

显性遗传性脑血管病伴皮层下梗死和白质脑病

袁云

[关键词] 显性遗传性脑血管病;皮层下梗死;脑白质;脑病;综述

中图分类号:R749.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)03-0149-03

[本文标引格式] 袁云.显性遗传性脑血管病伴皮层下梗死和白质脑病[J].中国康复理论与实践,2004,10(3):149-151.

显性遗传性脑血管病伴皮层下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 是 1993 年 Tournier-Lasserre 等人提出的一个新的脑血管病诊断名称^[1],用于取代 1977 年 Sourander^[2,3]以及其他作者报道的遗传性多发性脑梗死性痴呆和此后其他研究者提出的慢性家族性血管性脑病、家族性皮层下痴呆伴动脉性白质脑病、家族性疾病伴皮层下缺血发作和白质脑病以及家族性 Binswanger 病。此病具有显性遗传的特点,临床表现为偏头痛、中年出现反复发作性脑梗死导致假性球麻痹以及痴呆。核磁共振检查显示,脑深部白质和灰质核团出现小的腔隙性梗死和白质脑病。病理检查证实,在脑深部出现许多小的腔隙性梗死、广泛的白质脱髓鞘以及全身性的小动脉病。在电子显微镜下可以发现,疾病特征性的颗粒状致密沉积物出现在血管平滑肌细胞的表面。致病基因位于 19q12 的 NOTCH3。此病在 1993 年第一次 CADASIL 国际会议以前仅报道了 8 个确诊的 CADASIL 家族^[4],但到目前,在世界各地已经发现大约 400 个 CADASIL 家族^[5-9]。亚洲对此病的研究开始于日本,2003 年在泰国和韩国也开始报道此病^[10-12]。国内对此病的理解和认识还需要进一步提高。本文结合我们对 3 个国内 CADASIL 家族的病理和基因观察对此病的研究进展进行综述。

1 发病机理

CADASIL 是一个显性遗传性全身性动脉病。超微结构检查发现,颗粒沉积物分布在小动脉平滑肌细胞的表面,平滑肌细胞萎缩变性,提示 CADASIL 是一个与动脉平滑肌相关的疾病。基因分析发现,位于 19q12^[11]的 NOTCH3 基因存在杂合突变^[9]。NOTCH3 基因在 CADASIL 的发病过程中的重要性已经得到公认,但是其确切的发病机制至今尚未明确。在成人,Notch3 受体特异性表达于动脉血管平滑肌细胞,NOTCH3 基因编码一种兼有受体和信号传导功能的跨膜蛋白,属于 Notch 蛋白受体家族的一员,进化上高度保守,结构上可以分为细胞外的 34 个表皮生长因子样重复序列和胞浆中的 6 个锚蛋白重复序列,前者与配体结合,后者介导细胞内的信号传导^[13],在细胞分化中发挥重要作用。突变均发生于表皮生长因子样重复序列内,造成一个半胱氨酸改为其他氨基酸或者其他氨基酸变为半胱氨酸,半胱氨酸残基的产生或丢失导致表皮生长因子样重复序列内产生奇数的半胱氨酸残基,其结果是:①打破了原

有正常的二硫键形成,导致蛋白构象发生改变,从而影响受体和配体之间的相互作用;②或者导致同型二聚体或异型二聚体在血管平滑肌细胞的堆积,造成血管平滑肌细胞变性。平滑肌细胞的损害导致其分泌的内皮细胞生长因子减少而引起血管内皮细胞的损害,从而出现脑血管自我调节功能障碍和血脑屏障的破坏,出现夜间血压过低,导致脑低灌注状态^[14],出现腔隙性脑梗死以及大脑白质的缺血性脱髓鞘。在其他器官也出现一定的损害,如心脏和周围神经。此外,Notch 信号传导通路直接或间接和线粒体呼吸链的电子传递有关,进一步影响线粒体的功能,导致线粒体结构和功能异常^[15],在骨骼肌可以出现线粒体改变。此外在患者伴随出现的高同型半胱氨酸血症可能对疾病的发展也发挥一定的作用^[16]。

2 病理改变

病理改变主要表现为:全身性小动脉病、多发性腔隙性脑梗死和广泛性白质髓鞘脱失^[15,16]。软脑膜和脑内直径为 200—400 微米的小动脉壁增厚,伴随出现嗜酸性和 PAS 阳性沉积物,血管中层的平滑肌细胞出现变性,而血管内膜一般正常;但我们对国内患者的外周血管检查发现内膜也可以出现肥厚。此外可以见到血管壁纤维性坏死。电子显微镜检查显示,血管壁的平滑肌细胞表面出现颗粒嗜锇性物质(GOM),沉积物不仅出现在脑内不同直径的小动脉,也出现在内脏器官和皮肤小血管壁的平滑肌细胞表面上。沉积物的成分是一种糖蛋白,虽然和红斑性狼疮的血管壁沉积物相似,但免疫染色仅显示有轻度的补体 C₃ 的沉积,没有发现类淀粉样物质和免疫球蛋白沉积;免疫组织化学染色显示,Notch3 蛋白堆积于血管平滑肌细胞的胞膜^[17],虽然与 GOM 邻近但并不在 GOM 内。腔隙性梗死主要出现在中央灰质、皮层下白质和脑桥,此外部分患者存在微出血改变。广泛性的髓鞘脱失出现在大脑和小脑白质,额叶、顶叶和枕叶白质以及脑干最易受累,并且病灶呈对称分布,但弓形纤维一般不受累及。大脑皮层一般没有明显的病理改变。

病理改变主要集中在中枢神经系统,合并心肌梗死也有报道^[18]。根据本人对几个欧洲 CADASIL 家族以及国内患者的病理观察,除中枢神经系统的病理改变外,肌肉和周围神经也出现不同程度的病理改变^[6]。在骨骼肌内可以见到肌纤维坏死、中央核心样改变和微小核心性改变,肌纤维内脂肪增多以及线粒体异常也见于其他报道^[15]。我们发现周围神经可以表现为轻微的轴索型神经病。这些改变均提示,CADASIL 存在全身性多系统的损害,血管改变不只导致中枢神经系统病变。

3 临床表现

患者的发病年龄在 29—74 岁之间(46.9±10)岁,大部分患

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院神经内科。作者简介:袁云(1962-),男,山东青岛市人,博士,主任医师,主要研究方向:神经肌肉病。

者在发病后几年死亡(42—77)岁,平均死亡年龄为(58.7±10.1)岁。我们观察的患者发病年龄和死亡年龄也在此范围之内。主要症状是:①偏头痛;②反复发作的脑梗死或短暂性脑缺血发作和假性球麻痹现象;③痴呆^[15],少见的症状有癫痫、抑郁综合征和神经性耳聋。个别患者有脑微出血以及类似急性脑炎的昏迷现象^[19]。

3.1 脑卒中 80%的患者出现卒中的表现,一般出现在疾病的中期,表现为反复发作的脑梗死或短暂性脑缺血发作,而且是常见首发症状,表现为典型的腔隙综合征如纯运动卒中、共济失调性轻偏瘫、构音不良-笨拙手综合征、纯感觉卒中、感觉运动卒中等^[4,9],随病情的发展出现假性球麻痹症状。一般没有大动脉闭塞导致的大范围脑梗死。在我们发现的家族中,首发症状和主要表现为椎-基底动脉系统的短暂性脑缺血发作。提示在不同的家族中脑缺血的表现可以是前循环,也可以是后循环损害。

3.2 痴呆 在病程晚期出现假性球麻痹和皮层下痴呆(56%)^[4,9]。大约20%的患者仅表现为进行性加重的皮层下痴呆,但一般家族中总有患者存在卒中的表现或病史而不同于其他家族性痴呆,表现为记忆、注意、操作和视空间等方面的障碍。也可以伴随精神方面的异常以及焦虑抑郁现象。

3.3 偏头痛 30%高加索人种的患者出现偏头痛,伴或不伴前兆症状^[4,9]。我们的观察以及亚洲其他国家报道的患者缺乏偏头痛症状^[10-12]。所以偏头痛在亚洲患者不足以作为此病的临床特点之一。

3.4 脑外器官的损害 心肌缺血的临床和电生理改变出现的年龄和脑卒中相同,提示该病全身系统性的小动脉病可以导致多系统损害。我们观察到1例患者存在手足麻木,提示周围神经也存在损害^[18]。也有报道肾脏损害者。

4 辅助检查

4.1 血液检查 血脂、血糖、特殊脂蛋白、凝血功能和免疫功能方面均无异常,个别患者也可以存在轻度血脂升高。许多患者存在同型半胱氨酸升高^[16]。

4.2 影像学改变 所有患者的MRI检查均出现两个主要的改变:①皮层下和中央灰质的多发性小腔隙性梗死^[4,6,8,20,21];②大脑半球内脑室周围白质在T₂相出现高密度信号区,病变区的范围大小不一,不累及U纤维和皮层,其中对称出现在外囊和颞叶前区白质的长T₂信号病灶是此病的MRI特点和重要的指标^[20]。我们的研究和日本的发现^[11]均提示胼胝体也常常被累及。此外,部分患者出现微出血改变^[21]。单光子发射计算机断层(SPECT)发现额叶、颞叶和基底节低灌注是最早的影像学改变。颅脑多普勒超声(TCD)检查可以发现脑血流缓慢^[22],血管数字减影(DSA)检查一般无异常,有时可以发现脑远端动脉的管腔出现节段性的不规则改变。

大脑白质的改变在病程发展中分6个阶段^[4]:①正常,在疾病早期;②血管周围间隙加大;③对称性孤立的单个结节状高信号区;④外囊和颞叶前区白质的大片高信号区;⑤双侧半球白质内大片高信号区的相互融合;⑥小脑和脑干也受累及。应当注意相同的影像学改变也可以出现在没有临床症状的家族成员中,脑桥和小脑损害的表现可以出现在疾病早期^[8]。

4.3 电生理检查 部分患者存在非特异的脑电图改变,心电图

提示存在心肌缺血改变,而我们还发现周围神经传导速度减慢的现象。

4.4 病理检查 此病的确诊依靠病理检查。被广泛采取的脑外组织活检方法是皮肤活检,有时不能取到小动脉,该方法有研究认为阳性率不足50%^[7],也有的检查结果达到100%^[9],皮肤活检Notch3蛋白免疫组化染色可以获得非常高的敏感性和特异性^[17]。我们发现,腓肠神经活检可以发现小动脉病变最严重,而小静脉和毛细血管很少被累及,所以含有小动脉的腓肠神经活检更有利于诊断。电子显微镜检查显示,血管壁的平滑肌细胞表面出现GOM,平滑肌变性改变和沉积物的多少存在密切的关系。

4.5 基因检查 对诊断有很大的帮助,可以发现19q12的NOTCH3突变。有超过50种突变,95%为错义突变^[9]。70% CADASIL患者的基因突变点位于3和4号外显子。我们观察的3个家族中有2个的基因突变在3号外显子。

5 诊断和鉴别诊断

根据中年发病、显性遗传特点、反复发作的脑梗死和皮层下痴呆,应当首先考虑本病的可能^[23]。核磁共振检查是最敏感的早期诊断方法之一,可以发现没有临床症状的患者。确诊此病依靠病理和基因检查,肌肉、神经和皮肤活检的电镜检查可以早期确诊本病,其中直接小动脉活检的诊断价值更大。

鉴别诊断包括遗传病中的遗传性内皮细胞病伴随视网膜膜病、肾病和卒中、MELAS、Fabry病、弹性假黄瘤、家族性类淀粉样脑血管病、Sneddon综合征、显性遗传性正染性白质脑病^[24,25],上述疾病均没有血管平滑肌细胞表面出现GOM现象。其他诸如家族性脂蛋白血症、家族性血小板疾病、高胱氨酸尿症均有各自的生化异常而没有CADASIL的典型病理和基因改变。由于CADASIL也可以散发现^[12],所以散发病例还应当和动脉硬化性白质、多发性硬化、颅内原发性的血管炎和烟雾病等鉴别,基因和病理检查具有重要的鉴别诊断意义。

5.1 遗传性内皮细胞病伴随视网膜膜病、肾病和卒中 本病是累及全身血管的显性遗传性血管病^[26,27],致病基因位于3p21.1-p21.3。其发病机制为毛细血管和小动脉完整性破坏,导致血管通透性增加。组织活检证实血管基底膜显著增厚,由于基底膜由上皮细胞合成,提示原发性的病变在血管内皮细胞。临床表现为中年以后发生的视野暗点、反复的卒中样发作以及肾功能不全和蛋白尿,常伴有不同程度的精神症状。偏头痛也很常见。荧光血管造影显示视网膜血管的病变。头颅MRI发现脑白质长T₁信号,增强后可有明显强化,提示血脑屏障的破坏。脑外组织活检可以诊断此病。治疗应着重于保持毛细血管的完整性以及防止白质病变的进展。抗凝药物也许能阻止和逆转血管内皮细胞损伤。

5.2 弹性假黄瘤 一种常染色体隐性遗传性结缔组织疾病。基因缺陷位于16p13.1的ABCC6基因^[28],该基因编码ATP结合蛋白家族的一种跨膜载体蛋白(MRP6蛋白)。患者属于纯合子或杂合子个体,由于无义和错义突变、基因缺失或转换而发病,导致组织内弹性纤维断裂、凝集和钙化,钙盐在弹性纤维离心性沉积,网状真皮中层和深层出现退化的弹性纤维和嗜碱性吞噬体。临床表现在家族内和家族间存在很大的差异,通常在20岁以后发病,主要包括眼、皮肤和心脑血管系统受到损害的症状,脑部病变主要是早期发病的小梗死。ABCC6基因的测定

有助于家族中高危人群的产前以及亚临床诊断。低钙饮食可以减少钙盐在组织的沉积,延缓病情的发展。

5.3 Sneddon 综合征 系以特发性皮肤广泛网状青斑和缺血性脑血管病为主要临床特点的系统性血管病^[29]。具有家族遗传特性,但致病基因不明确。脑血管壁在早期表现为内皮细胞增生以及纤维粘蛋白基质的形成,后期出现血管闭塞和消失,出现多发性脑小梗死。这些患者常存在抗磷脂抗体的升高或合并抗心磷脂抗体综合征。患者通常先出现皮肤的血管症状,神经系统症状几年后出现,早期表现为弥漫性钝痛或偏头痛,而后出现短暂性脑缺血发作和/或缺血性脑卒中,疾病后期出现近期记忆力减退、健忘甚至严重的智力及情感障碍。头颅 MRI 检查提示多发性小梗死和中度皮质萎缩。头颅 PET 发现额颞叶血流显著减少,与精神异常的表现相吻合。皮肤活检和针对小动脉阻塞程度的检查对早期诊断尤为重要。通过静脉注射环磷酰胺和口服泼尼松龙,可以使心磷脂抗体水平降低,患者一般情况可以得到改善。

6 治疗

目前没有根本的治疗方法。阿司匹林不能防止脑梗死或脑缺血发作的次数,由于存在微出血现象,所以倾向于不用。由于患者存在动脉树的低张力,所以扩张血管的药物由于存在降血压的作用可能有害。目前国外采取乙酰唑胺改善脑血液循环,同时需要服用碳酸氢钠,我们观察的 1 例患者在 1 年之内没有再出现卒中发作,长期的疗效需要进一步观察。

[参考文献]

- [1] Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12 [J]. *Nature Genet*, 1993, 3: 256 - 259.
- [2] Sourander P, Walinder J. Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease [J]. *Acta Neuropathol*, 1977, 39: 247 - 254.
- [3] Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen M, Romero N, et al. Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy [J]. *Stroke*, 1991, 22: 1297 - 1302.
- [4] Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Summary of the proceedings of the first international workshop on CADASIL [J]. *Stroke*, 1994, 25: 704 - 707.
- [5] Sabbadini G, Francia A, Calandriello L, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Clinical, neuroimaging, pathological and genetic study of a large Italian family [J]. *Brain*, 1995, 118: 207 - 215.
- [6] Bergmann M, Ebke M, Yuan Y, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphological study of a German family [J]. *Acta Neuropathol*, 1996, 92: 341 - 350.
- [7] Brulin P, Godfraind C, Leteurtre E, et al. Morphometric analysis of ultrastructural vascular changes in CADASIL: analysis of 50 skin biopsy specimens and pathogenic implications [J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2002, 104: 241 - 248.
- [8] Chabriat H, Mzrisa R, Levy C, et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL [J]. *Stroke*, 1999, 30: 457 - 459.
- [9] Dichgans M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Phenotypic and mutational spectrum [J]. *J Neurol Sci*, 2002, 203 - 204: 77 - 80.
- [10] Uchino M, Hirano T, Uyama E, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-like disorders in Japan [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 977: 273 - 278.
- [11] Iwatsuki K, Murakami T, Manabe Y, et al. Two cases of Japanese CADASIL with corpus callosum lesion [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2001, 195(2): 135 - 140.
- [12] Na DL, Moon SY, Kim HY, et al. A Novel Mutation (C67Y) in the NOTCH3 Gene in a Korean CADASIL Patient [J]. *J Korean Med Sci*, 2003, 18: 141 - 144.
- [13] Weinmaster G. Notch signal transduction: a real rip and more [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2000, 10: 363 - 369.
- [14] Manabe Y, Murakami T, Iwatsuki K, et al. Nocturnal blood pressure dip in CADASIL [J]. *J Neurol Sci*, 2001, 193: 13 - 16.
- [15] de la Pena P, Bornstein B, del Hoyo P, et al. Mitochondrial dysfunction associated with a mutation in the Notch3 gene in a CADASIL family [J]. *Neurology*, 2001, 57(7): 1235 - 1238.
- [16] Flemming KD, Nguyen TT, Abu-Lebdeh HS, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *Mayo Clin Proc*, 2001, 76(12): 1213 - 1218.
- [17] Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis [J]. *Lancet*, 2001, 358: 2049 - 2051.
- [18] Lesnik-Oberstein SA, Jukema JW, Van Duinen SG, et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(4): 251 - 256.
- [19] Schon F, Martin RJ, Prevett M, et al. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 249 - 252.
- [20] O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL [J]. *Neurology*, 2001, 56(5): 628 - 634.
- [21] Lesnik-Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL [J]. *Neurology*, 2001, 57(6): 1066 - 1070.
- [22] Liebetrau M, Herzog J, Kloss CU, et al. Prolonged cerebral transit time in CADASIL: a transcranial ultrasound study [J]. *Stroke*, 2002, 33(2): 509 - 512.
- [23] Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL [J]. *Neurology*, 2002, 59: 1134 - 1138.
- [24] 袁云, 陈清棠, 高唯一, 等. 显性遗传性颗粒型正染性脑白质营养不良 [J]. *中华神经科杂志*, 2001, 34: 159 - 161.
- [25] 张巍, 袁云, 杨延玲, 等. Fabry 病二例患者的血管病变 [J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36: 48 - 50.
- [26] Jen J, Cohen AH, Yue Q, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS) [J]. *Neurology*, 1997, 49: 1322 - 1330.
- [27] Ophoff RA, De Young J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1 - p21.3 [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 447 - 453.
- [28] Ringpfeil F, Pulkkinen L, Uitto J. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum [J]. *Exp Dermatol*, 2001, 10: 221 - 228.
- [29] Lossos A, Ben-Hur T, Ben-Nariah Z, et al. Familial Sneddon's syndrome [J]. *J Neurol*, 1995, 242: 164 - 168.

(收稿日期: 2004-02-13)