

Skin Biopsy in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy

Sung-Chun Tang, Yih-Hua Chiu, and Jiann-Shing Jeng

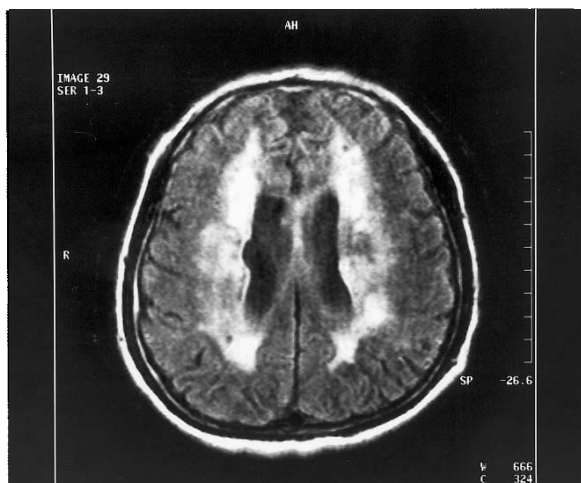


Figure 1. Head MRI on FLAIR image showed multiple high signal intensity lesions at bilateral periventricular white matters with dilated lateral ventricles.

A 48-year-old, right handed man had suffered from progressive dementia, dysarthria, dysphagia, and urinary incontinence for several years. He had two episodes of ischemic stroke during this period with sequela of mild left central type facial palsy, hand clumsiness and unsteady gait. He had hypertension without regular medical treatment. His family history for stroke in young age was obvious (his father, his sister, two of his uncles and one of his aunts, age of stroke onset all before 50 years). Neurological examination showed remarkable cognitive deficits, including impairments of memory, language function, and visuoconstructive ability and positive primitive reflexes. His muscle tone was generally increased with mild weakness of four limbs

From the Departments of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
Received September 24, 2003. Revised October 29, 2003.
Accepted November 12, 2003.



Figure 2. Skin biopsy on electron microscopy revealed granular osmiophilic materials (arrow head) surrounding the smooth muscle cells in media layer of arterial wall (Figure 2).

and bilateral extensor type of plantar responses.

Brain MRI on FLAIR image showed multiple high signal intensity lesions at bilateral basal ganglia, thalami and periventricular white matters with marked brain atrophy (Fig. 1). Series of work-up including serum autoimmune and coagulation profiles (protein C, protein S, antithrombin III, and anticardiolipin antibody) were within normal limits. Carotid duplex sonography

Correspondence to: Jiann-Shing Jeng, MD, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan S. Road, Taipei, Taiwan.
E-mail: jsjeng@ccms.ntu.edu.tw

showed only mild carotid atherosclerosis. Cerebral angiography showed diffusely irregular narrowing at distal branches of anterior cerebral circulation without involving main trunk of middle cerebral or anterior cerebral arteries. Skin biopsy on electron microscopy revealed granular osmiophilic materials (GOM) surrounding the smooth muscle cells in media layer of arterial wall (Fig. 2), which is the characteristic of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy (CADASIL). He was later diagnosed to have a Notch 3 gene mutation at exon 6.

CADASIL is a rare inherited autosomal dominant disease characterized by migraine, recurrent stroke, vascular dementia and psychiatric disorder. Mutations of the Notch 3 gene have been known as the genetic defect for CADASIL and most mutation areas localize at exon 3 and exon 4 (around 70%), and seldom at other exons.

The hallmark of the disease is the presence of GOM on electron microscopy in the basement membrane of the smooth muscle cells of cerebral arterioles and this pathological finding can also be detected from skin biopsy with a variable sensitivity and 100% specificity from previous investigations. Therefore, skin biopsy may be undertaken for patients with a typical phenotype of CADASIL and remarkable family history.

References:

1. Abe K, Murakami T, Matsubara E, et al. Clinical features of CADASIL. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:266-72.
2. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-8.
3. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000;123:1784-812.

我心目中的神經科醫師

林志勝

Acta Neurol Taiwan 2004;13:99-100

事情是從陳先生開始的：陳先生現年 52 歲，是公務人員，他至門診求診，主訴右側肩膀疼痛及無力已有兩週，曾至某醫院就診，作了頸椎電腦斷層攝影後，被告知有「頸椎長骨刺」，吃藥治療後症狀並沒有緩解，聽同事的建議而來到成大醫院求診，並被安排住院接受進一步的診治。

徵求他的同意後，我們請陳先生到病房討論室，作為專科醫師口試的模擬病例，在討論室經過本科第三年住院醫師半個小時的病史詢問及理學檢查，發現病人在某一天的上午開始右側肩膀疼痛並逐漸加劇，痛了兩天以後才開始舉不起上臂…；沒有力氣的肌肉主要分布在肩膀及上臂，而以三角肌及肱二頭肌最嚴重…。接著，住院醫師接受類似口試時的詢問，經過他仔細的分析後，研判病變最可能的位置是在臂神經叢的 upper trunk，而可能的疾病診斷包括 brachial neuritis…等，需要安排 ESR, EMG, …等檢查，可能的治療包括 steroid…等等。

模擬考試的現場，有本科所有的住院醫師、實習醫師、及一組約十位醫學系六年級的學生在觀摩學習，事後全部的人員一起討論並檢討考生的缺失。病人因為已經在住院期間接受了檢查，所以檢查結果可以在討論中一一呈現。正如該模擬考考生所分析的，病人經肌電圖檢查結果證實病變的位置是在臂神經叢的 upper trunk，而綜合臨床發現及所有的實驗檢查結果後，最可能的診斷是 brachial neuritis。這時我們聽到學生們發出的讚嘆——“好厲害

喲！”。

抓住這個難得的機會，會議結束後我把學生留在討論室，告訴他們：「這位病人原來在另一家醫院就診時所看的醫師，也是我們這裡訓練出來的，當年他(她)也是這麼厲害，甚至於還更厲害…。你們想想看，經過三年訓練後這麼厲害的住院醫師，為什麼通過專科醫師考試，離開訓練中心幾年之後，與還在訓練中準備參加專科醫師考試的住院醫師，會有這樣的差別？」

這個現象的存在是個不爭的事實，而導致這種現象的原因，難道只是因為記憶的自然衰退所造成的嗎？上述的病例並不是一個很罕見或是特別困難診斷的個案，相信國內絕大部分的神經科專科醫師在讀到前面對病人症狀的描述時，心理面就已經有了幾個鑑別診斷，其中當然包括 brachial neuritis。記憶的自然衰退，並不至於讓高智商的醫師這麼快就忘了這個疾病（成大醫院開幕至今也只有十幾年），所以問題出在哪裡呢？

目前國內各臨床科別的專科醫師養成訓練中，最被詬病的是忽略了臨床診斷能力的培養；醫師們被訓練成根據病人主述的症狀，直接安排各種實驗室檢查，然後以這些檢查結果作為診斷的依據；忽略了病史的詢問及理學檢查在疾病診斷上的重要性。結果導致這種現象：「病人下背痛傳到大腿」→「腰薦椎磁振造影檢查」→「發現第四、五腰椎有椎間盤突出」→「手術治療」→「症狀仍然持續」

國立成功大學附設醫院
本文轉錄自92年神經科新進專科醫師講習

通訊作者：林志勝醫師。國立成功大學附設醫院神經部，
台南市勝利路138號。
E-mail: tslin@mail.ncku.edu.tw

→原來「疼痛是因為肌筋膜疼痛症候群」所引起。

神經科專科醫師的訓練，在這一方面是比較優質的；神經科專科醫師被訓練成先利用詳細的病史，及神經理學檢查作一個臨床診斷的分析，然後依據分析的結果來安排實驗室檢查，以獲得正確的診斷及治療。這多少與專科醫師的考試方式有關，因為神經科醫師必須通過一個全國獨一無二的方式的口試，才能取得專科醫師執照，於是造就了神經科醫師在各科別之間，相對的比較重視疾病的病史和理學檢查，而且對這些資料的分析能力較高。這樣就能夠有比較正確的診斷，做最少的實驗室檢驗，並給病人最正確的治療。

但是，考過專科醫師後，進入醫療社會的洪流中，經過了幾年，在現實的競爭及壓力下，還有多少人保有這樣的理想？還有多少比例的病人，您會花時間問一個詳細的病史、做一套神經理學檢查？於是，我們忽略了病史中疼痛的部位、疼痛發生與無力發生的相對時間關係、頸神經根病變與臂神經叢病變在理學檢查結果上的差異；同時，很多病人都在門診診間外等待看診，最快的方式是開一張頸椎攝影的檢查單，等結果出來看看是否有可以解釋病人症狀的發現。不幸，有時反而會被實驗室的檢查結果誤導，雖然得到一個依據檢查結果的診斷，

但卻是與病人目前症狀不相干的診斷。

所以，如果問我「心目中理想的神經科專科醫師」是怎樣，我的答案會是「剛通過考試的各位新進專科醫師」；因為新進專科醫師的病人還不多，還沒有染到“看病快”的習慣(希望真的還沒有)，可以仔細的以接近專科醫師口試時的方式看病，真的只要「接近」就夠了，就是病人之福了。

這是一個很不討好的題目，內容必定會刺到一些「人在江湖，身不由己」的同事甚至是我的老師。許多人會一邊看一邊心理嘀咕“這些只是不切實際的理想，在目前的醫療環境中，根本是空談。”這一點我也同意，不過，總得有人偶而提一下我們的理想；相對於企業主，站在繩子的另一端拔河，這樣我們的「心」才不會全盤皆輸。

P.S. 台北的那一場新進專科醫師講習，這一個題目是由賴其萬教授所主講，可以說是非常恰當的。但因為時間的安排，賴教授沒有辦法來參加南部這一場，所以由我越俎代庖來代打；我人生的歷練還不足以講這個題目，對我來說實在是戒慎恐懼，只能以實際的例子與大家共勉(病人的姓已經更改過)。