



· 误诊分析 ·

易误诊为颅内感染的发热后出现持续性癫痫的皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病患者一例报道并文献复习

陈艳, 赵珊珊

【摘要】 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)是一种中年发病的、非动脉硬化性、遗传性脑小动脉疾病,其典型临床表现为先兆性偏头痛、反复发作的脑卒中、多发性皮质下梗死、情感障碍、进行性血管性痴呆和认知功能损伤,但合并癫痫发作者较少见。本文主要分析1例易误诊为颅内感染的发热后出现持续性癫痫的CADASIL患者的临床特征、诊疗注意事项并进行文献复习,以增加临床医生对CADASIL诊断及鉴别的认识。

【关键词】 皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病;误诊;癫痫持续状态;颅内感染;病例报告;历史文献

【中图分类号】 R 743 R 596 **【文献标识码】** D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.025

陈艳, 赵珊珊. 易误诊为颅内感染的发热后出现持续性癫痫的皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病患者一例报道并文献复习 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (10): 131-134. [www.syxnf.net]

CHEN Y, ZHAO S S. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy patients with persistent epilepsy after fever misdiagnosed as intracranial infection: a case report and literature review [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (10): 131-134.

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy Patients with Persistent Epilepsy after Fever Misdiagnosed as Intracranial Infection: a Case Report and Literature Review CHEN Yan, ZHAO Shanshan

Department of Neurology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: ZHAO Shanshan, E-mail: zhaoshsh826@hotmail.com

【Abstract】 Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) is a middle-aged, non atherosclerotic, hereditary small cerebral artery disease, its typical clinical manifestations are migraine with aura, recurrent stroke, multiple subcortical infarcts, affective disorders, progressive vascular dementia, and cognitive impairment, while seizures is relatively rare. This article mainly analyzed the clinical features and precautions for diagnosis and treatment of a CADASIL patient with persistent epilepsy after fever who were easily misdiagnosed as intracranial infection, aiming to improve clinicians' understanding of the diagnosis and identification of CADASIL.

【Key words】 CADASIL; Diagnostic errors; Status epilepticus; Intracranial infection; Case reports; Historical article

皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy, CADASIL)是一种中年发病、非动脉硬化性、遗传性脑小动脉疾病^[1],其典型临床表现为先兆性偏头痛、反复发作的脑卒中、多发性皮质下梗死、情感障碍、进行性血管性痴呆和认知功能损伤,而合并癫痫发作者较少见^[2-3]。中国医科大学附属第一医院收治了1例因发热后出现癫痫持续状态而就诊的且易被误诊为颅内感染的CADASIL患者,本文主要分析其临床特征、诊疗注意事项并进行文献复习,现报道如下。

1 病例简介

患者,女,57岁,因“头痛、发热5d,抽搐发作3d”于2017-10-31收住中国医科大学附属第一医院神经内科。现病史:于入院5d前出现间断性头痛,头痛部位主要位于后枕部,呈针扎样,每次持续半小时左右,无恶心、呕吐,可自行缓解,未给予特殊处置。当天下午患者自觉发热,测体温最高达38.5℃,自行服用阿司匹林后头痛、发热等症状未见好转,遂于次日就诊于外院,经抗感染治疗后头痛、发热等症状仍未见明显缓解。入院3d前患者突然出现抽搐,表现为双眼上翻、牙关紧闭、双上肢屈曲、僵硬,伴意识不清、舌咬伤,无大小便失禁,抽搐持续约5min后缓解,但患者意识未转清。间隔2h后患者又抽搐1次,症状与上次类似,故就诊于本院急诊科,给予对症治疗,患者于入院2d前意识逐渐

110000 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第一医院神经内科
通信作者:赵珊珊, E-mail: zhaoshsh826@hotmail.com

清楚，并自觉头痛症状明显缓解，体温也下降至 37℃左右。为求系统诊治收入本院神经内科病房。既往史：患者既往发生 2 次脑梗死。2011 年出现右手指麻木，后逐渐进展为右半身麻木，于外院诊断为脑梗死。此次发病后 1~2 个月逐渐出现情绪抑郁、不开心、不愿与外界接触等症状，并出现间断性头痛，以后枕部为主，呈针刺样，每次持续约半小时，无恶心、呕吐。2012 年患者突然出现右眼外斜、复视，于外院就诊，按脑梗死方案治疗 1 周后上述症状好转，但出现言语不清。之后言语不清、表达不流畅的症状持续存在，抑郁症状略有缓解。否认其他病史。家族史：患者父亲 50 岁患脑梗死，60 多岁死亡；一位兄长曾患脑梗死（家族谱系图见图 1）。个人史、婚育史无特殊。

专科查体：意识清楚，言语不清且迟缓，发音构音不良，查体合作。情感淡漠，近期记忆力、计算力下降。双侧瞳孔等大正圆（直径约 3.5 mm），光反应灵敏。双侧眼睑无下垂，双眼球向各方向运动充分，无复视。双眼视力、视野正常。双侧额纹及鼻唇沟对称、伸舌居中。无饮水呛咳及吞咽困难。四肢肌力 5 级，肌张力正常。四肢腱反射正常，双侧病理征阴性。双侧指鼻试验、轮替试验、跟膝胫试验稳准。痛觉、位置觉、运动觉等查体未见明显异常。

实验室检查：（1）血常规：白细胞计数 $6.6 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞分数 0.91，红细胞计数、血红蛋白、血小板计数均在参考范围，降钙素原 0.06 $\mu g/L$ ，C 反应蛋白 29.40 mg/L，抗链球菌溶血素 O 测定：283.80 U/L。（2）血脂分析：低密度脂蛋白胆固醇 4.51 mmol/L、三酰甘油 1.97 mmol/L、总胆固醇 6.12 mmol/L。（3）2017-11-03 行腰椎穿刺检查：脑脊液无色透明，压力 120 mm H₂O（1 mm H₂O = 0.009 8 kPa），蛋白 497 mg/L，氯离子浓度 123 mmol/L，糖 4.2 mmol/L，白细胞计数 $8 \times 10^6/L$ ，多核细胞比值 87%。肝肾功能、血离子、凝血功能、甲状腺功能、肿瘤标志物、风湿系列、梅毒、人类免疫缺陷病毒（HIV）联合试验等未见异常。

辅助检查：2017-11-02 行脑电图检查示两侧导联可见稍多的 10~30 μV 、3~7 c/s 的 $\delta \theta$ 波； $\delta \theta$ 波尤以左侧额导联为主。脑地形图检查示 θ 频带功率值左侧 > 右侧（见图 2）。2017-11-04 行颅脑磁共振成像（MRI）检查示左侧枕部局部脑组织略肿胀，可见斑片状稍长 T2 信号影，其内有条形短 T1 信号影，Flair 呈高信号，增强扫描呈脑回样强化；双侧额顶叶皮质下、基底核区及侧脑室旁可见斑点、片状长 T2 信号影，Flair 呈高信号，脑白质疏松（见图 3）。颅脑磁共振血管成像（MRA）检查未见明显异常（见图 3）。2017-11-07 行肺 CT 检查示未见明显异常。

诊治：入院第 2 天患者头痛次数和程度均较入院前减轻，并未再出现抽搐。住院期间曾一度发热、咳嗽等，给予抗感染治疗后缓解。本例患者反复缺血性脑卒中病史 6 年，颅脑 CT 或 MRI 检查示多发皮质下梗死灶，且患者的父亲及兄长均曾患脑梗死，怀疑患者是 CADASIL。征得患者家属同意后采集患者及其儿子外周静脉血进行 NOTCH3 基因突变检测，NOTCH3 基因分析显示：该样本在此基因的 exon4 发现 1 个杂合突变点：c.457C>T（编码区第 457 号核苷酸由胞嘧啶变为胸腺嘧啶），导致氨基酸改变 p.R153C（第 153 号氨基酸由精氨酸变为半胱氨酸），为错义突变。患者儿子该位点杂

合突变（见图 4、5）。故确诊为 CADASIL。患者出院后 1 年内余未再出现肢体抽搐等不适，未规律用药，亦未复查。

2 讨论

CADASIL 是一种非淀粉样变性、非动脉硬化性家族遗传性脑血管病，其致病基因为 NOTCH3 基因，目前已发现该基因有超过 270 种突变类型，且突变均位于 2~24 号外显子^[4-5]。本例患者突变位于 NOTCH3 基因 exon4，为 c.457C>T，导致第 153 号氨基酸的密码子由精氨酸替换为半胱氨酸，即 p.R153C。研究显示，NOTCH3 基因变异不属于多态性位点，在人群中发病率极低，且与 CADASIL 有关^[6]。CADASIL 的临床特征为：伴有先兆的偏头痛、皮质下缺血、情感障碍、痴呆，无明显脑血管病危险因素，其中脑卒中样发作及认知

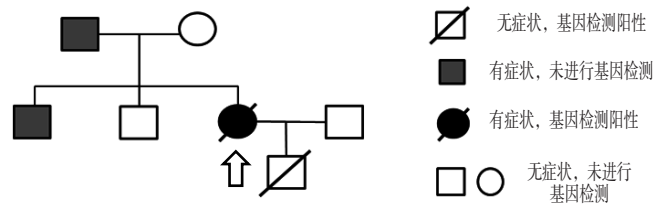


Figure 1 Pedigree of the family



注：两侧导联可见稍多的 $\delta \theta$ 波， $\delta \theta$ 波尤以左侧额导联为主

图 2 患者脑电图检查结果

Figure 2 The electroencephalogram of the patient

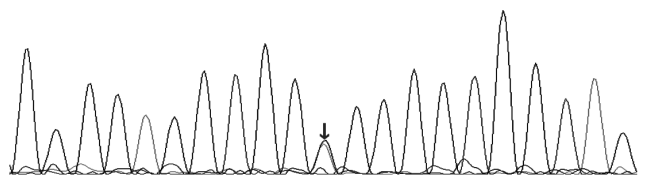


图 4 患者的 NOTCH3 基因分析

Figure 4 The genetic analysis of NOTCH 3 gene of the patient

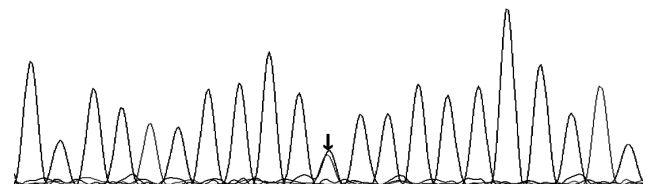
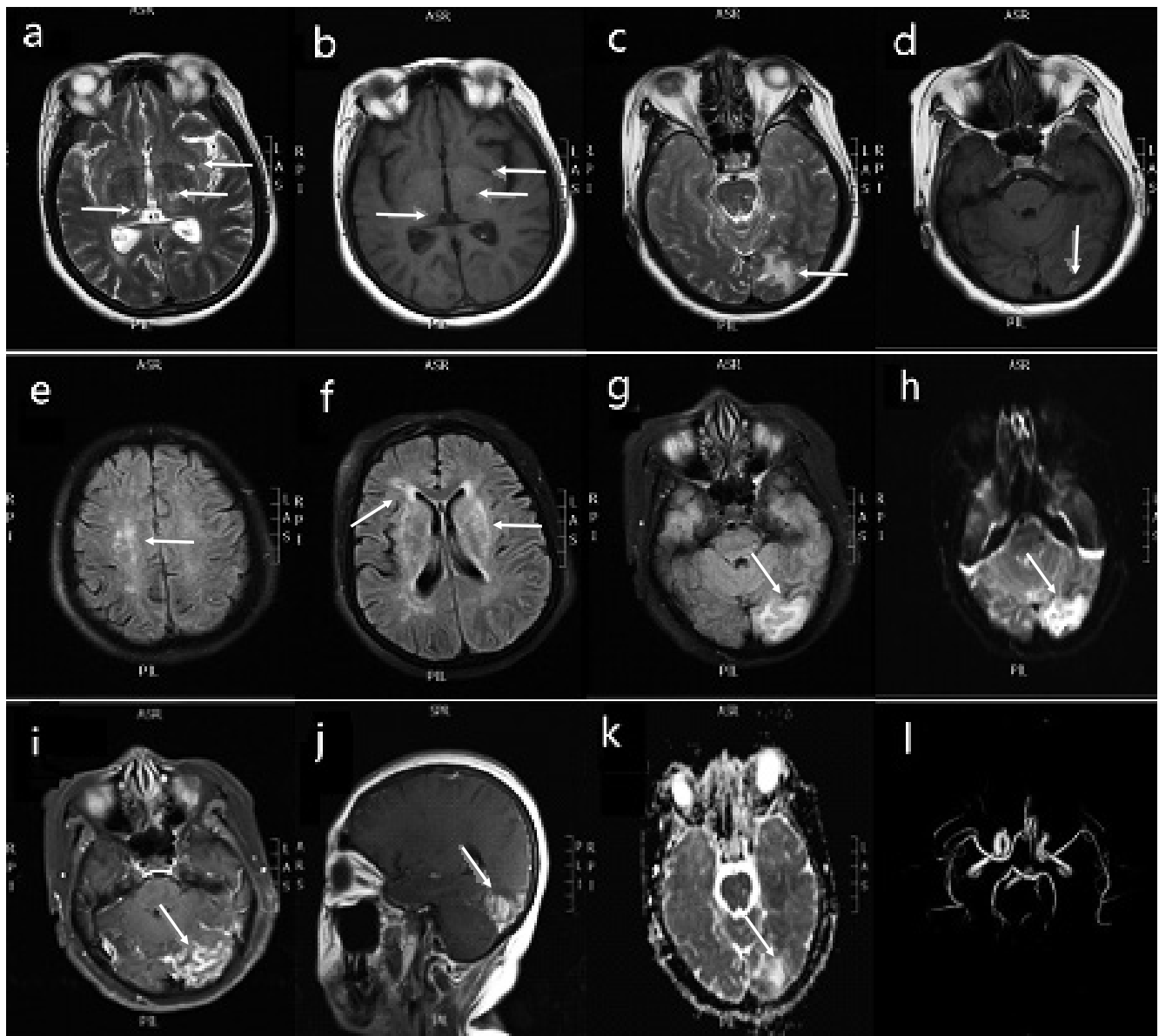


图 5 患者儿子的 NOTCH3 基因分析

Figure 5 The genetic analysis of NOTCH 3 gene of the patient's son



注: a、b 示双侧基底核区点片状长 T1、长 T2 信号影(箭头所指处), e、f 示双侧额顶叶皮质下、侧脑室周围多发 Flair 高信号(箭头所指处), c、d、g、h、i、j、k 示左侧枕叶斑片状稍长 T2 信号影, 其内有条形短 T1 信号影, Flair 高信号、弥散加权成像(DWI)高信号、增强扫描呈脑回样强化、表观扩散系数(ADC)稍高(箭头所指处), l 示颅脑磁共振血管成像检查未见明显异常

图3 患者颅脑 MR 检查结果

Figure 3 Brain MR results of the patient

障碍最为常见。而非典型临床表现有脑出血^[7]、癫痫^[3]等, 其发生可能与基因不同位点的突变有关^[8]。目前 CADASIL 的诊断要点有: (1) 发病情况: 中青年起病, 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传统危险因素; (2) 临床表现: 缺血性脑卒中反复发作、认知障碍或情感障碍等表现中的 1 项或多项; (3) 颅脑 MRI: 大脑白质对称性高信号病灶, 颞极和外囊受累明显, 伴有腔隙性梗死灶; (4) 病理检查可见血管平滑肌细胞表面嗜钺性颗粒状致密沉积物(GOM)或 NOTCH3 蛋白免疫组化染色呈阳性, 遗传学检查发现 NOTCH3 基因突变为确诊依据^[9-10]。

本例患者此次因癫痫持续状态入院, 癫痫发作前伴有头痛及发热等症状, 影像学检查示枕叶病灶且伴有脑回样强化,

很容易被误诊为颅内感染、症状性癫痫。但患者既往有多次脑梗死病史、反复头痛发作及抑郁等情感障碍, 本次发病的 MRI 检查结果示除枕叶病灶外还可见基底核腔隙性梗死灶及皮质下白质多发斑片样异常信号, 怀疑为 CADASIL。此外, CADASIL 无明显脑血管病传统危险因素, 如高血压、糖尿病等, 为诊断该病起了重大提示作用。但与常见的发病情况不同的是, 本例患者低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、三酰甘油均较高, 说明 CADASIL 患者可以同时伴有动脉粥样硬化的高危因素。因此本例患者需进行以下鉴别诊断: (1) 炎症: 颅脑 MRI 平扫可表现为长 T1、T2 异常信号, Flair 呈高信号, DWI 呈等或略高信号, 增强 MRI 可强化。本例患者颅脑 MRI 符合上述改变, 且患者以头痛、发热起病, 后出现癫痫发作,

但无幻视、“闪光感”等视觉改变，脑脊液细胞数及蛋白等均正常，故本例患者最终不考虑颅内感染。（2）梗死：梗死的颅脑 MRI 结果示平扫呈长 T1、T2 信号异常，DWI 呈高信号。本例患者虽然颅脑 MRI 平扫呈长 T1、长 T2 信号，DWI 亦呈高信号，但枕叶病灶呈脑回样强化，且患者癫痫发作后意识转清楚，并无中枢性视觉障碍，故本例患者的枕叶梗死被排除。

笔者结合脑电图及 MRI 影像学检查结果分析本例患者左侧枕叶产生病灶的原因，考虑该例患者可能为左侧颞叶异常放电并通过电场效应及传播通路扩散至左侧额叶、枕叶及对侧大脑半球，引起全身强直-阵挛性发作，从而引起 MRI 等影像学上左侧枕叶的信号改变。癫痫持续状态或非癫痫持续状态发作均可导致脑部 MRI 出现异常信号改变^[11-14]，可表现为局限于大脑皮质的 T2 加权成像、DWI 上的高信号，增强扫描可见单侧脑膜强化；且病灶位置无特异性，可为致病灶的附近，也可远隔部位，不按血管分布区分布；多数病灶呈可逆性改变。

本例患者的临床特点及诊治经过使临床医生对 CADASIL 的诊断及鉴别有了新的认识，对于发热伴癫痫持续状态且有皮质局灶性 MRI 改变的患者，若既往有多次脑梗死发作史，伴有偏头痛或痴呆、情感障碍等典型症状，应想到 CASASIL 的可能，并注意与累及皮质病变的脑炎等疾病相鉴别。此外，虽然遗传性基因检测作为临床筛查 CADASIL 的方法受伦理学限制，但对于有典型 CADASIL 的临床表现、明确影像学特点，且具有家族史，特别是无高血压、糖尿病等明显传统脑血管病危险因素的患者，应建议行遗传学检测以明确诊断。虽然本病尚无特效治疗方法，但随着 NOTCH3 基因突变引起 CADASIL 的致病机制^[15-18]被发现，特异性的基因治疗有可能成为其治疗方法。而且，本病的确诊有助于患者子女的一级预防，对于后代疾病的防治具有重要意义。

作者贡献：陈艳进行文章的构思与设计，撰写论文；陈艳、赵珊珊进行文章的可行性分析，进行文献/资料的收集、整理，负责文章的质量控制及审校；赵珊珊进行论文的修订，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] TOURNIER-LASSERVE E, JOUTEL A, MELKI J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12 [J]. *Nat Genet*, 1993, 3 (3): 256-259. DOI: 10.1038/ng0393-256.
- [2] CHABRIATH, JOUTEL A, DICHGANS M, et al. CADASIL [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (7): 643-653. DOI: 10.1016/s1474-4422 (09) 70127-9.
- [3] CHEN B S, CLELAND J C, KING R I, et al. 062 Cadasil presenting with focal and generalised epilepsy due to a novel NOTCH3 mutation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89 (6): A25.3-26. DOI: 10.1136/jnnp-2018-anzan.61.
- [4] CHEN S, NI W, YIN X Z, et al. Clinical features and mutation spectrum in Chinese patients with CADASIL: a multicenter retrospective study [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23 (9): 707-716. DOI: 10.1111/ens.12719.
- [5] RUTTEN J W, DAUWERSE H G, PETERS D J, et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping:

in vitro proof of concept [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 4): 1123-1135. DOI: 10.1093/brain/aww011.

- [6] JOUTEL A, VAHEDI K, CORPECHOT C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of NOTCH3 mutations in CADASIL patients [J]. *Lancet*, 1997, 350 (9090): 1511-1515. DOI: 10.1016/S0140-6736 (97) 08083-5.
- [7] LIAN L F, LI D J, XUE Z, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage in CADASIL [J]. *J Headache Pain*, 2013, 14: 98. DOI: 10.1186/1129-2377-14-98.
- [8] BENTLEY P, WANG T, MALIK O, et al. CADASIL with cord involvement associated with a novel and atypical NOTCH3 mutation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82 (8): 855-860. DOI: 10.1136/jnnp.2010.223297.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (9): 710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.003.
- [11] LANSBERG M G, O'BRIEN M W, NORBASH A M, et al. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus [J]. *Neurology*, 1999, 52 (5): 1021-1027. DOI: 10.1212/wnl.52.5.1021.
- [12] CIANFONI A, CAULO M, CERASE A, et al. Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82 (11): 1964-1972. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.020.
- [13] ZHANG T, MA J N. Focal status epilepticus-related unilateral brain edema: magnetic resonance imaging study of children in southwest China [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 92: 60-66. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.028.
- [14] CARTAGENA A M, YOUNG G B, LEE D H, et al. Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 24-30. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.02.003.
- [15] LORENZI T, RAGNO M, PAOLINELLI F, et al. CADASIL: Ultrastructural insights into the morphology of granular osmiophilic material [J]. *Brain Behav*, 2017, 7 (3): e00624. DOI: 10.1002/brb3.624.
- [16] WOLLENWEBER F A, HANECKER P, BAYER-KARPINSKA A, et al. Cysteine-sparing CADASIL mutations in NOTCH3 show proaggregatory properties in vitro [J]. *Stroke*, 2015, 46 (3): 786-792. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007472.
- [17] FERRANTE E A, CUDRICI C D, BOEHM M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives [J]. *Curr Opin Hematol*, 2019, 26 (3): 193-198. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000497.
- [18] MATSUSHIMA T, CONEDERA S, TANAKA R, et al. Genotype-phenotype correlations of cysteine replacement in CADASIL [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50: 169.e7-169.e14. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.026.

(收稿日期: 2020-06-16; 修回日期: 2020-08-26)

(本文编辑: 刘新蒙)