



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.020

· 病例报告 ·

伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病一例

吴积宝 冯刚华 贺玉磊 夏明万

[关键词] 脑小血管病; 单基因遗传病; 青年卒中

[中图分类号] R743, R596.2

[文献标识码] B

患者,男,30岁,因“突发左侧肢体无力2天”入院。患者2天前无明显诱因突然出现左侧肢体无力,躯体突然向左侧倾倒,上肢上抬困难,下肢行走拖曳,无意识障碍、头晕、头痛,无饮水呛咳、吞咽困难,无肢体抽搐等。遂就诊于当地医院,行头颅CT检查结果考虑“急性脑梗死”,口服阿司匹林肠溶片100mg每日1次、氯吡格雷75mg每日1次抗血小板聚集等相关治疗后,症状有所好转。因当地医院诊断为脑卒中病因不明,患者为进一步诊治于我院就诊,门诊以“急性脑梗死”收入我科。既往史:发现“血压升高”4年余,未规律服用降压药物,血压控制不佳;否认糖尿病、冠心病等其他病史,否认家族史和父母近亲婚配史,无烟酒史。体格检查:T 36.2℃,P 100次/分,R 20次/分,Bp 189/135 mmHg,秃顶,神志清楚,双瞳孔直径3mm,对光反射灵敏,双眼活动自如,双眼未引出眼震,双侧颈静脉无怒张,左侧鼻唇沟稍浅,伸舌偏左,构音不清,咽反射存在,颈软,左侧肢体肌力V级,肌张力正常,右侧肢体肌力V级,肌张力正常,四肢腱反射(++),双侧感觉粗测正常,左侧巴氏征(+),右侧巴氏征(-);双侧指鼻试验准确,双侧跟膝胫试验协调。辅助检查结果:当地医院头颅CT检查结果:考虑双侧放射冠、基底节区多发腔隙性脑梗死,请结合临床。入院后辅助检查结果:血常规:WBC计数 $14.42 \times 10^9/L$ (括号内为正常参考值范围,以下相同, $3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$),中性粒细胞计数 $10.65 \times 10^9/L$ ($1.80 \sim 6.30 \times 10^9/L$);心肌酶谱:乳酸脱氢酶谱423.6 U/L($120.0 \sim 250.0$ U/L),肌酸激酶346.5 U/L($50.0 \sim 310.0$ U/L),肌酸激酶同工酶59.3 U/L($0 \sim 25.0$ U/L);肾功能:尿酸 $486.5 \mu\text{mol/L}$ ($208.0 \sim 428.0 \mu\text{mol/L}$);电解质:钾3.44 mmol/L($3.50 \sim 5.30$ mmol/L);肝功能:ALT 64.7 U/L($9.0 \sim 50.0$ U/L),总胆汁酸 $12.6 \mu\text{mol/L}$ ($0 \sim 12.0 \mu\text{mol/L}$),同型半胱氨酸 $16.4 \mu\text{mol/L}$ ($0 \sim 10.0 \mu\text{mol/L}$);尿液分析:蛋白质(++),提示肾功能受损;凝血功能、红细胞沉降率、甲状腺功能、糖化血红蛋白、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子、血糖、血脂及血管炎结缔组织全套均正常。进一步完善头颅磁共振弥散成像检查结果示右侧内囊后

肢急性梗塞可能(图1);水抑制像检查结果示双侧基底节区、桥脑、左侧小脑、双侧放射冠、半卵圆中心区多发腔梗及脑白质病变(图2);磁共振血管成像检查结果示颅内大血管未见明显狭窄。颈动脉彩超检查结果未见动脉狭窄、斑块及动脉粥样硬化样改变。为了排除心源性栓塞的可能,患者同时完善了动态心电图、心脏彩超和经颅多普勒发泡试验,检查结果均为阴性。患者年龄30岁,考虑属于青年卒中,头颅影像学检查结果提示多发腔隙性梗死,脑白质变性,颅内大血管未见明显狭窄及其他大动脉粥样硬化证据,考虑为脑小血管病。追问其病史,患者10余年前无明显诱因开始出现脱发及记忆力下降。结合患者临床、影像学特征及早期脱发病史提示伴有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)可能。完

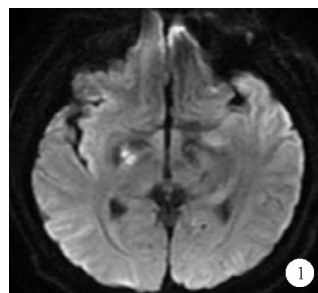


图1 患者头颅磁共振弥散成像检查结果:
右侧基底节区急性腔隙性梗死灶

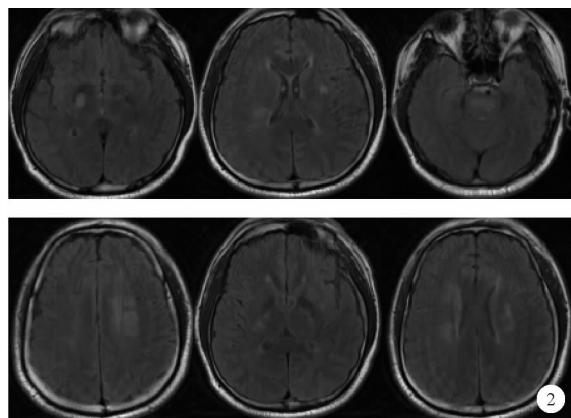


图2 患者头颅磁共振水抑制像检查结果:颅内多发腔梗及
脑白质病变

基金项目:湖南省郴州市科学技术局科技发展计划项目(zdyf201827);
湖南省郴州市第一人民医院级科研项目(N2019-024)

作者单位:423000 湖南省郴州市第一人民医院神经内科

通讯作者:夏明万, E-mail: xiamingwan88@163.com

善 MMSE 评分结果为 24 分,丝氨酸蛋白酶 1 (HTRA1) 基因检测结果显示,该基因存在两处杂合突变,家系验证结果显示,此杂合突变分别来自于其父母(父亲:c. 176G > C, p. R59p; 母亲:c.34delinsTCCT, p. L11_12insS; 图 3)。患者 CARASIL 诊断明确,予以控制血压等对症支持治疗,症状明显好转后出院。2020 年 3 月随访患者恢复良好,可正常生活及工作。

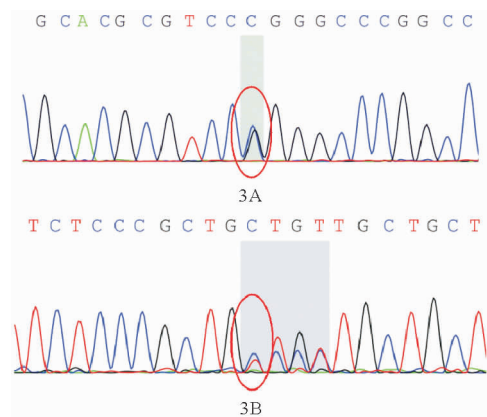


图 3 患者父母基因突变 [A: 患者父亲 (KY-SHTS1900100401-1) chr10:124221344 存在 c. 176G > C 的杂合突变) B: 患者母亲 (KYSHTS1900100401-2) chr10:124221202 存在 c. 34delinsTCCT 的杂合突变]

讨论

本病例为 30 岁青年卒中患者,首发症状表现为偏侧肢体无力。入院后完善脑卒中相关检查均未见动脉粥样硬化证据。考虑到患者为青年卒中,卒中病因不明,追问病史发现其早年开始无明显诱因出现秃发、记忆力下降及反应迟钝等症状,提示遗传性脑小血管病可能。遂进一步完善遗传性脑小血管病相关基因筛查结果示 Notch3 基因未见异常突变,而 HTRA1 基因显示存在两处杂合突变,最终诊断为 CARASIL。本病例特殊之处为患者合并有高血压病史,由于高血压病同样可以表现为上述影像学特点,从而给诊断带来干扰。但患者住院期间监测血糖、血脂及颈动脉超声等结果均正常,头颅 MRA 检查结果也无明显脑动脉粥样硬化改变。因此考虑该患者高血压病可能在此次发病过程中起到了一定影响作用,但不是主要病因。最终经过基因筛查诊断为 CARASIL。由于患者为独生子且未婚,追问其直系亲属及父母均否认认知功能障碍病史和脑卒中病史。但其父亲也为早年脱发,由于经济等原因目前缺乏其父母的相关影像学资料。另外,本例患者并未出现 CARASIL 的典型腰痛症状,且无腰椎影像学资料。这也是本病例的不足之处。CARASIL 属于临床罕见病,大多由日本学者报道。迄今为止,全球关于该病的病例报道仍较少,相关研究也多见于国外。目前我国亦开展了 CARASIL 的相关研究,先后报道了几个家系的临床特点及 10 个 HTRA1 新突变位点。

目前研究表明,CARASIL 是由于 HTRA1 基因突变导致的常染色体隐性遗传病^[1-2]。该基因位于 10 号染色体上,当 HTRA1

基因突变时,由 HTRA1 基因编码的丝氨酸蛋白酶活性散失而致病。因为其编码的丝氨酸蛋白酶参与了转化生长因子 β (TGF- β) 的信号转导通路。所以,其功能障碍后将导致动脉外膜细胞外基质变薄及动脉平滑肌缺失,从而造成血管壁结构破坏导致脑小血管病。最新的动物模型也成功模拟了 CARASIL 的主要血管病理改变,证实了上述发病机制^[3]。目前国内外关于 HTRA1 基因与 CARASIL 相关的突变位点的报道多达 20 余个。但是 HTRA1 基因不同突变类型及不同突变部位或不同外显子所引起的 HTRA1 蛋白活性及 TGF- β 家族信号失控的程度均不一样^[4]。刘楠等^[5]认为目前所报道的 20 余个突变位点患者中出现的不同程度临床表现可能与一定程度的 HTRA1 功能异常有关。所以,其中一部分异常表型与基因突变之间的关系可能不匹配,但仍需今后临床研究中进一步验证。

本例患者的父母目前并未发现 CARASIL 典型的临床症状,一方面由于他们仅是部分基因突变携带者,另一方面则可能与 HTRA1 功能异常程度相关。李伟新等^[6]报道了一个 CARASIL 家系谱,其家系中有成员虽有杂合突变,但目前除秃顶外仍无任何临床表现。另外,该样本在此基因外显子区域发现两处杂合突变,刚好分别来自其父母,符合常染色体隐性遗传。但该位点突变是否有明确的致病性还需进一步进行编码氨基酸性质、氨基酸保守度及家系传递分析验证。何志义教授认为,对于新突变的功能分析及功能研究一方面是要应用生物信息学工具对新突变基因进行功能分析,另一方面则需要应用细胞模型、动物模型来研究新突变基因所导致的 mRNA 及蛋白功能的改变^[7],这也是今后研究该病发病机制方面的热点。

参考文献

- [1] Ibrahim M, Nozaki H, Lee A, et al. A CARASIL patient from Americas with novel mutation and atypical features: case presentation and literature review [J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 44(3-4): 135-140.
- [2] Thaler FS, Catak C, Einhaupl M, et al. Cerebral small vessel disease caused by a novel heterozygous mutation in HTRA1 [J]. J Neurol Sci, 2018, 388: 19-21.
- [3] Ikawati M, Kawaichi M, Oka C. Loss of Htra1 serine protease induces synthetic modulation of aortic vascular smooth muscle cells [J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196628.
- [4] 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.
- [5] 刘楠, 李佳, 陈加俊. 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病 1 例报告并文献复习 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(10): 942-944.
- [6] 李伟新, 刘宇, 郭晓明, 等. 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病一家系 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(10): 823-830.
- [7] 何志义. 应重视伴有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.

(收稿日期: 2020-03-07)

(本文编辑: 余晓曼)