

遗传性脑小血管病概述

何志义

(中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁 沈阳 110001)

关键词: 遗传性脑小血管病; 脑血管病; 影像学

中图分类号: R743 文献标识码: A 文章编号: 1673-6087(2013)05-0317-03

DOI: 10.3969/j.issn.1673-6087.2013.05.004

脑小血管病是指脑小动脉及微动脉病变引起的一类脑血管病。遗传性脑小血管病是指有明确遗传学机制的家族性脑小血管病^[1]。随着分子遗传学研究的不断深入,越来越多的脑血管病已经归入遗传性脑小血管病,如伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(CARASIL)、伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)、弥漫性躯体性血管角化瘤病(Fabry病)、伴有视网膜病-肾病-卒中的遗传性内皮细胞病(HERNS)等^[2]。本文以目前研究较多的 CARASIL、CADASIL 和 Fabry 病为例,概述疾病的临床和遗传学特点。

CARASIL

一、临床特点

CARASIL 是一种多于青年起病,以脱发、反复卒中中发作、进行性认知水平下降及颈椎、腰椎退行性变为主要特征的常染色体隐性遗传病^[3]。患者多于 10~20 岁开始脱发,20~30 岁出现步态异常,20~40 岁出现腰痛,30 岁左右出现情绪改变及进行性认知损害,平均病程 5~20 年,男性多见,男女比例约为 3:1。约 50% 患者可表现为卒中发作,无卒中发作的患者可单纯表现为进行性认知水平下降,可伴有欣快等精神症状。患者多无高血压病史。部分患者可有皮肤过度角化、干燥症、硬皮病等皮肤表现^[4]。

二、神经影像学特点

影像学可表现为脑白质病变和腔隙性脑梗死。颅脑磁共振成像(MRI)可见大脑白质广泛长 T₂ 信号,基底节、桥脑和大脑脚可见小的散在长 T₂ 信号病灶,病灶可相互融合,偶见胼胝体萎缩^[5]。

三、诊断依据

目前 CARASIL 尚无统一的诊断标准,可参考 Fukutake^[6]于 2006 年制定的诊断标准。主要诊断条件为:①40 岁前出现脑病症状,进行性智能低下、

锥体束征、锥体外系征及假性球麻痹等,影像学病变以弥漫性皮质下脑白质病变为主。②早年(10~20 岁)脱发,尤其头顶部脱发。③急性反复腰痛,伴变形性脊椎病或椎间盘突出。④血压 < 140/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),未服降压药。⑤无肾上腺白质营养不良等侵袭脑白质的疾病。提示为 CARASIL 的参考标准:①双亲或祖父母为血缘婚配者居多。②病程呈进行性,并多次发生脑卒中或阶段性恶化。③脑 CT 和(或)MRI 呈弥漫性脑白质病变,基底节区及大脑白质可见腔隙性梗死。④脑血管造影、单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)提示血管病变及血流减低。CARASIL 诊断的“金标准”为基因诊断。

四、遗传学特点

目前遗传学研究发现某些家系 CARASIL 发病与丝氨酸蛋白酶 1(HTRA1)基因突变相关。这些突变通过改变蛋白酶活性水平来调控转化生长因子 β(TGF-β)家族引起的信号传导,最终导致缺血性脑小动脉病、脱发和脊椎病。HTRA1 基因位于 10q26 区域,共有 9 个外显子,目前已报道第 2、3、4、6 号外显子存在的多种错义突变和无义突变均可引起此病^[3]。我们观察了 1 个 CARASIL 家系,发现其 HTRA1 基因第 4 号外显子上存在 1 个新型错义突变(c.854 C>T),该突变使得 HTRA1 的 1 个组成氨基酸由脯氨酸被替换为亮氨酸(p.P285L),通过三维模型重建发现这一氨基酸替换可削弱 S284 与 S287 之间的氢键,可能由此引起 HTRA1 功能改变^[7]。

五、治疗

目前 CARASIL 尚无特效治疗,针对卒中发作、痴呆等症状可予以对症治疗。目前认为抗血小板药物和抗凝药物对于 CARASIL 没有确切疗效。

CADASIL

一、临床特点

CADASIL 是一种多于中年起病,以偏头痛、反复短暂性脑缺血发作(TIA)或卒中发作、精神异常和认知功能损害为主要特征的常染色体显性遗传病^[8]。患者多于 40~50 岁起病,主要表现为反复 TIA 或缺血性卒中发作和进行性认知功能损害,多无高血压、糖尿病等脑血管病传统高危因素。疾病晚期认知损害症状多进展为痴呆,可伴有步态异常、尿失禁、假性球麻痹等症状。患者多于 40 岁之前出现先兆性偏头痛,偏头痛也为此病的常见首发症状之一。最常见的精神症状为情绪异常,也可有抑郁、躁狂、幻觉和妄想等症状。

二、神经影像学特点

CADASIL 的影像学基本改变是皮质下多发性腔隙性脑梗死、白质病变。颅脑 MRI 可见脑室周围、深部白质广泛性长 T₂ 信号改变,基底节和脑白质多发性点状长 T₂ 信号小梗死灶^[9]。该病颅脑 MRI 最具特征性的改变为双侧颞极白质异常长 T₂ 信号(O'Sullivan's 征)^[10]。

三、诊断依据

CADASIL 尚无国际统一的诊断标准,可参考以下标准。①发病情况:中年起病,多有家族史,符合常染色体显性遗传,多无高血压、糖尿病、高胆固醇等脑血管病危险因素;②临床表现:符合脑缺血性卒中发作、认知障碍或情感障碍等表现中的 1 项或多项;③颅脑 MRI:脑白质广泛对称性高信号病灶,颞极受累明显,伴有多发性腔隙性脑梗死灶;④病理检查:血管平滑肌细胞表面颗粒状嗜锇酸物质(granular osmiophilic material, GOM)或 Notch3 蛋白免疫组化染色呈阳性;⑤基因检查:Notch3 基因突变。同时满足①~③加④或⑤为确定诊断;仅①~③为可疑诊断;仅①~②为可能诊断^[11]。

四、遗传学特点

CADASIL 的发病主要与 Notch3 基因突变相关,该基因在小血管的平滑肌细胞中表达,编码一种大型跨膜受体蛋白^[12-13]。Notch3 基因定位于 19p13.1~13.2,基因突变集中在编码 34 个类表皮生长因子重复序列(EGFRs)区域的外显子 2 至外显子 24^[14],报道最多的突变位于外显子 3 和外显子 4 (70%~80%)。80%的突变为碱基 C→T,使蛋白质中的精氨酸被替换为半胱氨酸^[15]。

五、治疗

目前 CADASIL 尚无特效治疗,针对偏头痛可予非甾体消炎药(NSAIDs)等止痛治疗;针对痴呆,多奈哌齐可能有助于改善行动能力,但对于改善认

知功能并无帮助。不主张应用抗血小板药物或者血管扩张药预防卒中发作^[8]。

Fabry 病

一、临床特点

Fabry 病是一种由于 α 半乳糖苷酶 A (α-galactosidase A, α-GLA) 功能缺陷,鞘糖脂成分在血管内皮蓄积导致皮肤、眼、肾、心脏和神经系统等全身性异常的 X 染色体连锁遗传性疾病。患者多于儿童期或青少年期起病,典型症状包括皮肤血管角质瘤、周围神经病、中枢神经系统损害、眼部症状、心血管症状、肾功能损害等^[16]。皮肤血管角质瘤为本病特征性改变,多位于脐周、腹股沟、臀部等部位,双侧对称,呈点状红黑色的毛细血管扩张团,伴表皮细胞增殖;周围神经病表现为发作性、痉挛性肢端剧烈疼痛,中枢神经系统症状包括卒中发作、血管性痴呆等;眼部症状表现为角膜浑浊、白内障;也可以引起肥厚型心肌病、心瓣膜病、胃肠道反应等;累及肾小管和肾小球可引起肾功能损害。此病多隐匿性起病,病程迁延,最终引起终末期肾脏病、心脏收缩和舒张功能异常、心律失常或脑卒中而危及生命^[17]。

二、神经影像学特点

Fabry 病引起脑微血管病变,引起进行性白质脑病,80%患者早期即可在颅脑 MRI 上观察到白质改变,但此病的神经影像学特异性并不高,极易与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等疾病混淆。颅脑 MRI 显示多发性非对称性的大脑白质 T₂ 高信号,胼胝体少有受累,多无增强效应^[18]。

三、诊断依据

在临床上,发现典型皮肤血管角质瘤、肾功能障碍表现、发作性肢端疼痛的患者可怀疑此病。尿常规显示大量蛋白尿、超声心动图显示原因未明的左心室肥厚以及阳性家族史等有助于诊断。肾脏活组织检查(活检)对于此病的临床诊断非常关键,特别是对于尚不具备基因诊断条件的医院。Fabry 病诊断的“金标准”是基因诊断,对于男性患者,外周血白细胞或血浆 α-GLA 活性检测也可作为确诊标准^[19]。

四、遗传学特点

Fabry 病是 X 染色体连锁隐性遗传性溶酶体蓄积性疾病,致病基因为 α-GLA 基因,位于 Xq22 区域,包含 7 个外显子,任何一个均可突变^[20]。α-GLA 缺乏致使鞘糖脂成分蓄积于体内各器官,引起相应的临床表现。

五、治疗

目前 Fabry 病已有特异性酶替代治疗方法,即利用基因重组技术在体外合成 α -GLA 替代体内缺陷的酶。多个临床研究证实该方法可有效减轻器官损害,改善患者生活质量。酶替代治疗的主要不良反应为输注反应,包括皮疹、头痛、发热等,多数患者可耐受,但对于部分患者,特别是妊娠期及哺乳期女性,可产生特异性抗 α -GLA 免疫球蛋白 G (IgG) 抗体。推荐儿童及青少年男性于 10~13 岁或出现明显症状即开始酶替代治疗,女性在出现明显症状或器官损害进行性加重时考虑酶替代治疗。针对各器官损害可予相应的对症支持治疗,如缺血性卒中或 TIA 可予抗血小板治疗,蛋白尿可予血管紧张肽转换酶抑制剂类或者血管紧张肽受体拮抗剂类药物治疗,肢体疼痛可予止痛治疗等^[21]。

综上所述,遗传性脑小血管病临床表现、影像学、遗传学基础各异,共同之处在于患者多有家族史、有明确的致病基因、小血管病变常累及全身多个系统。临床医师应增加对这类疾病的认识,重视这类疾病的临床诊断,加强相关基因的功能研究,以减少误诊、漏诊,提高患者的生活质量。

[参考文献]

[1] Federico A, Di Donato I, Bianchi S, et al. Hereditary cerebral small vessel diseases: a review [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1/2): 25-30.

[2] 李伟,张在强. 单基因遗传性脑小血管病[J]. *中国卒中杂志*, 2009, 4(5): 400-407.

[3] 何志义. 应重视伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病的临床及基因诊断 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(4): 217-219.

[4] Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(17): 1729-1739.

[5] Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(2): 85-93.

[6] Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): a severe model of cerebral small vessel diseases frequently seen in Japan [J]. *Neurol Med*, 2006, 65: 460-467.

[7] Chen Y, He Z, Meng S, et al. A novel mutation of the high-temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1) gene in a Chinese family with cerebral

autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(5): 1445-1455.

[8] Choudhary S, McLeod M, Torchia D, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013, 6(3): 29-33.

[9] 李伟,李少武,李玉香,等. CADASIL 的磁共振影像学、临床表现及 Notch3 基因的研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(6): 432-436.

[10] McQueen FM, Benton N, Crabbe J, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(9): 859-868.

[11] 袁云. CADASIL 的诊断与鉴别诊断 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(11): 641-643.

[12] Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, et al. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia [J]. *Brain Pathol*, 2002, 12 (3): 371-384.

[13] 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(1): 67-71.

[14] 李伟,张在强,李少武,等. 单基因遗传性脑小血管病: 一种累及多系统的遗传性疾病 [J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(6): 486-490.

[15] Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL [J]. *Neurology*, 2002, 59 (8): 1134-1138.

[16] Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(3): 236-242.

[17] 王吉耀. 内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 649-650.

[18] Böttcher T, Rolfs A, Tanislav C, et al. Fabry disease - underestimated in the differential diagnosis of multiple sclerosis? [J]. *PloS One*, 2013, 8(8): e71894.

[19] Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease [J]. *Lancet*, 2008, 372(9647): 1427-1435.

[20] Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase [J]. *J Mol Biol*, 2004, 337(2): 319-335.

[21] 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(4): 243-247.

(收稿日期: 2013-09-08)
(本文编辑: 王朝晖)