

·论著·

CADASIL伴脑出血的临床和基因分析:3例报告

连立飞¹,徐沙贝¹,李杜娟²,梁奇明¹,康慧聪¹,薛峥¹,王芙蓉¹,朱遂强¹

摘要 目的:评估常染色体显性遗传性皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)伴脑出血(ICH)的临床表现、影像学和基因特征。方法:CADASIL伴ICH患者3例,在Pubmed数据库纳入另外25例有详细资料的患者,评估出血性CADASIL的临床表现、影像学特征和基因突变特点。结果:共纳入患者28例,男19例、女9例,平均年龄(54.2±13.4)岁。高血压病是最常见的危险因素(18例,64.3%),50%的患者曾接受抗栓治疗。10例患者以ICH为首发表现,最常见的出血部位是基底节和脑叶。11号外显子R544C位点是最常见的突变位点(46.2%)。18例患者(64.3%)发现数量不等的微出血灶。结论:CADASIL可发生ICH且可能是首发临床表现。严格控制高血压和谨慎使用抗血栓药可能有助于防止CADASIL患者发生ICH。

关键词 常染色体显性遗传性皮质下梗死和白质脑病;脑出血;白质脑病;NOTCH3

中图分类号 R741;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnjc.2019.09.002

连立飞,徐沙贝,李杜娟,等.CADASIL伴脑出血的临床和基因分析:3例报告[J].神经损伤与功能重建,2019,14(9):437-440.

Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in CADASIL: 3 Case Reports LIAN Li-fei¹, XU Sha-bei¹, LI Du-juan², LIANG Qi-ming¹, KANG Hui-cong¹, XUE Zheng¹, WANG Fu-rong¹, ZHU Sui-qiang¹. 1. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Department of Pathology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract Objective: To evaluate the clinical, radiological, and genetic features of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) with intracerebral hemorrhage (ICH) involvement. **Methods:** Three patients admitted to our hospital with CADASIL who presented with ICH symptoms, and additional 25 cases in the Pubmed database using the MeSH terms CADASIL, intracerebral hemorrhage, leukoencephalopathy, and NOTCH 3 were enrolled. Clinical, radiological, and genetic features of the 28 cases were analyzed. **Results:** Of the 28 patients, 9 were female and 19 male, and the mean age was (54.2±13.4) years. Hypertension was the most common risk factor and was present in 18 patients (64.3%). Fifty percent of patients received antithrombotics to prevent ischemic events. ICH was the initial manifestation in 10 patients, and the most frequent sites of ICH were the basal ganglia and brain lobes. R544C in exon11 was the most prevalent mutation (46.2%). Cerebral microbleeds varying in number were found in 18 patients (64.3%). **Conclusion:** ICH may present in CADASIL patients and may be the initial clinical symptom. In addition, strict control of hypertension and cautious use of antithrombotics may be important in the prevention of ICH in CADASIL patients.

Key words CADASIL; intracerebral hemorrhage; leukoencephalopathy; NOTCH 3

常染色体显性遗传性皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy,CADASIL)是一种罕见的遗传性脑小血管病,由19号染色体NOTCH3基因突变造成^[1]。CADASIL的临床表现主要为缺血性脑卒中、智能减退和精神异常,部分患者可伴有偏头痛;影像学表现为大脑白质对称性大片高信号病灶,特征性病变可累及颞极和外囊,多伴有腔隙性脑梗死灶;影像学异常可先于临床表现^[2]。病理上表现为血管平滑肌细胞消失,电镜下以颗粒状嗜锇物质(granular

osmiophilic material,GOM)在真皮深部和皮肤微动脉沉积为特征。CADASIL伴脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)十分罕见。笔者在最近3年的工作中发现3例CADASIL伴ICH患者,结合相关文献分析其临床表现、影像学特征和基因突变特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者1,男,47岁,因“突发言语不清3 d”入院。既往:胃溃疡、脑梗死病史,否认高血压病、冠心病、糖尿病、偏头痛病史,抽烟

作者单位

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

2. 河南省人民医院
(郑州大学人民医院)病理科
郑州 450003

基金项目

华中科技大学同济医学院重大疾病交叉创新团队培育计划项目;湖北省卫生计生委面上项目(No.WJ2019M121);河南省医学科技攻关计划项目(No.2018020401)

收稿日期

2019-02-19

通讯作者

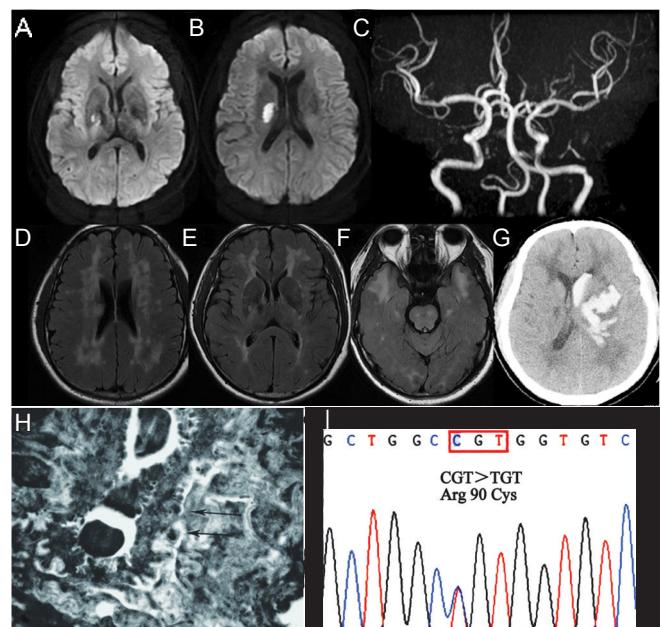
朱遂强
zhusuiqiang@gmail.com

多年,其弟有脑梗死病史。体格检查:体温 36.6 ℃,血压 130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),内科系统体检无明显异常。神经系统查体:简易智能评分(Mini-mental status examination, MMSE)28分,构音不清、左侧肢体轻瘫,四肢腱反射活跃。辅助检查:血常规、血凝四项+D-二聚体、生化、风湿免疫全套、甲状腺功能、输血全套无明显异常。磁共振DWI成像示:右侧基底节、侧脑室旁急性脑梗死(图1A、1B),MRA示主要脑动脉无明显狭窄或畸形(图1C),FLAIR序列显示脑室周围、桥脑、外囊和颞极出现明显脑白质病变和多个皮质下腔隙性脑梗死(图1D、1F),双侧基底节和皮质下白质区域SWI成像出现多个微出血(cerebral microbleeds, CMBs)。患者知情同意后行皮肤活检和基因分析。电镜显示小动脉壁可见特征的GOM沉积(图1H),NOTCH3基因检测发现3号外显子Arg90Cys杂合突变(图1I)。患者住院期间血压正常,未接受任何抗血栓药物,发病后30 d时改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分1分。2月后,患者因“突发意识障碍22 h”再次入院,头颅CT显示左侧基底节区出血、出血破入脑室(图1G)。保守治疗后,患者右侧瘫痪逐渐恢复。

患者2,女,43岁,因“突发头晕伴恶心呕吐10 h余”入院,既往两次脑梗死病史,口服氯吡格雷和阿托伐他汀钙,否认高血压病、冠心病、糖尿病、偏头痛病史,无家族史。体格检查:体温 36.0 ℃,血压 131/84 mmHg。内科体检无异常。神经系统查体:MMSE 评分 30 分,双侧瞳孔等大等圆,双侧鼻唇沟对称伸舌居中,四肢肌力、张力正常,左侧共济运动差,腱反射对称,左侧病理征(+),深浅感觉对称,脑膜刺激征阳性。血常规、血凝四项+D-二聚体、生化、风湿免疫全套、甲状腺功能、输血全套无明显异常。头颅CT示左侧小脑半球及蚓部出血(图2A),DSA检查未见颅内外血管异常,头颅MRI+SWI示:小脑蚓部及左侧小脑半球出血灶;双侧额顶叶皮质下、双侧半卵圆中心、双侧放射冠区、双侧基底节区、丘脑多发缺血梗死灶和白质病变(图2B);双侧基底节及丘脑多发CMBs(图2C)。CADASIL基因检测发现NOTCH3基因第11号外显子Arg544Cys杂合突变合并第3号外显子Arg75Gln杂合突变。3周后复查头颅CT,小脑出血明显吸收(图2D)。

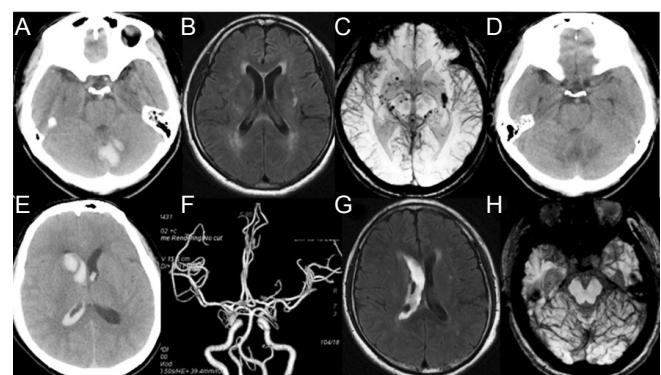
患者3,男,48岁,因“突发头痛3 d”入院,否认高血压、糖尿病、心脏病、偏头痛等病史,无吸烟饮酒史,否认家族史。体格检查:体温 36.7 ℃,血压 138/93 mmHg,心肺腹部检查无异常,MMSE 29分,脑膜刺激征阳

性。血常规、血凝全套、生化、血沉、风湿免疫全套、甲状腺功能、输血全套无明显异常。头颅CT示:右尾状核头出血破入脑室(图2E),头颈部CTA未见明显血管狭窄、动脉瘤或血管畸形(图2F),头颅MRI+SWI示:右侧尾核头区脑出血,出血破入脑室;双侧额叶、顶叶皮质下、双侧半卵圆中心缺血灶(图2G);右侧海马头多发CMBs(图2H)。CADASIL基因检测发现NOTCH3基因第11号外显子Arg544Cys杂合突变。



注:磁共振DWI成像示右侧基底节、侧脑室旁异常高亮信号(A、B);MRA无明显异常(C),FLAIR序列显示脑室周围、桥脑、外囊和颞极脑白质病变和皮质下梗死(D-F);CT示左侧基底节区出血破入脑室(G);H:皮肤活检,电镜显示小动脉壁可见特征的GOM沉积;I:基因检测发现3号外显子Arg90Cys杂合突变

图1 患者1的头颅影像学、电镜及基因分析



注:患者2(A-D):头颅CT示左侧小脑半球出血(A),磁共振FLAIR序列可见半卵圆中心、放射冠、基底节区白质病变(B),SWI示基底节多发微出血灶(C),3周后小脑出血明显吸收(D);患者3(E-H):头颅CT示右尾状核头出血破入脑室(E),CTA未见明显异常(F),磁共振FLAIR序列可见皮质下、半卵圆中心多发小缺血病变(G),SWI示右侧海马头多发微出血(H)

图2 患者2和患者3的头颅影像学表现

1.2 方法

采用“常染色体显性遗传性皮质下梗死和白质脑病”、“脑出血”、“白质脑病”和“NOTCH 3”等主题词在Pubmed数据库进行检索,纳入25例有详细临床表现、影像学特征和基因突变描述的CADASIL伴ICH患者。

2 结果

共纳入患者28例,男性明显较多(19:9),平均发病年龄为(54.2 ± 13.4)岁。高血压病是最常见的危险因素(18例,64.3%),50%的患者曾接受抗栓治疗以预防缺血性事件。最常见的出血部位是基底节,其次是脑叶,其中10例以ICH为首发表现。11号外显子R544C位点是最常见的基因突变位点(46.2%)。28例患者中有18例发现数量不等的CMBs(1~85个),其中3例患者的ICH部位有明显的CMBs,见表1。

表1 CADASIL伴ICH患者的临床、影像学和基因突变特征

	性别	年龄	危险因素	症状	抗栓或他汀治疗	出血部位	基因		CMBs
							外显子	位点	
Werbrouck等 ^[3]	男	45	高血压,HC	偏头痛,CI,ICH	/	基底节	4	R182C	6
Oh等 ^[4]	男	39	抽烟,饮酒,高血压	CI,ICH	抗凝和他汀	颞叶	11	R544C	/
Sano等 ^[5]	男	46	抽烟	CI,痴呆,ICH	抗血小板	壳核	6	A332C	/
Maclean等 ^[6]	男	56	抽烟,饮酒	CI,ICH	抗血小板	额叶	4	R133C	1
Choi等 ^[7,8]	女	68	高血压	TIA,痴呆,ICH	抗血小板(3)	小脑	11	R578C	27
	男	69	高血压,DM	痴呆,ICH	/	丘脑,顶叶	11	R544C	85
	男	61	高血压,饮酒	ICH,头痛	/	基底节	11	R544C	14
	男	48	高血压	ICH,TIA	/	基底节	11	R544C	5
	女	86	高血压,HC	头痛,ICH,行走困难	/	丘脑	/	NA	32
Lee等 ^[9]	男	43	高血压	行走困难,CI,ICH	/	丘脑	4	R133C	/
	女	56	高血压	ICH	抗血小板(5)	丘脑	11	R544C	/
	男	57	高血压	CI,ICH	/	颞叶	11	R544C	/
	男	56	高血压	CI,ICH	/	壳核,顶叶	11	R544C	/
	男	35	高血压	行走困难,ICH	/	壳核	11	R544C	/
Ragoschke-Schumm等 ^[10]	女	47	高血压	CI,ICH	/	小脑	1	NA	25
Pradotto等 ^[11]	男	65	/	痴呆,ICH	抗凝	额叶	13	A680G	3
Kotorii等 ^[12]	女	72	/	行走困难,CI,痴呆,ICH	/	颞叶	18	G975C	/
Rinnoci等 ^[13]	男	4	高血压	ICH	/	基底节	22	A1231C	25
	女	67	高血压,抽烟	ICH	/	基底节	22	A1231C	3
	男	77	高血压,抽烟	ICH,痴呆	/	基底节	14	A728C	2
	男	39	HC,DM	蛛网膜下腔出血	/	脚间池	24	C1298P	25
	女	43	/	ICH	抗血小板和他汀	小脑	11	R544C	12
Koutroulou等 ^[14]	男	30	/	ICH	/	丘脑	4	A169C	/
Zhang等 ^[15]	女	65	高血压	CI,痴呆,ICH	/	丘脑	11	R544C	/
	男	56	高血压,抽烟,饮酒,ICH	ICH	/	顶叶,颞叶	13	C681F	多发
本研究	男	46	抽烟	CI,ICH	他汀	基底节	3	A90C	18
	女	43	CI	ICH	抗血小板和他汀	小脑	11	R544C,A75G	12
	男	48	饮酒	ICH	/	基底节	11	R544C	5

注:DM,糖尿病;HC,高脂血症;CI,脑梗死;TIA,短暂性脑缺血发作

3 讨论

本研究发现CADASIL可出现ICH甚至以ICH为首发表现,这进一步扩展了CADASIL的临床和影像学表现。与高血压性ICH相似,CADASIL患者的出血部位可累及颅内多个部位,然而,最常见的部位仍为基底节区,其次为脑叶;本研究也发现此类患者常伴有多发CMBs,且NOTCH3基因第11号外显子544位点是最常见的突变位点。CADASIL常可被检测到CMBs。荷兰一项研究表明:47%的50岁以上的CADASIL患者可出现CMBs^[16]。另一项研究发现,69%的CADASIL患者中存在CMBs,且主要位于皮质和皮质下,其次为大脑白质、脑干和丘脑^[17]。本研究中的28例患者中有18例(64.3%)存在数量不等的CMBs,多位于深部,这也与欧洲的一项研究相符^[18]。需注意的是CMBs的发现与MRI场强、序列选择等有关^[19];本文纳入的研究未详细描述所用MR场强和序列等参数,可能影响CMBs的发现。本研究中有3例患者在原来CMBs的部位出现ICH,提示CMBs的出现可能有助于增加ICH风险甚至预测ICH的发生^[20,21]。CADASIL是一种小血管病变,其特征性病理改变为GOM沉积于血管平滑肌细胞的基底层,此外的病理表现与高血压病所致的相似。本研究中最常见的危险因素为高血压(64.3%),最常见的出血部位是基底节,这也和高血压性ICH相似。Choi等^[8]发现,与无高血压相比,伴高血压的CADASIL患者出现脑梗死和ICH的概率明显升高,CMBs的数量也明显增多。因此,更严格的控制CADASIL患者的血压可能至关重要,特别是在CMBs存在时。

CADASIL存在多种基因突变位点,尽管之前的数据显示基因型与临床表型无关^[2],但伴ICH者的发病又似乎与特异性基因位点突变有关。在本研究中,11号外显子R544C位点是最常见的突变位点(46.2%)。因此,ICH与R544C突变是否有关联尚有待进一步研究。最近的研究还提示在CADASIL患者中服用抗栓药可能增加ICH的发生^[4,7,9,10]。本研究中,50%的患者接受抗血栓治疗。因此,治疗CADASIL患者时,应仔细权衡缺血与出血的风险,MRI筛查CMBs可能有助于这种风险分层^[20,21]。考虑到ICH的高致残率和死亡率及缺乏证实的CADASIL治疗方案,可能不需要常规使用阿司匹林或抗凝剂来预防复发性缺血性卒中。

迄今为止,尚不清楚CADASIL出现ICH是由基因突变造成还是和高血压、CMBs及特定抗栓药物应用相关的疾病过程,而上述因素的联合可能更易发生ICH。因此,未来的研究应进一步调查CADASIL发生

ICH的潜在机制并指导如何进行卒中预防。

参考文献

- [1] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia [J]. Nature, 1996, 360: 707-710.
- [2] Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, et al. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals [J]. Stroke, 2010, 41: 630-634.
- [3] Werbrouck BF, De Bleeker JL. Intracerebral hemorrhage in CADASIL. A case report [J]. Acta Neurol Belg, 2006, 106: 219-221.
- [4] Oh JH, Lee JS, Kang SY, et al. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage in a patient with CADASIL [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110: 384-386.
- [5] Sano Y, Shimizu F, Kawai M, et al. p.Arg332Cys mutation of NOTCH3 gene in two unrelated Japanese families with CADASIL [J]. Intern Med, 2011, 50: 2833-2838.
- [6] Maclean AV, Woods R, Alderson LM, et al. Spontaneous lobar haemorrhage in CADASIL [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76: 456-457.
- [7] Choi JC, Kang SY, Kang JH, et al. Intracerebral hemorrhages in CADASIL [J]. Neurology, 2006, 67: 2042-2044.
- [8] Choi JC, Song SK, Lee JS, et al. Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring the predominant NOTCH3 mutation R544C [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22: 126-131.
- [9] Lee YC, Liu CS, Chang MH, et al. Population-specific spectrum of NOTCH3 mutations, MRI features and founder effect of CADASIL in Chinese [J]. J Neurol, 2009, 256: 249-255.
- [10] Raghoschke-Schumm A, Axer H, Fitzek C, et al. Intracerebral haemorrhage in CADASIL [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76: 125.
- [11] Pradotto L, Orsi L, Daniele D, et al. A new NOTCH3 mutation presenting as primary intracerebral haemorrhage [J]. J Neurol Sci, 2012, 315: 143-145.
- [12] Kotorii S, Goto H, Kondo T, et al. Case of CADASIL showing spontaneous subcortical hemorrhage with a novel mutation of Notch3 gene [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2006, 46: 644-648.
- [13] Rinnocci V, Nannucci S, Valenti R, et al. Cerebral hemorrhages in CADASIL: report of four cases and a brief review [J]. J Neurol Sci, 2013, 331: 45-51.
- [14] Koutroulou I, Karapanayiotides T, Grigoriadis N, et al. CADASIL presenting with spontaneous intracerebral hemorrhage: report of a case and description of the first family in Northern Greece [J]. Hippokratia, 2016, 18: 76-79.
- [15] Zhang C, Li W, Li S, et al. CADASIL: two new cases with intracerebral hemorrhage [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4: 266-271.
- [16] 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, 247: 683-690.
- [17] Dichgans M, Holtmannspötter M, Herzog J, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study [J]. Stroke, 2002, 33: 67-71.
- [18] Nannucci S, Rinnocci V, Pracucci G, et al. Location, number and factors associated with cerebral microbleeds in an Italian-British cohort of CADASIL patients [J]. PLoS One, 2018, 13: e0190878.
- [19] 潘彦强,许峰,邢变枝,等.急性脑梗死患者脑微出血的危险因素分析[J].神经损伤与功能重建,2019,14: 65-67.
- [20] Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2004, 63: 72-76.
- [21] Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals [J]. Stroke, 2011, 42: 1867-1871.

(本文编辑:王晶)