目前无明显神经系统阳性体征。

2 讨 论

CADASIL 是一类家族遗传性、非动脉硬化及淀粉样血管病的特殊类型的颅内动脉疾病,其具有明显的常染色体显性遗传的家族聚集现象^[1]。欧洲 Sourander 等于 19 世纪最先报道 1 例 CADASIL 家

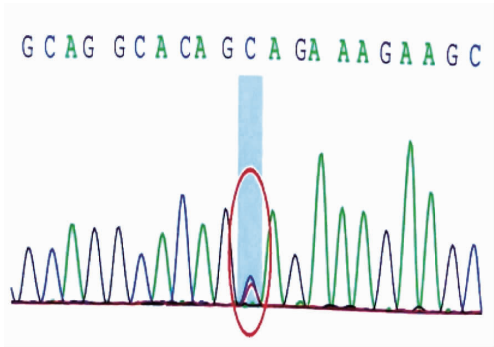


图 10 例 4 之基因检测,提示基因外显子区域发现一处杂合突变存在 c1010A>G 的杂合突变

系,该家系中的 5 例中年患者反复发作脑梗死且伴有进行性认知功能障碍,通过病理检查排除患者脑动脉硬化及血管淀粉样变,故其命名为“遗传性多梗死性痴呆”^[2]。我国最早于 2000 年开始陆续报道本病病例^[3]。

CASASIL 的临床表现有①年龄。目前认为此疾病多在中年发病,发生中枢神经系统症状的年龄为 20~44 岁^[4]。本研究家系 1 患者均在(30±1)岁出现临床表现,且存在遗传早现现象;②中枢神经系统症状。以 TIA 和缺血性脑卒中为临床表现的患者约占八成以上,但多数患者首表现为轻偏瘫、行动困难或进行性认知功能、记忆功能减退、进一步发展为人格障碍等。本研究除家系 2 例 4 患者外,余 3 例确诊病例包括其家系其他的疑似病例均有脑血管疾患,多表现为一侧肢体活动不灵;③常以偏头痛为首发症状,国外较国内患者更常见,且多为先兆偏头痛,中青年患者更常见^[5]。本研究家系 1 中 2 例确诊患者即表现为反复发作头痛,口服止痛药物后可改善。当门诊处理该类以偏头痛为首发症状的患者时常误诊为偏头痛,需完善头颅影像学检查,有助于确诊和筛查;④神经精神症状。随着病情的发展,大部分患者出现进行性加重的脑白质病变,可表现为皮质下痴呆、抑郁、精神异常、痫样发作。本研究家系 1 中先证者姑姑,家系 2 中先证者哥哥均为疑似病例,疾病中晚期后除留有肢体偏瘫,亦出现精神行为异常;⑤脱发。几乎所有的 CARASIL 患者都有青少年脱发的特征性。本研究第 1 组家系有头顶部弥漫性脱发表现(图 2)。第 2 组家系否认脱发,但自幼头发稀疏;⑥其他临床表现。可伴随多颅神经麻痹、听力减退、脊髓疾患、周围神经损害。此外,亦有心肌梗死、心肌缺血等表现的文献报道。个

别病例可有线粒体肌病表现。本研究例3患者SSA52(+),考虑合并干燥综合征。干燥综合征亦可以出现中枢神经系统损害,因其有反复发作、病变部位广泛等特点,可类似MS、NMO等。故此类患者需完善其他相关检查,以鉴别诊断。

辅助检查:MRI对CADASIL诊断有较高的特异性和敏感性,可初步明确及排查如血管源性、退行性、感染性所致的疾患,发现磁共振成像于临床症状出现前10~15年出现阳性,故在诊断CADASIL中该检查非常重要。疾病早期头颅MRI表现为脑室周围白质、半卵圆中心异常信号,后病变逐渐对称性地蔓延至外囊及颞叶前部。疾病发展中期可表现为广泛的白质疏松和皮质下白质内的脑梗死^[6]。近些年,随着科技的飞速发展,高场强、超高场强MRI逐渐进入临床,在神经内科领域的应用可以更好地显示皮层病变。有研究显示该类患者半卵圆中心白质疏松及周围组织小静脉显著减少,由此进一步推测静脉血管的丧失可能会加速脑白质疏松的进展^[7]。此外,通过神经电生理的检查如P300、N1、N2等可判断患者认知功能损伤程度,进一步评估和预判该疾病的严重程度。

CADASIL主要依靠基因检测确诊,常规血、生化指标、CSF测定、心电图、EMG、血管超声和脊髓MRI扫描等有助于早期的鉴别诊断。本研究家系1中例1患者合并有HCY显著高于正常值,余生化指标均未见显著异常。CADASIL患者多于青壮年即发生动脉粥样硬化,较常见脑血管疾病所累及的部位广泛,且临床表现更严重,全身大、中、小动脉均可累及,导致患者较早死亡^[8]。考虑到HCY的升高与动脉粥样硬化、抑制血管再生等呈显著相关性,目前也得到学者们的重视。

病理、基因特点:CADASIL的病理学表现可概括为系统性小动脉病变、大脑深部多发腔隙性梗死和广泛白质脱髓鞘。病理切片可发现具有特征性、颗粒性、嗜钺性沉积物。位点于19q12的notch3基

因是CADASIL的致病基因,其存在杂合突变^[9]。

本研究确诊的病例均为中青年发病,有明确家族史,2例家系有早发脑梗死病史,有的临床出现反复脑卒中、TIA,可伴随头痛、精神行为异常等,有的无明显神经系统定位体征,头颅影像学可见多发性腔隙性脑梗死、弥漫性脑白质病变,基底节、额颞顶叶均可广泛受累,最后行基因检测明确诊断。在临床中如遇到反复发作头痛或无明显脑血管病高危因素的中青年患者,需详细追问家族史,并进一步完善影像学检查,如发现皮层下多发缺血性改变及白质病变或颅内大血管病变、颅内出血时需要提高警惕,必要时完善基因检测,做到早期识别并进行提前干预、治疗,可改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] 刘明霞,刘梦雨,娄昕,等.常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病的MRI特征[J].中国医学影像学杂志,2014,22(4):305-309.
- [2] Sourander P, Wailinder J. hereditary multi-infarct dementia. morphological and clinical studies of a new disease[J]. Acta Neuropathol Berl, 1977, 39(3): 247-254.
- [3] 张津,谢淑萍,陈彪,等. CADASIL 的临床,神经病理与分子遗传学研究[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册, 2000, 27(1): 60.
- [4] Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria[J]. Eur J Neurol, 1998, 3: 219-233.
- [5] Chabriat H, Joutel A, Vahedi k, et al. CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) [M]. In: Barnettl HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, IEd. Stroke, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: 933-943.
- [6] 张微微,尹维民. 纪念CADASIL病20年[J]. 北京医学, 2013, 35(10): 877-880.
- [7] 侯晓夏,孙美,程虹. CADASIL 的临床和影像学特征[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(8): 739-744.
- [8] 顾晓苏,沈丽华,周永. 缺血性脑血管病患者颈动脉斑块与血脂、炎性标志物、高同型半胱氨酸水平的关系[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(24): 4773-4775.
- [9] 侯双兴,王小木,魏东,等. CADASIL 一家系报告及文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 27(11): 1033-1035.

(2019-06-19 收稿)