

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颅脑 MRI 表现

张金平 孙冰莲 余永强 潘华 汤永祥 钱振 高萍 刘丰 李惠芬

【摘要】 目的 提高对常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病(CADASIL)的颅脑 MRI 表现的认识。方法 对一家系 2 代 5 例患者进行头颅常规 MR 和 MR 血管成像(MRA)检查。对经 Notch3 基因检查或皮肤组织活检超微病理检查确诊的 3 例和经 MRI 与临床诊断的 1 例 CADASIL 的 MRI 资料进行分析。结果 MR 检查的 5 例中 4 例 CADASIL 均获得明确诊断, 1 例排除诊断。4 例 CADASIL 均见两侧颞叶、额叶和顶叶大致对称性皮层下与侧脑室旁白质病灶, 呈长 T₁、长 T₂ 信号, 但枕叶累及甚少且皮层不受累; O Sullivan 征阳性 4 例, 皮层下腔隙性损害(SLLs) 征阳性 2 例; 3 例半卵圆中心可见多发圆形或卵圆形囊性梗死即“黑洞”, 4 例均见多发圆点状血管周间隙即“胡椒罐盖”样征象; 4 例全部显示胼胝体单发或多发斑片状显著长 T₁、长 T₂ 信号, 其中 2 例伴萎缩; 内囊前肢与外囊均受累, 呈“人”字征; 基底节和脑干可见单发或多发陈旧性腔隙性梗死灶; 1 例伴右侧小脑小片状梗死灶; 4 例全部有轻度至中度的脑干、小脑和大脑萎缩; MRA 颅内 ~ 级较大动脉均未见明显异常。结论 CADASIL 的颅脑 MRI 表现具有一定的特征性, 可为 CADASIL 的初诊和筛选提供重要依据。

【关键词】 脑白质病, 进行性多病灶; 磁共振成像

The cranial MRI appearance of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in a family ZHANG Jin-ping*, SUN Bing-lian, YU Yong-qiang, PAN Hua, TANG Yong-xiang, QIAN Zhen, GAO Ping, LIU Feng, LI Hui-fen. * Department of MR, Tongling People's Hospital, Anhui Province, Tongling 244000, China

【Abstract】 Objective To recognize the cranial MRI appearance in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Methods Five patients with CADASIL from two generations in a family underwent routine MRI and MRA examinations. Three patients with CADASIL were confirmed by the Notch3 genetic testing and the vascular pathological results and one was diagnosed on basis of MR and clinical manifestations. The imaging data from 4 patients with CADASIL were analyzed. Results Four cases achieved preliminary diagnosis of CADASIL and one was excluded by MRI. In 4 patients with CADASIL, bilateral symmetrical, confluent white matter lesions in the subcortical and periventricular regions were seen frequently in the temporal, frontal and parietal lobes, but the occipital lobes were less involved. These lesions appeared as long T₁ and long T₂ signal. O Sullivan sign was shown in all cases and subcortical lacunar lesions was seen in 2 cases. In the centrum semiovale, well-defined, round or oval cystic infarcts (black holes) were demonstrated in 3 cases and multiple tiny round enlarged perivascular spaces (pepperpot appearance) in all cases. The corpus callosum was involved in all cases, and it was evidently atrophic in 2 cases. The anterior part of internal capsule and external capsule were involved in all cases, which appeared as so called “人” shape sign on the axial T₂WI. The lacunar infarcts were present in the basal ganglia and brainstem. Only one case revealed a small infarct in the right cerebellum. Four patients shared mild or moderate atrophy of brainstem, cerebellum and cerebrum. No marked abnormality of large vessels was seen in all cerebral MRA. Conclusions The cranial MRI appearance in CADASIL shows some characteristics. MRI may give some information in the preliminary diagnosis or exclusion of CADASIL.

【Key words】 Leukoencephalopathy, progressive multifocal; Magnetic resonance imaging

作者单位: 244000 安徽省铜陵市人民医院 MR 室(张金平、汤永祥、钱振、高萍、刘丰、李惠芬), 神经内科(孙冰莲、潘华); 安徽医科大学第一附属医院放射科(余永强)

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy,

CADASIL) 是罕见的遗传性疾病, 目前国内仅见几个家系的报道, 有关 CADASIL 的 MRI 表现文献甚少^[1-3]。现将笔者发现的 1 个家系中 4 例 CADASIL 的 MR 检查结果报道如下。

资料与方法

一、资料来源

先证者, 女, 49 岁, 根据其 MRI 与临床表现在铜陵市人民医院初诊为 CADASIL 后, 先后安排其母亲(女, 75 岁)、妹妹(女, 46 岁)、姐姐(女, 55 岁)及弟弟(男, 44 岁)进行了头颅常规 MR 与 MR 血管成像(MRA)检查。MRI 初诊为 CADASIL 的先证者及其姐妹 3 人均进行了血液基因测定, 先证者还进行了上臂皮肤软组织活检电镜病理检查(由北京大学第一医院检测); 其弟弟根据 MRI 初诊为 CADASIL, 其母 MRI 排除了 CADASIL, 2 人因不配合而未进行基因检测。

二、MR 检查方法

采用 Siemens Novus 1.5 T 超导 MR 成像仪进行检查。常规 MR 扫描参数: 横断面 SE 序列 T₁WI TR 500 ms, TE 8 ms, 层厚 5 mm, 层间距 1.5 mm, 19 层; 快速自旋回波(FSE)序列 T₂WI TR 4000 ms, TE 99 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.5 mm, 19 层; 液体衰减反转恢复(FLAIR)序列 T₂WI TR 9000 ms, TE 116 ms, 反转时间(TI) 1000 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.5 mm, 19 层; 矢状面 TSE 序列 T₂WI TR 5280 ms, TE 105 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 0.5 mm, 15 层; 冠状面脂肪抑制 FSE 序列 T₂WI TR 4540 ms, TE 86 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 0.5 mm, 19 层; 横轴面 SE 回波平面成像(SE-EPI)序列扩散加权成像(DWI) TR 3400 ms, TE 97 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.5 mm, 19 层; 扩散敏感因子(b)值 1000 s/mm²。采用常规三维时间飞跃法(3D-TOF) MRA 进行颅脑血管成像。

三、病变分布 MRI 评分标准

病变分布评价(lesion distribution assessment, LDA)采用 Coulthard 等^[4]提出的评分系统。以 T₂WI 上高信号分布于额叶、顶叶、枕叶及颞叶的侧脑室周边或邻近的病灶计数, 评分标准为: 0 分, 无; 1 分, 小于 5 个病灶; 2 分, 5~10 个病灶; 3 分, 大于 10 个病灶或融合。皮层下白质高信号病灶, 评分同上; 深部灰质(deep grey matter, DGM)的尾状核、壳核、苍白球及丘脑病灶给予区分, 评分同上。把中脑、桥脑和延髓作为一个区域(脑干), 小脑作为一

个区域, 评分同上。累及胼胝体的病灶在正中矢状面及两侧各 2 个层面上计算病灶数, 并按上述方法给予评分。

脑萎缩评价: 根据脑裂或小脑沟、侧脑室扩大及脑干大小的表现, 人为地把脑萎缩评分为 0 分, 无; 1 分, 轻度; 2 分, 中度; 3 分, 重度。

结 果

一、CADASIL 的诊断

先证者、其姐姐及妹妹均存在第 19 对染色体的 Notch3 基因突变, 先证者活检组织电镜下见小动脉平滑肌细胞表面有团状聚集的嗜钺性颗粒物质(granular osmophilic materials, GOM)(图 1), 均确诊为 CADASIL; 其弟弟具有典型的 MRI 表现并结合临床表现而诊断为 CADASIL; 其母因缺乏典型 CADASIL 的 MRI 表现而排除了 CADASIL 诊断。4 例 CADASIL 患者的 MRI(T₂WI) 病灶 Coulthard 评分结果见表 1。

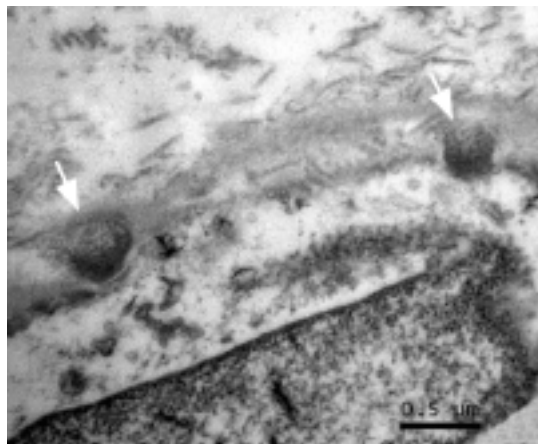


图 1 为先证者上臂皮肤软组织活检的电镜下表现, 血管平滑肌细胞表面见颗粒性电子密度嗜钺颗粒物质(箭, ×40 000)

二、CADASIL 患者的 MRI 征象

4 例患者 T₂WI 上均可见两侧颞叶前部白质融合高信号, 呈 O Sullivan 征(图 2), 两侧内囊前肢及外囊与额桥束区白质高信号, 横轴面上呈“人”字征, 而内囊后肢均未见明显异常信号(图 3); 受累脑叶的皮层信号均未见异常(图 4); 胼胝体均见单发或多发斑片状长 T₁、长 T₂ 信号, 2 例伴明显萎缩(图 5); 在半卵圆中心均出现大小不一的类圆形脑脊液样显著长 T₁、长 T₂ 异常信号, 在 T₁WI 上均可见散在较小圆点状低信号, 呈“胡椒罐盖”样(图 6), 3 例还可见散在较大圆形或卵圆形低信号, 呈“黑洞”(black holes)(图 7)。

2 例可见两侧颞叶和额叶皮层下腔隙性损害

表 1 4 例 CADASIL 患者的 MRI 病灶 Coulthard 评分(分)

患者	年龄	脑萎缩				单侧病灶				双侧病灶				总分
		Sul	V	Fol	BS	CC	BG	BS	Cer	CC	BG	BS	Cer	
先证者	49	1	2	1	2	0	0	1	0	3	3	0	0	
其姐姐	55	2	1	2	2	0	0	1	1	1	1	0	0	
其妹妹	46	1	1	1	2	0	0	2	0	3	2	0	0	
其弟弟	44	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	

患者	皮层				皮层下				侧脑室周				总分
	F	P	O	T	F	P	O	T	F	P	O	T	
先证者	0	0	0	0	3	3	0	3	3	3	1	3	32
其姐姐	0	0	0	0	3	2	0	3	3	3	1	3	29
其妹妹	0	0	0	0	3	0	0	3	3	3	0	1	25
其弟弟	0	0	0	0	3	3	0	3	3	3	2	3	27

注: Sul: 脑沟; V: 侧脑室; Fol: 小脑裂; BS: 脑干; CC: 胼胝体; BG: 基底节; Cer: 小脑; F: 额叶; P: 顶叶; O: 枕叶; T: 颞叶

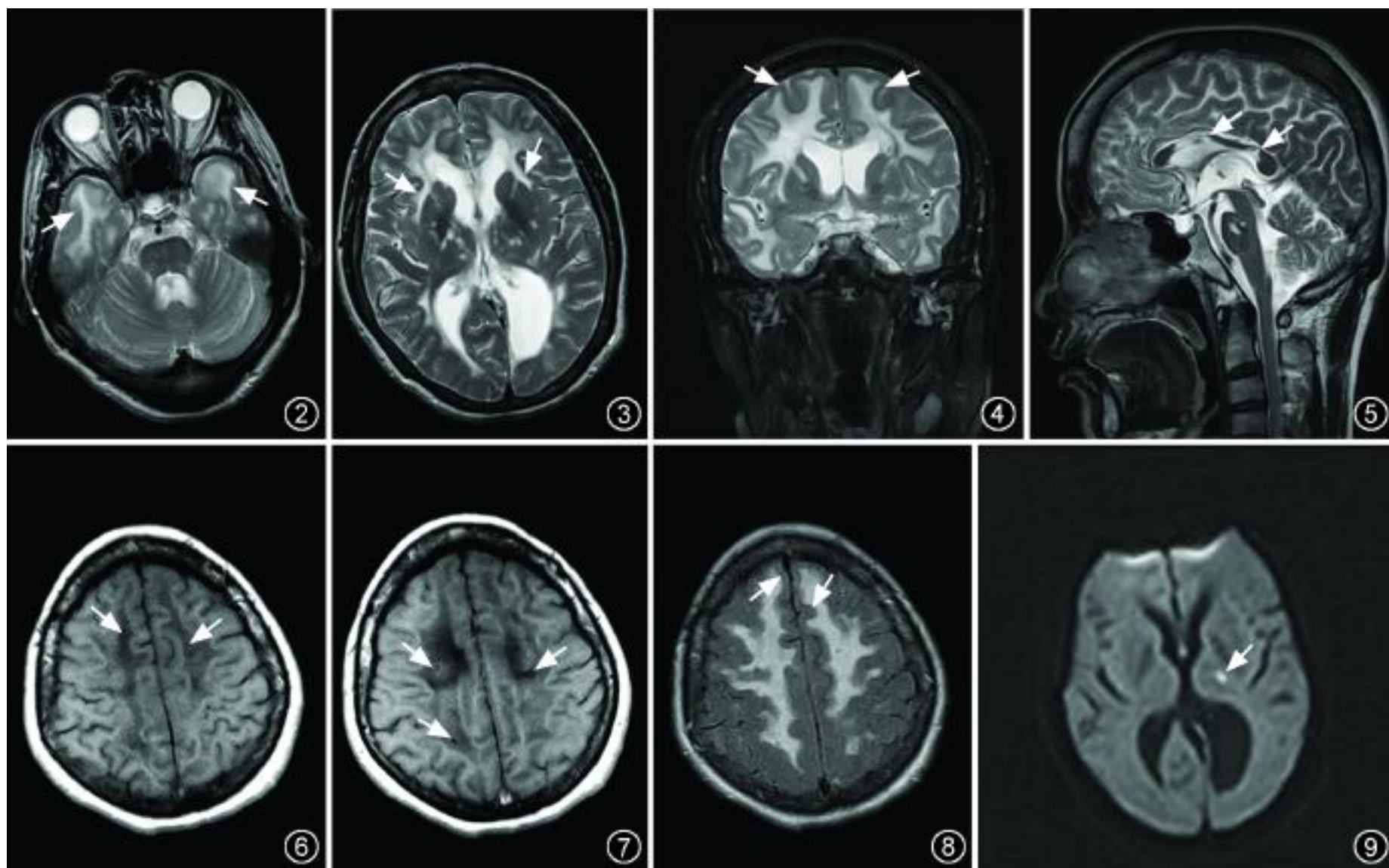


图 2 为先证者颅底水平横断面 T₂WI, 示 O Sullivan 征(箭) 图 3 为先证者头颅基底节水平横断面 T₂WI, 示“人”字征(箭)和基底节多发梗死灶 图 4 为先证者头颅冠状面脂肪抑制 T₂WI, 示病变脑叶的皮层不受累及, 信号正常(箭) 图 5 为先证者妹头颅正中矢状面 T₂WI, 示萎缩胼胝体全层受累异常高信号区(箭), 另可见桥脑梗死灶 图 6 为先证者头颅半卵圆中心水平横断面 T₁WI, 示“胡椒罐盖”样表现(箭) 图 7 为先证者头颅半卵圆中心水平横断面 T₁WI, 示“黑洞”(箭) 图 8 为先证者头颅半卵圆中心水平横断面液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列的常规像, 示皮层下腔隙性损害 (SLLs)(箭) 图 9 为先证者颅基底节水平横断面扩散加权成像 (DWI), 示左侧丘脑小片状新鲜梗死, 呈高信号(箭)

(subcortical lacunar lesions, SLLs), 表现为皮层与白质之间多发异常长 T₁、长 T₂ 信号, 与脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 信号一致, 呈线状排列的 1 组小圆形病灶, 在自由水抑制 FLAIR 或 T₁WI 上显示较满意(图 8)。先证者 DWI 上左侧丘脑小片状高信号(图 9)。

4 例患者颅脑 MRA 示 ~ 级较大动脉均未见明显异常。

讨 论

一、CADASIL 研究概况

CADASIL 是 1993 年 Tournier-Lasserre 等^[5]首

次报道诊断标准,同年在法国巴黎召开的首届国际 CADASIL 专题研讨会上,此命名得到广泛认同^[6]。本病病理基础为软脑膜和脑内直径为 200 ~400 μm 的小动脉中层平滑肌变性及动脉壁纤维增厚致动脉管腔狭窄,从而影响脑组织的血液供应,导致脑深部多发腔隙梗死、广泛性白质髓鞘脱失以及脑内微灶性出血(microhemorrhage)^[7-8]。基因检测已明确本病是第 19 对染色体的 Notch3 基因突变所致,诊断金标准是电子显微镜下发现血管平滑肌细胞基底膜出现颗粒性电子密度 GOM,而基因检查进一步完善了疾病的诊断^[7,9]。本组 3 例均存在第 19 对染色体的 Notch3 基因突变,先证者皮肤软组织血管活检电镜病理证实。

研究普遍认为本病在欧美国家发病较多^[7,10-11],近几年亚洲地区开始陆续报道^[12]。国内相关病例报道的文献有数篇,但多围绕已发现的几个家族^[1-3,7]。本组应为新发现的家族。

二、CADASIL 的颅脑 MRI 表现

1. 幕上结构:两侧大脑皮层下和侧脑室周白质病灶对称分布,以融合为主, T_1 WI 呈低信号, T_2 WI 呈高信号,在冠状面或矢状面 T_2 WI 上可见弓状纤维及其周边明显异常高信号,其走向与神经纤维走向一致,这些改变为脱髓鞘、梗死、扩大的血管周间隙等病理改变的综合反映^[4]。从本组资料来看,4 例颞叶前部皮层下改变均较有特征,病灶以融合为主,O Sullivan 等^[13]认为这与本病易较早累及该区有关,并把 T_2 WI 上该部位高信号定义为 O Sullivan 征,系本病特征性表现,其对本病诊断的敏感性为 89%,特异性为 86%。Coulthard 等^[4]提出,虽然以前常用的 Scheltens 评分系统已较广泛用于脑白质病变的 MRI 半定量分析,但它不能全面地反映 CADASIL 患者的脑内病灶分布,因此提出了更全面的新的评价系统,即考虑到病灶数目,特别记录皮层下白质及胼胝体病灶数,同时还考虑到脑萎缩因素。从 Coulthard 的评分结果可以得出,病灶常累及颞叶、额叶及顶叶白质;很少累及枕叶,如有累及,范围较小,这也是本组病例的 MRI 特征之一,与文献报道相仿^[4]。本组 4 例在横断面 T_2 WI 上可清楚显示病灶累及内囊前肢和外囊,与前部的额桥束相连,呈高信号,笔者称之为“人”字征。有学者认为外囊病变也为脱髓鞘,主要是因为钩状纤维束走行通过外囊的前下缘,而它又是部分额叶与颞前叶和颞极之间的联络纤维^[3]。本组尚无一例内囊后肢明显受累,推测可能是因为内囊前肢早期易受累而

后肢不易受累或病程发展未到该阶段。

4 例中无一例有脑皮层受累而信号异常的表现,这与文献报道一样,也有助于与其他类型的梗死鉴别^[4]。

本组病例深部灰质变化均以对称性改变为主,病灶新旧不一,以陈旧性显著长 T_1 、长 T_2 信号的腔隙病灶表现为主,其信号强度与 CSF 一致,FLAIR 上信号可被完全抑制;可夹杂少许新鲜病灶,在 DWI 上呈显著高信号,本组仅发现先证者 1 例左侧丘脑新鲜灶。

Coulthard 等^[4]描述的 CADASIL 患者半卵圆中心主要见 3 种病灶信号表现:(1)白质区大片状大致对称的边界不清的融合长 T_1 、长 T_2 信号,病理上为尚未液化的梗死或脱髓鞘区,为供养脑白质的血管发生病变所致;(2)边界清楚的较大圆形或椭圆形显著长 T_1 、长 T_2 区为囊性梗死,在 T_1 WI 上呈低信号,称之为“黑洞”,为小的穿支血管闭塞所致,这一点已被 CADASIL 患者的尸解所证实;(3)1 ~ 2 mm 直径的小圆点状病灶,呈显著长 T_1 、长 T_2 ,在 T_1 WI 上呈低信号,貌似“胡椒罐盖”样(pepperpot appearance),病理为扩大的血管周围间隙(Virchow-Robin space)。这些表现本组绝大多数病例可见。

van den Boom 等^[8]把 SLLs 作为诊断 CADASIL 的指标之一,通过 34 例 CADASIL 与 75 例具有血管危险因素的老年人及 16 例荷兰型遗传性脑出血性淀粉样病(hereditary cerebral hemorrhage with Amyloidosis-Dutch type, HCHWA-D)患者做对照研究,结果发现对照组无一例出现 SLLs,而 CADASIL 组中 59% 可见此征象,并认为 SLLs 早期出现在颞叶前部,随后可向颞叶后部及额叶发展,但无一例出现在顶叶和枕叶。在 CADASIL 患者尸检病理中证实了 SLLs 是扩大的穿支动脉血管周围间隙,认为 SLLs 对诊断 CADASIL 的敏感性为 59%,特异性为 100%。SLLs 发生率随着患者的年龄增大而升高^[8,14]。本组 2 例中可见 SLLs,是采用 5 mm 层厚 FLAIR 序列横断面观察到的,没有 van den Boom 等^[8]采用 2 mm 层厚 FLAIR 序列横断面观察得那么清晰。笔者认为,“胡椒罐盖”样表现与 SLLs 可能是同一种病理改变的不同影像描述。

胼胝体全层受累为本症的又一特征性表现。本组 4 例 MRI 显示胼胝体均有不同程度的信号异常,在 T_2 WI 正中矢状面上很易显示小片状高信号,可多发;有 2 例伴胼胝体萎缩。Coulthard 等^[4]认为,胼胝体全层受累是 CADASIL 的重要诊断依据,而这

一表现在动脉硬化性血栓性脑梗死很少出现;另外,因大脑前动脉分支供养大部分胼胝体的血液,此处血栓非常少见;相比之下,基于血管疾病的 CADASIL 特别容易侵犯这些小动脉。

2. 幕下及脑干结构: Chabriat 等^[15]对 75 例 CADASIL 患者的 MRI 研究发现,天幕下损害主要发生在脑干,桥脑最多(100%),其次为中脑(69%)、延髓(35%),为继发性小穿支血管闭塞所致,但小脑一般不受累。本组 4 例中均可见脑干异常长 T_1 、长 T_2 信号,与脑脊液信号一致,呈腔隙性梗死改变,且均累及桥脑部,仅有 1 例累及左侧大脑脚。一般认为 CADASIL 累及小脑少见,这归因于供养小脑的动脉以皮层支较多,白质部供血动脉较少^[4]。本组仅见 1 例右侧小脑半球受累。

关于脑萎缩问题,本组均可见轻度至中度脑干萎缩及轻度小脑萎缩;3 例呈轻度大脑萎缩,1 例呈中度萎缩。大脑萎缩主要表现为侧脑室对称性扩大,但大脑沟加深和脑池扩大均不明显,且白质病变范围越广则侧脑室扩张就越明显,有学者认为,侧脑室扩张与脑白质疏松有关^[11]。

三、CADASIL 的 MRI 鉴别诊断

MRI 对本组 4 例 CADASIL 均作出初诊,先证者母亲的头颅 MRI 仅示双侧额顶叶白质及基底节区多发性小片状长 T_1 、长 T_2 病灶,因缺乏上述典型 CADASIL 的 MRI 征象而考虑为脑梗死,排除了 CADASIL。因此, MRI 对 CADASIL 具有较高的诊断和筛选价值。遗憾的是先证者母亲及弟弟因不能配合行基因检查或皮下组织病理检查而未能确诊或排除。需要与 CADASIL 相鉴别的疾病主要还有 Pick 病、肾上腺脑白质营养不良、多发性硬化(multiple sclerosis, MS) 及 Bingswanger 病等^[16]。掌握 CADASIL 的 MRI 典型表现,一般不难鉴别。

志谢 北京大学第一医院神经内科袁云教授为本研究的基因学和皮肤组织活检电镜检查提供了大力支持

参 考 文 献

- [1] 金得辛,陈秀芸,张旭. 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的磁共振表现与早期特征. 中华神经科杂志, 2006, 39: 133-134.
- [2] 张巍,吕鹤,王朝霞,等. 5 个 CADASIL 家族的核磁共振改变特点. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22: 135-137.
- [3] 谢晟,闫锐,肖江喜,等. 2 个 CADASIL 患者的弥散张量成像与 20 例正常人的比较. 实用放射学杂志, 2005, 21: 358-360.
- [4] Coulthard A, Blank SC, Bushby K, et al. Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL. Br J Radiol, 2000, 73: 256-265.
- [5] Tournier-Lasserre E, Joutel A, Meike J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nature Genetics, 1993, 3: 256-259.
- [6] Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Summary of the proceedings of the First International Workshop on CADASIL. Paris, May 19-21, 1993. Stroke, 1994, 25: 704-707.
- [7] 袁云. CADASIL 的研究进展及其我们存在的问题. 中国民康医学杂志, 2005, 17: 455-457.
- [8] van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, et al. Subcortical lacunar lesions: an MR imaging finding in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Radiology, 2002, 224: 791-796.
- [9] Federico A, Bianchi S, Doti MT. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis. Neurol Sci, 2005, 26: 117-124.
- [10] Mykkanen K, Savontaus ML, Juvonen V, et al. Detection of the founder effect in Finnish CADASIL families. Eur J Hum Genet, 2004, 12: 813-819.
- [11] Mandellos D, Limbitaki G, Papadimitriou A, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in a Greek family. Neurol Sci, 2005, 26: 278-281.
- [12] Kim Y, Kim JS, Kim G, et al. Two novel mutations of the NOTCH3 gene in Korean patients with CADASIL. Mutat Res, 2006, 593: 116-120.
- [13] O Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. Neurology, 2001, 56: 628-634.
- [14] 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. Radiology, 2003, 229: 683-690.
- [15] Chabriat H, Mrissa R, Levy C, et al. Brain stem MRI single abnormalities in CADASIL. Stroke, 1999, 30: 457-459.
- [16] Auer DP, Putz B, Gossel C, et al. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. Radiology, 2001, 218: 443-451.

(收稿日期: 2007-03-26)

(本文编辑: 张琳琳 高宏)