

· 病例报告 ·

以帕金森综合征为首发症状的 CADASIL 2 型 1 例
及文献复习

周祁惠 杨磊 胡文立

100020 首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科

通信作者: 胡文立, Email: wenlihu3366@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.10.010

【关键词】 CADASIL 2 型; *HTRA1* 基因; 杂合突变; 帕金森综合征; 遗传性脑小血管病

基金项目: 国家自然科学基金(62176240)

CADASIL type 2 with Parkinson syndrome as the initial symptom: a case report and literature review

Zhou Qihui, Yang Lei, Hu Wenli

Department of Neurology, Affiliated Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Hu Wenli, Email: wenlihu3366@126.com

【Key words】 CADASIL type 2; *HTRA1* gene; Heterozygous mutation; Parkinson syndrome; Hereditary cerebral small vessel disease

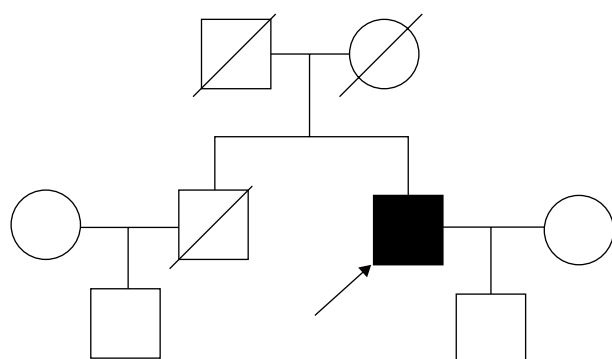
Fund program: National Natural Science Foundation of China (62176240)

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(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是最常见的遗传性脑小血管病。近几年的研究发现, *HTRA1* 基因的杂合突变与常染色体显性遗传性脑小血管病有关, 即 CADASIL 2 型^[1-2]。CADASIL 2 型多见于中老年群体, 临床常表现为认知障碍、急性脑血管病、脱发、运动障碍等症状, 且多不伴有高血压、糖尿病等脑血管病危险因素^[3]。本文报道 1 例以“震颤和运动障碍”起病, 经基因检测证实为 *HTRA1* 杂合突变的 CADASIL 2 型患者病例, 对该患者的临床特点进行讨论, 现报道如下。本研究已获得首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准(审批号: 2022-科-553)。

临床资料 患者男, 70 岁, 因“双手震颤 8 年, 行动迟缓 1 年, 加重 10 d”于 2024 年 10 月 3 日入院。患者入院前 8 年无明显诱因出现左侧手部震颤, 半年后发展至双手震颤, 多为姿势性震颤, 当时无行走迟缓, 无记忆力减退; 1 年前出现双手抖动加重, 握筷夹菜费力, 并出现行走迟缓, 身体僵硬, 穿衣裤费力, 姿势步态异常, 行走时身体前倾, 尚能自行行走, 伴记忆力减退, 忘记前一天吃过的食物, 忘记物

品放置的位置, 偶有大小便失禁, 无精神行为异常, 无言语不利, 无肢体无力麻木等症状, 于我科住院治疗。入院后进行左旋多巴负荷试验, 统一帕金森病综合评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS-III)评分最高改善率不超过 30%, 结合头部 CT 及 MRI 多发腔隙性脑梗死病灶, 诊断为“血管性帕金森综合征”, 予以多巴丝肼片、多奈哌齐等对症治疗好转出院。5 个月前自行停药, 10 d 前患者出现双手震颤及行走迟缓加重, 表现为无法握筷夹菜, 行走更加迟缓, 需在他人搀扶下行走, 再次入住我科。既往史: 否认高血压病、糖尿病、冠心病史; 1 年前诊断为腔隙性脑梗死, 平素服用氯吡格雷 50 mg/d, 5 个月前自行停药。个人史: 吸烟史 40 年, 平均 7~8 支/d; 饮酒史 20 年, 平均白酒 250 g/d。患者高中学历, 退休前在中学任教。家族遗传史: 患者祖父母均为自然死亡, 去世前体健; 父母均已去世, 母亲去世前患有高血压病, 80 岁自然去世; 父亲去世前体健, 70 岁突发疾病去世, 死因考虑心脑血管疾病, 具体不详; 患者父母的兄弟姐妹均无类似神经系统症状; 患者叔叔, 平素体健, 80 余岁自然去世; 患者舅舅, 去世前患有高血压病, 70 余岁自然去世; 患者阿姨, 去世前体健, 80 余岁自然去世;

患者弟弟,平素体健,40岁突发疾病去世,死因考虑心脑血管疾病,具体不详;患者儿子,目前体健,已完善脑血管病相关基因检测未发现明确致病基因突变,见图1;患者在世亲属无类似神经系统症状及其他相关疾病。



注:箭头为先证者;/表示已去世

图1 患者的家族谱系图

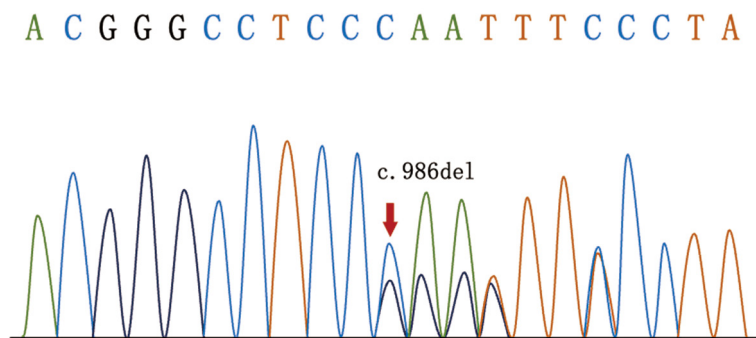
入院查体:体温 36.8℃,脉搏 78 次/min,呼吸 20 次/min,血压 175/89 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神志清楚,言语流利,判断力、定向力、记忆力、计算力减退;双侧瞳孔等大等圆,直径 2.0 mm,对光反射灵敏,眼球各方向运动到位,无眼震;双侧额纹对称,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,双侧听力正常,悬雍垂居中,双侧软腭上抬正常,咽反射存在;四肢肌力 V 级,步态不稳、宽基底,双上肢肌张力正常,双下肢肌张力增高,未见四肢肌肉萎缩,双手不自主震颤,双侧肢体及躯干痛温觉、位置觉、振动觉及运动觉正常。四肢腱反射活跃。双侧病理征阴性,双侧指鼻试验不稳,双侧跟-膝-胫试验基本稳准,颈软无抵抗,自主神经功能检查正常,无脱发。辅助检查(2024 年 10 月 4 日):肝功能、肾功能、血脂、糖化血红蛋白、尿便常规、心功能、凝血功能等检查结果未见异常;电解质 3.3 mmol/L ↓,血红蛋白 110 g/L ↓,同型半胱氨酸 19 μmol/L ↑。脑血管病目标区域捕获+高通量测序基因检测示“*HTRA1* c.986del (p.Gly329GlufsTer4)”杂合突变,见图2。神经心理检查(2024 年 10 月 13 日):MMSE 评分 14 分,MoCA 评分 16 分。影像学检查:头 MRI+SWI(2024 年 10 月 9 日)示脑桥左侧新发脑梗死病灶;双侧半卵圆中心、基底节区、侧脑室旁、丘脑、桥脑多发腔隙性脑梗死;双侧额顶枕叶皮层下及侧脑室旁脑白质高信号,考虑 Fazekas 3 级;脑实质多发陈旧微出血灶,以双侧基底节区、丘脑及桥脑为著,见图3。头部+颈部血管

三维 CT 成像(2024 年 10 月 6 日):双侧颈总动脉远端分叉处及右侧颈内动脉起始部管腔轻度狭窄;双侧颈内动脉 C6 段局部管腔轻度狭窄;左侧大脑中动脉 M2 段起始部管腔轻度狭窄;双侧大脑后动脉 P2 段管腔不规则轻度狭窄,右侧 P3~4 交界区管腔中重度狭窄,见图3。

诊疗经过:患者老年男性,慢性起病,逐渐进展,既往有吸烟、饮酒史,但无高血压、糖尿病等血管病危险因素;以帕金森综合征、反复脑卒中发作、认知障碍为主要临床表现;头 MRI 显示多发腔隙性脑梗死、脑白质变性、颅内微出血,需要考虑脑小血管病可能,查脑血管病目标区域捕获+高通量测序基因检测结果显示 *HTRA1* 杂合突变,诊断为 CADASIL 2 型。入院后予以多巴丝肼 0.125 mg tid 口服,氯吡格雷 50 mg qd 口服。治疗 12 d 后症状好转,双手无震颤,行走缓慢较前好转,双下肢肌张力较前好转。10~16 d 好转出院,出院 1、3、6 个月后门诊随访,结果显示患者运动迟缓及双手震颤未再进一步加重,能自行行走,能握筷吃饭,双下肢肌张力基本同前。

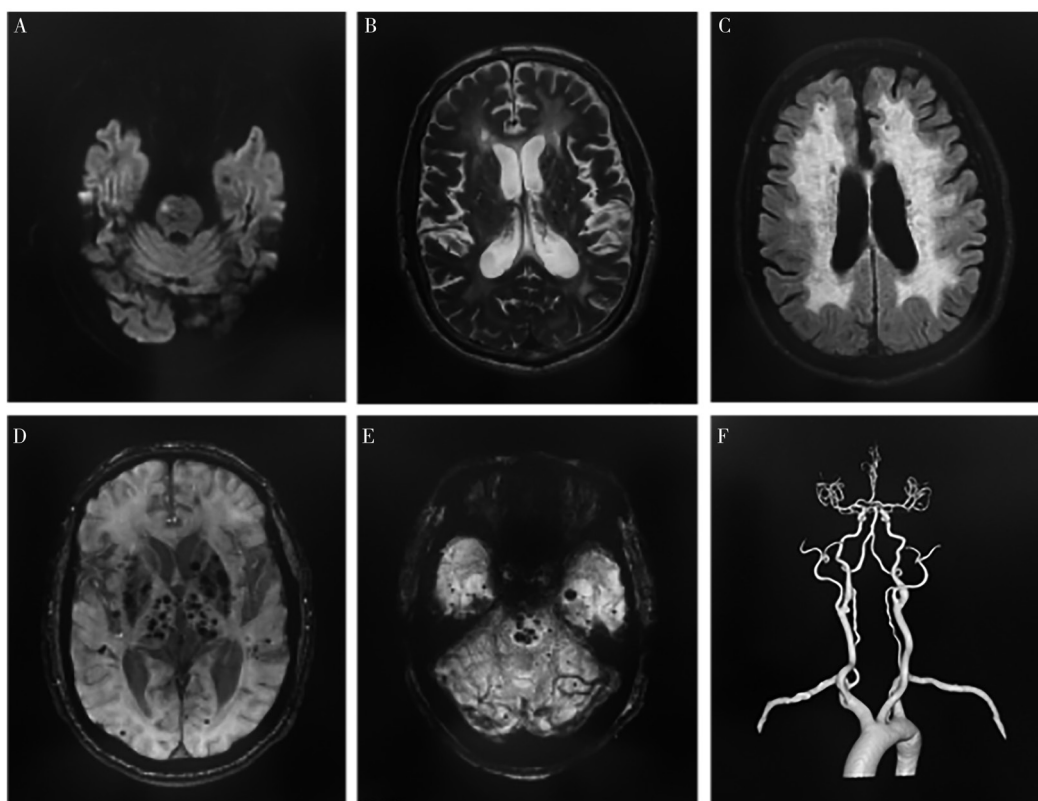
讨论 脑小血管病作为一类主要累及颅内小动脉、小静脉和毛细血管的脑血管疾病,对患者的生存质量具有深远影响,其典型的临床表现包括反复发作的脑卒中、逐渐加重的认知和运动障碍^[4-5]。近年来的相关研究显示,在脑小血管病中,约 5% 属于单基因遗传性疾病,其中较常见的遗传性亚型包括因 *Notch3* 基因突变所致的伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL 1 型)、*HTRA1* 突变引起的伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy/arteriosclerosis with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL)、*COL4A1* 和 *COL4A2* 基因突变导致的 COL4A 动脉病、*GLA* 基因突变导致的 Fabry 病^[6]。在以上亚型中,CARASIL 发病率低,且被认为与 *HTRA1* 基因纯合突变或复合杂合突变密切相关,该突变促使细胞外蛋白变性和血管纤维化;临床中多呈现青年起病特征,常表现为反复发作的脑卒中、痴呆、脱发、运动障碍等,且多无高血压、糖尿病等传统的脑血管病高危因素^[7]。此外,多项前沿研究表明, *HTRA1* 的杂合突变还与常染色体显性遗传性脑小血管病有关,即 CADASIL 2 型^[1-3]。

CADASIL 2 型的临床表现既包括脑卒中、认知功能障碍、步态异常等神经系统方面症状,也涉及



注：患者 *HTRA1* 基因上存在杂合子突变 *c.986del* (*Gly329GlufsTer4*)，箭头所指为变异位点

图2 患者脑血管病目标区域捕获+高通量测序基因检测结果



注：入院后头颅磁共振和头颈部血管三维CT成像结果；A为头颅磁共振弥散加权成像示右侧脑桥新发腔隙性脑梗死灶；B为T2成像示侧脑室旁及皮层下脑白质病变及腔隙性脑梗死灶；C为T2-FLAIR成像示侧脑室旁严重脑白质变性改变；D~E为磁敏感成像示双侧基底节区、皮层及皮层下、双侧脑干多发微出血灶；F为头颈部CT血管造影成像未见明显血管狭窄；CT电子计算机断层扫描

图3 患者头颅影像学检查结果

脱发、腰痛、脊椎病变等神经系统外症状。本研究病例以运动迟缓和震颤为主的帕金森综合征作为首发症状，同时伴认知功能减退及腔隙性脑梗死，与既往文献报告的CADASIL 2型的临床表现相似。CADASIL 2型与CADASIL 1型和CARASIL的鉴别要点主要为以下几个方面。(1)发病时间：CADASIL 2型以男性多见，且发病年龄较晚。Zhou等^[8]的研究发现，CADASIL 2型的发病中位年龄为51.9岁，而CARASIL为19.13岁。(2)危险因素：CADASIL 2型常

合并高血压病、糖尿病、吸烟等脑血管病高危因素。(3)临床表现：尽管各类型在神经系统症状方面表现相近，但在神经系统之外的症状方面则存在一定差异。相较于CADASIL 1型患者，CADASIL 2型患者罹患骨骼系统疾病的概率要更高^[9]，而CADASIL 2型患者出现脱发和脊柱病的风险低于CARASIL^[10]。

CADASIL 2型的影像学表现主要为皮质下多发腔隙性脑梗死、颅内微出血灶及广泛的脑白质病变，通常情况下，其颅内微出血灶多集中于深部灰

质部位,而脑白质病变也不累及颞极和U型纤维区域^[11]。CADASIL 1型和CARASIL的头颅MRI影像表现和CADASIL 2型既有相似之处,但也各具特性。CADASIL 1型的特征性表现为外囊和颞极的白质高信号,尤其在病症早期,颞极出现的T2高信号极具特异性。CARASIL的典型表现则为脑桥及小脑中脚呈现的高信号弧形病变(即弧形征),且大多不累及U型纤维^[12]。该患者的头颅MRI T2加权成像示双侧半卵圆中心、基底节区、侧脑室旁、丘脑及桥脑存在多发性腔隙性脑梗死,双侧额顶枕叶皮层下及侧脑室旁脑白质高信号,以双侧基底节区、丘脑及桥脑为主的多发陈旧微出血灶,整体符合CADASIL 2型的影像学表现,但单纯从影像学方面很难与其他类型脑小血管病鉴别。

现阶段研究表明,CADASIL 2型的*HTRA1*基因突变位点集中于LD区(Loop D; 283–291位氨基酸)、L3区(Loop3; 301–314位氨基酸)和Kazal样丝氨酸蛋白酶结合区,此类基因突变很大程度地破坏了*HTRA1*活化级联反应过程,导致稳定三聚体形成受阻,进而对*HTRA1*蛋白酶活性产生负向调控^[13–15]。该例患者的基因检测显示其*HTRA1*基因变异位点为*c.986del*,属于杂合变异类型,该突变致使编码肽链的第986位碱基缺失,导致从编码第329号氨基酸甘氨酸起始的氨基酸合成进程发生改变,在第4个氨基酸处提前终止(*p.Gly329GlufsTer4*),最终干扰蛋白质正常功能发挥。但由于患者父母均已去世,无法追溯变异基因的亲本来源。*HTRA1*基因*c.986del*杂合变异为全新的致病突变,数据库中未收录此变异,该研究可能拓展了遗传性脑小血管病的基因突变谱。

目前,遗传性脑小血管病在预防和治疗策略方面仍存在诸多空白,临床实践多依赖对症治疗手段以缓解患者症状。对于认知功能下降的患者,需积极应用专业评估工具量化认知障碍程度,适时给予胆碱酯酶抑制剂以延缓认知减退的进程^[16];针对伴有精神行为异常患者,则应及时加用抗精神疾病类药物予以干预。但在缺血性脑卒中后是否应积极进行二级预防治疗仍存在争议^[17–18]。一项对17项试验进行的荟萃分析发现单一抗血小板治疗可有效降低近期皮质下小梗死患者复发性脑卒中的风险^[19]。但也有研究表明,使用单药阿司匹林预防脑卒中复发的有效性在脑卒中发病12周后不再明显^[20]。在没有明显动脉粥样硬化的成年患者中,不推荐阿司

匹林作为一级预防。此外,对于影像学方面呈现的发生时间不明的腔梗病灶(患者无症状或DWI序列阴性),服用阿司匹林不仅难以降低复发率^[21],甚至可能加剧脑叶微出血及颅内出血的风险^[22]。对于帕金森综合征的治疗,主要是对症治疗,重点在于改善运动(例如震颤、僵硬、运动迟缓)和非运动(例如便秘、认知障碍、情绪异常、睡眠障碍)的体征和症状。有研究表明,约30%的患者在改善运动方面具有良好的左旋多巴反应^[23],尤其是在黑质-纹状体通路受累时;而对于白质受累为主的脑小血管疾病患者,其主要损害丘脑皮质通路的功能,多巴胺水平几乎不受影响。因此,左旋多巴对其引起的运动障碍症状效果欠佳。但目前除了左旋多巴及其激动剂外,尚无其他有效治疗方法。非运动症状需采用非多巴胺能方法,例如针对精神症状的选择性5-HT再摄取抑制剂、针对认知的胆碱酯酶抑制剂^[24]。对于所有脑小血管病患者,全面评估高血压、糖尿病、高脂血症和吸烟等常见的血管危险因素至关重要^[25]。高血压是脑小血管病最关键的危险因素,目前研究证实,将患者的收缩压降低到120 mmHg可以延缓脑白质变性进程^[26],并减少轻度认知障碍和痴呆症的发生^[27]。此外,非药物干预策略同样重要,包括饮食、限制钠摄入、增加体力活动和戒烟等综合治疗。

综上所述,本研究详细报道了1例以帕金森综合征为首发症状的老年CADASIL 2型患者的诊疗过程。CADASIL 2型患者出现以震颤和运动迟缓为主的帕金森综合征的首发情况较少见。因此,对于临床中出现震颤和运动迟缓的老年患者,尤其是头MRI提示脑小血管病变且*NOTCH3*基因突变检测呈阴性时,需考虑到CADASIL 2型的可能,进行*HTRA1*基因的筛查是必要的。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为周祁惠、杨磊,论文撰写为周祁惠,论文修订和审校为胡文立

参 考 文 献

- [1] Zhuo ZL, Cong L, Zhang J, et al. A novel heterozygous *HTRA1* mutation is associated with autosomal dominant hereditary cerebral small vessel disease[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(6): e11111. DOI: org/10.1002/mgg3.1111.
- [2] Ohta K, Ozawa T, Fujinaka H, et al. Cerebral small vessel disease related to a heterozygous nonsense mutation in *HTRA1* [J]. *Intern Med*, 2020, 59(10): 1309–1313. DOI: 10.2169/internalmedicine.4041-19.

- [3] Wu X, Li C, Mao J, et al. Heterozygous HTRA1 missense mutation in CADASIL-like family disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(5): e6632. DOI: 10.1590/1414-431X20176632.
- [4] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711-1722. DOI: 10.1177/0963689718795148.
- [5] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease neuroimaging markers and clinical implication[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362. DOI: 10.1007/s00415-018-9077-3.
- [6] Monda E, Diana G, Graziani F, et al. Impact of GLA variant classification on the estimated prevalence of fabry disease; a systematic review and meta-analysis of screening studies[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2023, 16(6): e004252. DOI: 10.1161/CIRCGEN.123.004252.
- [7] Oka C, Saleh R, Bessho Y, et al. Interplay between HTRA1 and classical signalling pathways in organogenesis and diseases[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(4): 1919-1927. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.11.056.
- [8] Zhou H, Jiao B, Ouyang ZY, et al. Report of two pedigrees with heterozygous HTRA1 variants-related cerebral small vessel disease and literature review[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10(10): e2032. DOI: 10.1002/mgg3.2032.
- [9] Zhang C, Zheng H, Li X, et al. Novel mutations in HTRA1-related cerebral small vessel disease and comparison with CADASIL[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(10): 1586-1595. DOI: 10.1002/actn.3.51654.
- [10] Rannikmäe K, Henshall DE, Thrippleton S, et al. Beyond the brain: systematic review of extracerebral phenotypes associated with monogenic cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2020, 51(10): 3007-3017. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029517.
- [11] Uemura M, Nozaki H, Kato T, et al. HTRA1-related cerebral small vessel disease: a review of the literature[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 545. DOI: 10.3389/fneur.2020.00545.
- [12] Nozaki H, Sekine Y, Fukutake T, et al. Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL[J]. *Neurology*, 2015, 85(5): 459-463. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001803.
- [13] Verdura E, Hervé D, Scharrer E, et al. Heterozygous HTRA1 mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt8): 2347-2358. DOI: 10.1093/brain/awv155.
- [14] Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, et al. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL[J]. *Neurology*, 2016, 86(21): 1964-1974. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002694.
- [15] Uemura M, Nozaki H, Koyama A, et al. HTRA1 mutations identified in symptomatic carriers have the property of interfering the trimer-dependent activation cascade[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 693. DOI: 10.3389/fneur.2019.00693.
- [16] Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 2(2): CD013306. DOI: 10.1002/14651858.CD013306.pub2.
- [17] Bersano A, Bedini G, Oskam J, et al. CADASIL: treatment and management options[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(9): 31. DOI: 10.1007/s11940-017-0468-z.
- [18] 北京医学会罕见病分会, 遗传性脑小血管病全国协作组. 中国遗传性脑小血管病临床实践工作建议[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(8): 848-859. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210814-00553.
- Rare Diseases Branch of Beijing Medical Association, National Coordination Group Expert Committee of Hereditary Cerebral Small Vessel Disease. Clinical practice recommendations for hereditary cerebral small vessel disease in China[J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61(8): 848-859.
- [19] Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1014-1023. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008422.
- [20] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 388(10042): 365-375. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8.
- [21] Marquis-Gravel G, Roe MT, Harrington RA, et al. Revisiting the role of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2019, 140(13): 1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040205.
- [22] Qiu JT, Ye HR, Wang JL, et al. Antiplatelet therapy, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a Meta-analysis[J]. *Stroke*, 2018, 49(7): 1751-1754. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021789.
- [23] Miguel-Puga A, Villafuerte G, Salas-Pacheco J, et al. Therapeutic interventions for vascular Parkinsonism: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 481. DOI: 10.3389/fneur.2017.00481.
- [24] Holm H, Gundersen V, Dietrichs E. Vascular parkinsonism[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2023, 143(7): e0539. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0539.
- [25] Szcześniak D, Rymaszewska J, Zimny A, et al. Cerebral small vessel disease and other influential factors of cognitive impairment in the middle-aged: a long-term observational cohort PURE-MIND study in Poland[J]. *Geroscience*, 2021, 43(1): 279-295. DOI: 10.1007/s11357-020-00271-4.
- [26] Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions[J]. *JAMA*, 2019, 322(6): 524-534. DOI: 10.1001/jama.2019.10551.
- [27] Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(6): 553-561. DOI: 10.1001/jama.2018.21442.

(收稿日期: 2024-12-15)

(本文编辑: 王影)