

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)

Yun-Chung Chen¹, Cheng-Tsung Hsiao¹, Bing-Wen Soong^{1,2}, Yi-Chung Lee^{1,2}

Abstract

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is the most prevalent monogenic cerebral small vessel diseases caused by a mutation in the NOTCH3 gene. The clinical manifestations of CADASIL range from single or multiple lacunar infarcts, transient ischemic attacks, dementia, migraine with aura to psychiatric disorders. The features of brain MRI of CADASIL include multiple lacunar infarcts and diffuse leukoencephalopathy, which frequently involves external capsules and anterior temporal regions. Almost all patients with CADASIL harbor cysteine-involving mutations in NOTCH3. In Taiwan, two thirds of CADASIL patients carry NOTCH3 p.R544C mutations, and only approximately 56% of patients with CADASIL have leukoencephalopathy with anterior temporal regions involvement.

Key Words: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), lacunar infarction, vascular dementia

From the ¹Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, ²Department of Neurology, National Yang-Ming University School of medicine, Taipei, Taiwan, R.O.C.
Received February 5, 2014. Revised April 8, 2014.
Accepted April 29, 2014.

Correspondence to: Yi-Chung Lee, MD, PhD. Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, No. 201, Sec. 2, Shih-Pai Rd., Taipei, 11216, Taiwan (R.O.C.)
E-mail: ycli@vghtpe.gov.tw

體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變 (CADASIL)

陳允中¹，蕭丞宗¹，宋秉文^{1,2}，李宜中^{1,2}

中文摘要

體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變 (CADASIL) 是最常見因單基因突變所造成的遺傳性腦部小動脈血管病變，致病基因為 *NOTCH3* 基因。它的臨床特徵主要為反覆性腦部小血管梗塞或暫時性腦缺血，漸進性認知功能下降，預兆性偏頭痛，及精神疾患。腦部核磁共振造影上常可見多處腔隙性腦梗塞及廣泛性腦白質病變，常波及顳葉前端和外囊。絕大部分造成 CADASIL 的 *NOTCH3* 蛋白突變都會改變其細胞外構造中 34 個類上皮成長因子結構內的半胱氨酸殘基數目；大部分發生的是點突變，會使一個半胱氨酸轉變為其他胺基酸，或使其他胺基酸轉變為半胱氨酸。在台灣，三分之二的 CADASIL 病人帶有 *NOTCH3* p.R544C 突變，而僅有 56% 的病患 MRI 在顳葉前端有顯著的腦白質病變。

關鍵詞：體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變 (CADASIL)；腔隙性腦梗塞 (lacunar infarction)；血管性失智 (vascular dementia)。

Acta Neurol Taiwan 2014;23:64-74

前言

體顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變 (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; CADASIL) 是最常見的單基因變異所造成的遺傳性腦血管病變。早在 1977 年，就已經有學者發現這個疾病，並依據臨床特徵將其命名為遺傳性多發梗塞

性失智症 (hereditary multi-infarct dementia)，或是慢性家族型血管性腦病變 (chronic familial vascular encephalopathy)。在 1993 年時 Tournier-Lasserre 等學者將此疾病的致病突變基因定位在染色體 19q12 的位置上⁽¹⁾，確認了其體顯性遺傳的本質，故將此疾病改名為 CADASIL。而 Joutel 等學者於 1996 年發現 CADASIL 的致病突變位在 *NOTCH3*⁽²⁾ 基因上。

1 台北榮民總醫院神經醫學中心周邊神經科
2 陽明大學神經學科

通訊作者：李宜中
台北榮民總醫院神經醫學中心周邊神經科
電話：28712121-3300 或 3790
Email: ycli@vghtpe.gov.tw

CADASIL 的臨床表現

CADASIL 病人最常見的臨床表徵包括下面四項：反覆的腦部小血管梗塞或暫時性腦缺血，漸進性認知功能下降，預兆性偏頭痛，及精神疾患^(3,4)。大約有 60-85% 的病人在疾病診斷時已經發生過腦部小血管梗塞或暫時性腦缺血，是 CADASIL 病人最常見的臨床表現⁽³⁾。第一次造成症狀的腦血管梗塞或暫時性腦缺血多發生在 30-70 歲間（平均為 49 歲）⁽⁴⁾。年過五十的 CADASIL 病人幾乎或多或少都伴隨著認知功能低降，其中又以皮質下失智症（subcortical dementia）為最主要的表現。根據國外的統計，偏頭痛大約發生在 20%-40% 的 CADASIL 病人身上，好發於 30 歲前後，常常是病人的第一個症狀。20-40% 的 CADASIL 病人會出現精神疾患^(3,4)。其中，以情緒障礙為最主要的症狀。各類情緒障礙中，又以重鬱症及雙極性人格疾患最為常見⁽³⁾。大多數病人的精神症狀是在 40-50 歲間發生，盛行率約為 20%⁽³⁾。另外，帕金森氏症及步態不穩也常見於 CADASIL 病人身上，少數病患可能發生癲癇⁽³⁾。平均來說，病人的第一個症狀出現在 37 歲，病人被確診為 CADASIL 的年齡為 45 歲，男性病患平均壽命為 65 歲，而女性病患約為 71 歲^(10,11)。

一項德國的研究統計了 411 位 CADASIL 病患的資料，第一次發生腦血管梗塞年齡的中位數（Medium）男性為 50.7 歲，女性為 52.5 歲；最年輕發生年齡為 19 歲而最年長的發生年齡為 67 歲⁽¹²⁾。這類病患的腦梗塞常是因小動脈病變所造成的腔隙性腦梗塞（lacunar infarction），而根據腦梗塞的位置不同而表現出不同的臨床症狀，例如突發性半側肢體無力，麻木，構音障礙，運動協調障礙等症狀。當病程逐漸進行，腔隙性腦梗塞常反覆發生，所累積的腦部損害可造成嚴重的殘障，而導致行動困難，智能障礙，大小便失禁，甚至呈現臥床狀態。另一項法國的研究針對 147 位 CADASIL 的病患，以 modified Rankin scale、Barthel index、Mattis Dementia Rating Scale、以及 Mini-Mental Status Examination 等量表進行殘障以及智能障礙程度的評估，同時也測量每位病患在 1.5T 腦部磁共振造影（MRI）上的腔隙性腦梗塞、腦部微小出血（microhemorrhage）、以及白質病變的體積與位

置。統計分析後發現對殘障以及智能障礙程度的影響最大的 MRI 因子是腔隙性腦梗塞的總體積⁽¹³⁾。病患的年齡與智能障礙程度也有相關，而腦部微小出血、血壓中的收縮壓、與年齡和殘障程度也有相關⁽¹³⁾。

失智症是 CADASIL 第二常見的臨床表現，約百分之六十五的病患在診斷為 CADASIL 時伴有失智症。在 65 歲之前三分之二的 CADASIL 病患罹患失智症，而百分之七十七的 CADASIL 病患在過世時是患有失智症的。CADASIL 病患所患的失智症類型是血管性失智症，病患智能的退化的過程是如下階梯般地（stepwise）逐漸緩慢進行，而智能障礙的內容是以執行功能（executive function）障礙最為顯著地表現，可發現病患反應遲緩及處理速度（processing speed）減慢，口語流暢度（verbal fluency）降低。記憶力的缺損程度相對較輕，這是與阿茲海默症（Alzheimer disease）所造成的失智症狀不同的地方⁽¹⁴⁾。

統計來說，CADASIL 病人中 30% 的男性與 44% 的女性在一生之中，至少發生過一次偏頭痛，男性平均發生於 36 歲，女性則是 26 歲⁽³⁾。在 14% 的病人中，偏頭痛的嚴重度或是發生頻率在第一次缺血性中風之前都會加劇⁽³⁾。一針對 41 位有預兆性偏頭痛的 CADASIL 病患的研究顯示，發生預兆性偏頭痛的 CADASIL 病患發生偏頭痛的平均發病年齡是 29.9 ± 11.4 歲（範圍 6-48 歲），其中百分之四十四病患偏頭痛的預兆是典型的，而百分之二十七病患的偏頭痛同時有典型和非典型預兆，而剩下的百分之二十九的病患偏頭痛僅有非典型預兆。這些非典型預兆包括無頭痛之預兆、偏癱性偏頭痛（hemiplegic migraine）、基底動脈型偏頭痛（basilar migraine）、以及急性發作預兆。而常見的預兆包括視覺預兆（93%）、體感覺預兆（68%）、失語症預兆（46%）、以及運動性預兆（22%）⁽¹⁵⁾。

在歐美的研究中，31-35% 的 CADASIL 病患在 MRI 下可以看到有腦部微小出血^(16,17)，但少有典型的腦出血（intracerebral hemorrhage）⁽¹⁸⁾。出血的位置則是以丘腦最多，基底核次之，腦幹則是第三常見的位置。但在南韓的報告中，四分之一的 CADASIL 病患曾經有過腦出血^(19,20)。

5-10% 的 CADASIL 病人會出現癲癇症狀，平均

發病年齡為 50 歲，大多數是在第一次缺血性中風，或是認知功能衰退之後。CADASIL 病人的癲癇通常對藥物的反應良好⁽³⁾。極少數的 CADASIL 病人會出現可逆性的急性腦病變，又稱做 CADASIL coma；病人可以表現 7-14 天的發燒、意識混亂、昏迷、及癲癇發作。這類病患多有預兆性偏頭痛病史⁽²¹⁾。

CADASIL 的臨床診斷

當一個病人擁有前述的典型臨床徵狀，典型的 MRI 表現，及家族病史時，我們就應該懷疑病人是否患有 CADASIL⁽³⁾。典型的 MRI 影像表現是在 T2 或 T2 FLAIR 上可以看見許多腔隙性腦梗塞及不同程度的腦白質病變，其中又以顳葉前端和外囊（external capsule）的白質病變更具有意義。一個英國的研究調查了 48 個家系共 116 位 CADASIL 的病患而發現腦白質病變是否波及到顳葉前端和外囊可幫忙診斷 CADASIL（圖 1）。在 MRI 上在顳葉前端有顯著的腦白質病變對診斷 CADASIL 有 89% 的靈敏度（sensitivity）和 86% 的準確度（specificity），而在外囊有顯著的腦白質病變有 93% 的靈敏度和 45% 的準確度⁽²²⁾。

家族病史方面，則是呈現典型的體顯性遺傳模式⁽³⁾。這裡必須特別注意的是並不一定每位病患都具有家族病史⁽²³⁾，而家族病史方面應不只專注於梗塞性腦中風，漸進性認知功能缺損、皮質下失智症、偏頭痛、

或是精神疾病都應列入問診之中⁽³⁾。

2012 年 Francesca 等人統計了國際間許多公信力較高，資料較完整的關於 CADASIL 的研究，提出了可以幫助臨床醫師診斷的 CADASIL 量表（CADASIL scale）。此量表主要被設計來做為篩檢診斷 CADASIL 的工具⁽²⁴⁾（表一）。此量表中所評估的內容包含了 CADASIL 最主要的臨床表現、影像學檢查特徵、以

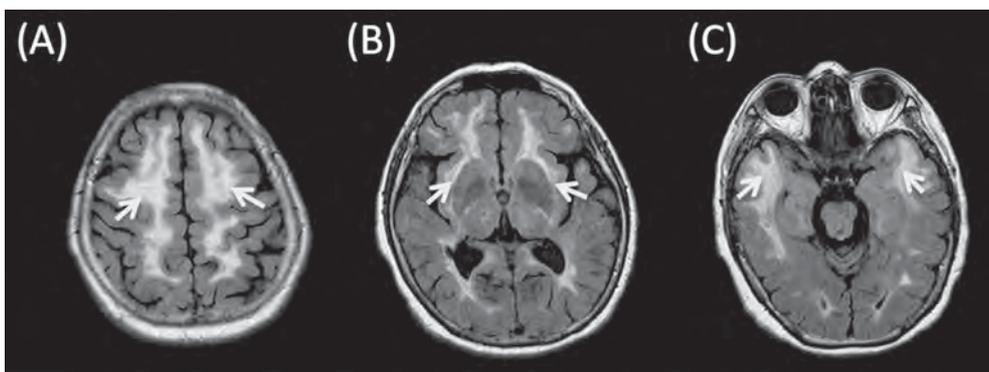
表一 CADASIL score

項次	計分
偏頭痛 ¹	1
預兆性偏頭痛	3
暫時性缺血或中風	1
小於 50 歲發生的暫時性缺血或中風	2
精神疾病	1
認知功能障礙 / 失智症	3
腦白質病變 ²	3
腦白質病變，影響顳葉前緣	1
腦白質病變，影響外囊	5
皮質下中風	2
影響一代以上的家族病史 ³	1
影響兩代以上的家族病史 ³	2

註：1. 偏頭痛或預兆性偏頭痛需符合國際頭痛醫學會所出版“國際頭痛疾病分類”診斷。

2. 腦白質病變係指磁振造影中 T2-weighted images 或 T2 FLAIR 中具有顯著異常。

3. 家族病史包含腦中風、漸進性認知功能缺損、皮質下失智症、偏頭痛、或是精神疾病。



圖一 帶有 NOTCH3 p.S118C 突變之 54 歲女性 CADASIL 病患之腦部 MRI FLAIR 影像。可看見 (A) 廣泛的腦白質病變，同時涵蓋了 (B) 外囊 (external capsule) 及 (C) 顳葉前端 (anterior temporal pole) (箭號處)。

及家族病史，其中所提及的家族病史，包括腦中風，漸進性認知功能缺損、皮質下失智症、偏頭痛、或是精神疾病等 CADASIL 常見的臨床表現。為了凸顯 CADASIL 為一體顯性遺傳疾病的特質，特別把影響二代以上的家族病史給予較高的分數。影像學檢查中具有顯著的腦白質病變也是該量表特別重視的項目。此量表總分 0 到 25 分，當分數超過 15 分時，可以高度懷疑病人患有 CADASIL，其敏感度為 96.7%，特異度為 74.2%⁽²⁴⁾。

雖然 CADASIL 有許多可協助診斷的臨床特徵，但是目前其確定診斷仍需要依靠 *NOTCH3* 基因的檢測⁽²⁵⁾ 或皮膚病理切片。CADASIL 皮膚病理切片最主要的病理發現，就是小動脈血管平滑肌細胞外的 GOM (Granular osmiophilic material, 嗜鐵性顆粒狀不明成份的物質) 堆積。在之前一些研究中，其診斷之敏感度及特異度都很好^(26,27)。但是之後的研究中，其敏感度差異非常大 (44%-100%)，但是特異度為百分之百⁽²³⁾。近期的研究顯示如果皮膚切片能深入真皮深層並對於首次陰性結果的病患進行第二次皮膚切片，在帶有 *NOTCH3* 突變的病人中發現 GOM 的機會將是百分之百⁽²⁸⁾。

NOTCH3 是由 2321 個胺基酸所構成的單一穿膜蛋白質，它的細胞膜外構造包含了連續 34 個類上皮成長因子結構 (epidermal growth factor like domain; EGF-like domain) 的重複構造。每個 EGF-like 結構含有 6 個半胱胺酸殘基 (cysteine residue)，而能在這區域內形成 3 個雙硫鍵，同時維持其特殊的立體構型。由於絕大部分 CADASIL 的致病突變都發生在 *NOTCH3* 分子的細胞外單元中的 34 個 EGF-like 構造內，且 *NOTCH3* 基因很大，全基因檢測昂貴且耗時，目前一般 *NOTCH3* 的基因檢測範圍只涵蓋相對應 34 個 EGF-like 構造的 exon 2-24。早期法英荷德的研究顯示約 9 成 CADASIL 病患的致病突變發生在 *NOTCH3* exon 2-6 間^(22,29-31)，因而有學者建議可以從這幾個 exon 開始篩檢突變。但是之後發現不同族群中常見發生突變的 exon 不一定相同，例如在義大利中南部 CADASIL 病患最常見的致病突變是位於 *NOTCH3* exon 11 的 p.R607C (21%)⁽³²⁾，而在韓國濟州島 CADASIL 病患的突變是以 *NOTCH3* exon 11 中的

p.R544C 最常見 (在 17 個家系共 20 位病患中有 15 位)⁽¹⁸⁾。在同一地區不同家系的 CADASIL 病患擁有相同的突變暗示著這些病患有一位共同的祖先。在芬蘭，CADASIL 的先祖效應 (founder effect) 已被明確證實；85.7% 在芬蘭的 CADASIL 病患所帶的致病突變都是 *NOTCH3* p.R133C，經遺傳分析後證實這些病患都是由一位共同的祖先遺傳下來的⁽³³⁾。目前所發現絕大部分造成 CADASIL 的 *NOTCH3* 突變都是會改變 EGF-like 構造內半胱胺酸殘基的數目，僅有少數報告發現不影響半胱胺酸殘基的致病突變，這包括了 p.R75P⁽³⁴⁾、p.R231K⁽³⁵⁾、p.V237M⁽³⁵⁾、以及 p.A1020P⁽³⁶⁾。在正常人群內原本就有一些發生在 *NOTCH3* 基因內而會改變胺基酸種類的良性核苷酸變異 (benign variant)，因而在診斷病患帶有從未被報導過的不影響半胱胺酸殘基的致病突變時需要非常小心，最好能同時檢查病患及其整個家系。

CADASIL 的分子致病機制

NOTCH3 蛋白是 NOTCH 家族的一員，在分類上屬於第一型穿膜蛋白 (type I transmembrane protein)，為一受器 (receptor)。當 NOTCH 接上其配位基 (ligand) 時，會造成 NOTCH 訊息傳遞路徑的開啓，影響細胞核中基因的表現，進而決定細胞分化的方向⁽³⁾。NOTCH 家族在生物的演化過程中出現得很早，並且跨物種間的差異非常小，整個動物界的生物都有 NOTCH 類蛋白的表現，而在哺乳類生物中，NOTCH 總共有四種，其最主要參與的工作包括：血管生成、維持血管平滑肌的穩定度及功能、心臟瓣膜的形成、T 細胞的成熟、以及腸道的分泌及吸收等等。由於 NOTCH 家族的功能繁多，目前發現的許多疾病都與它們的功能改變相關，例如法洛氏四重症 (tetralogy of Fallot) 被認為和 NOTCH1 的功能失調有關，以肝內膽管發育異常的阿拉吉歐症候群 (Alagile syndrome) 則跟 NOTCH2 的功能失調相關，而本篇的主題 CADASIL 則是因為 *NOTCH3* 突變而致病的^(4,5)。

NOTCH3 是單一穿膜蛋白質，它的細胞膜外構造包含了連續 34 個 EGF-like 結構的重複構造。每個 EGF-like 結構含有 6 個半胱胺酸殘基 (cysteine

residue)，而能在這區域內形成 3 個雙硫鍵，同時維持其特殊的立體構型。*NOTCH3* 蛋白大部分表現在成年人的血管平滑肌細胞裏，當與其配位基相結合後，每個 *NOTCH3* 分子可分解為 210kDa 大小的細胞外單元以及 97kDa 大小的細胞內單元⁽⁶⁾。其中，細胞內單元將離開細胞膜，進入細胞核中，進而調節基因的表現；而藉由 EGF-like 構造和配位基結合的細胞外單元，會經由胞吞作用進入另一個細胞內部，經過水解後，兩者會被回收後再利用⁽⁴⁾。

目前絕大部分所發現造成 CADASIL 的 *NOTCH3* 基因突變都會改變 EGF-like 構造內半胱胺酸殘基的數目；大部分發生的是點突變，會使一個半胱胺酸轉變為其他胺基酸，或使其他胺基酸轉變為半胱胺酸。這樣突變的結果使某一 EGF-like 構造內半胱胺酸殘基的數目不再是偶數，因而可能發生至少三種致病機制。一是 EGF-like 構造內奇數量的半胱胺酸殘基影響原有的雙硫鍵形成，因而改變 *NOTCH3* 分子正常的立體構型，進而影響其功能或增加原來未有的毒害效果。二是不同數目的半胱胺酸鍵結會使細胞內水解酶的作用下降，使胞外單元與配位基的化合物在細胞中堆積。第三種是未配對的半胱胺酸殘基可與其他含有未配對的半胱胺酸殘基的突變 *NOTCH3* 分子或其他蛋白質形成鍵結，而發生不正常的聚合反應 (improper oligomerization)⁽⁷⁾。另外在電子顯微鏡下可觀察到在血管平滑肌細胞的基底膜 (basement membrane) 附近有 GOM 堆積，這是 CADASIL 獨特的重要診斷特徵⁽⁸⁾。先前的研究利用針對 *NOTCH3* 分子細胞外單元的抗體發現 CADASIL 病患血管平滑肌細胞外的 GOM 附近有 *NOTCH3* 分子細胞外單元的聚集，而 CADASIL 的病患和正常人 *NOTCH3* mRNA 的表現量基本上是相同的，因此這 *NOTCH3* 分子細胞外單元的聚集推測是因為這些突變 *NOTCH3* 分子的清除障礙而來⁽⁶⁾。不正常 *NOTCH3* 分子的立體構型可能就是造成其細胞外單元清除障礙的原因之一。最近的研究發現 *NOTCH3* 分子細胞外單元的聚集體內會同時包含兩種細胞外基質蛋白：一是 tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (TIMP3) 而另一為 vitronectin (VTN)⁽³⁷⁾。這些蛋白質可能參與了 *NOTCH3* 分子細胞外單元的聚集且產生毒性的病理機制⁽³⁷⁾。

近年的研究顯示，細胞外單元的突變並不會影響到 *NOTCH3* 和其配位基的結合，也不會影響到其 *NOTCH3* 原有的功能。在 *NOTCH3* 基因剔除 (gene knockout) 鼠的研究中發現，此類老鼠的胚胎可以存活，並且成鼠也有繁殖能力，但是腦部遠端動脈血管的平滑肌細胞分化不良，造成血管鬆弛增大，彈力層 (elastic lamina) 結構不完整⁽⁴⁾。但是當這類小鼠表現出帶有 p.R90C 突變的人類 *NOTCH3* 蛋白時，這些動脈血管異常都可以被完全矯正⁽⁹⁾。*NOTCH3* p.R90C 突變是已知會造成 CADASIL 的致病突變。這現象表示造成 CADASIL 的 *NOTCH3* 突變不是因為影響 *NOTCH3* 正常功能而致病，而是增加其原來未有的毒害效果。類似的研究結果在 *NOTCH3* p.R169C 基因轉殖鼠的實驗中也可以看到⁽³⁸⁾。另外，因為血管平滑肌功能失調，造成血管自我調節能力 (autoregulation) 下降，老鼠的血管對於血流增加造成的血管擴張能力下降，但是對於血壓上升時，血管平滑肌的肌肉張力反而增加。這種血管阻力增加的狀態，會傷害血管，進而造成血管堵塞⁽³⁾。此外，在 *NOTCH3* p.R169C 基因轉殖鼠的實驗中我們可以觀察到老鼠腦部白質中的微血管數目，會隨著年齡逐漸減少。微血管的減少會使的腦部血液流量減少，造成大腦長期缺血，進而造成白質病變⁽⁴⁾。

NOTCH3 同型合子 (homozygote) 表現之特性

在過去的文獻中，僅有數位 CADASIL 病患被診斷帶有 *NOTCH3* 同型合子性突變⁽³⁹⁻⁴¹⁾。Tuominen 等學者研究發現，同樣帶有 *NOTCH3* p.R133C 突變的病患中，一位患有同型合子與其他九位患有異型合子 (heterozygote) 的病患相較，同型合子患者雖有較嚴重的臨床表徵，但其嚴重程度介於其他九位異型合子患者之間。並且此同型合子患者的其中一位子女 (異型合子) 臨床表現與此同型合子患者相仿。因此認為 CADASIL 是典型的顯性遺傳模式 (classic dominance)，即表示此疾病的同型合子與異型合子之表現型無區分⁽³⁹⁾。

此外，Liem 等學者研究在帶有 *NOTCH3* p.R578C

突變的 CADASIL 家族中發現，其中一位帶有同型合子的女性患者與另一位帶有異型合子的兄弟，其臨床表現及影像檢查並無顯著差異，此發現進一步支持了 CADASIL 是典型的顯性遺傳模式，同時也排除了 *NOTCH3* 突變會產生蛋白質失能 (loss-of-function) 以及顯性失活效應 (dominant negative effect) 的病生理機轉。作者並進一步論述造成 CADASIL 最可能的病生理機轉是因為突變的 *NOTCH3* 蛋白堆積所引起⁽⁴⁰⁾。

近來，我們的團隊也發現某個帶有 *NOTCH3* p.R544C 突變的家族中有兩位同型合子患者。我們發現一名女性同型合子患者相較於其帶有異型合子的大姊，同型合子患者不僅發病年齡較早，其臨床表徵也較為嚴重。雖然同型合子突變累積效應 (mutation accumulation) 的影響難以就此定論，但我們認為此效應可以解釋為什麼同型合子可能具有較嚴重的臨床表徵。因此我們提出了 *NOTCH3* 劑量依賴性 (dosage dependent) 的假設，並且認為產生 CADASIL 疾病是因 *NOTCH3* p.R544C 的毒性增強效應 (gain-of-toxic function) 所導致，如此便能解釋為什麼同型合子患者可能有較嚴重的表徵⁽⁴¹⁾。

CADASIL 在華人族群內的狀況

在 2004 年，新加坡報導了全世界第一個華人的 CADASIL 家族⁽⁴²⁾，而香港也在 2007 年報導了一個 CADASIL 的案例⁽⁴³⁾。在台灣，台大醫院於 2004 年發表了全台灣第一個 CADASIL 的病歷，並發表了其皮膚病理切片與基因學診斷的結果⁽⁴⁴⁾。隨後我們的研究團隊在 2006 年，針對 8 個無親緣關係的 CADASIL 家族所做的基因分析中，發現了五種不同的突變，其中兩種甚至是世界上第一次被發現的突變。這五種突變並不像歐美地區的研究所發現的一般，特別集中在某個外顯子上⁽⁴⁵⁾。另外我們於 2009 年，發表了 21 位無親屬關連的台灣 CADASIL 病人的臨床症狀及基因分析的研究結果⁽⁴⁶⁾。這項研究確定了台灣地區華人 *NOTCH3* 基因突變的好發位置及腦部 MRI 的變化都與西方國家不同外，更經單倍型分析 (Haplotype analysis) 發現所有帶有 p.R544C 的病患可能是由一位共同的祖先遺傳下來的，證明了台灣 *NOTCH3* 基因突

變的先祖效應⁽⁴⁶⁾。近年來我們團隊又以基因檢測的方法繼續對臨床病人進行篩檢，總共蒐集了 59 位彼此不具有親屬關係的 CADASIL 病患 (未發表資料)。他們的發病年齡平均為 57.1 歲 (範圍 23-86 歲)。最常見的起始臨床表現是急性腦梗塞 (76.3%)，平均發病年齡為 50.1 歲 (範圍 23-86 歲)；統計來說，腦梗塞或是暫時性缺血發作的病人佔 97.3%，失智病人佔 38.9%、腦出血佔 8.5%、精神問題為 10.2%、而偏頭痛佔 5.9%。其中只有 41 位病患 (69.5%) 有腦梗塞或失智症的家族史。台灣 CADASIL 病患的 *NOTCH3* 突變範疇與歐美族群不同，如表二。我們 CADASIL 病患的腦部 MRI 特徵與歐美族群病患也略有不同。90.2% 的病患 MRI 在外囊有顯著的腦白質病變，但是僅有 56.1% 的病患 MRI 在顳葉前端有顯著的腦白質病變。12.1% 的病患可在 MRI 上看到曾經腦出血。

表二 59 位無親屬關連台灣 CADASIL 病人的 *NOTCH3* 突變位置及其比例

外顯子	病患數 (%)	突變處
2	2 (3.4%)	p.C49F (1), p.R54C (1)
3	2 (3.4%)	p.R90C (1), p.R110C (1)
4	8 (10.5%)	p.S118C (2), p.R133C (2), p.R141C (2), p.R153C (1), p.R169C (1)
6	2 (3.4%)	p.R332C (2)
10	1 (1.7%)	p.C504R (1)
11	39 (66.1%)	p.R544C (39)
14	1 (1.7%)	p.R717C (1)
18	4 (6.8%)	p.C997S (4)

註：此為 2005 至 2013 年間於台北榮總神經基因實驗室 *NOTCH3* 突變檢測的結果統計。

在中國大陸方面，北京大學第一附屬醫院團隊於 2011 年發表了 33 個 CADASIL 家系的臨床研究⁽⁴⁷⁾。他們的發病年齡平均為 42.7 歲 (範圍 26-65 歲)。最常見的起始臨床表現也是急性腦梗塞或是暫時性缺血發作。病人的臨床症狀以腦梗塞或是暫時性缺血發作最多 (82%，47/57)，失智症第二 (60%，34/57)，偏頭痛僅佔 5% (3/57)，精神疾患也僅佔 7% (4/57)。基因突變的部份則是以 exon4 的突變最多，接下來依序是 exon3、exon2、及 exon11。在 MRI 影像上，在

顱葉前端有顯著的腦白質病變的比例為 46%，與台灣的資料比較類似⁽⁴⁷⁾。

另外，值得一提的是患有偏頭痛的 CADASIL 病人的比例在華人族群的兩大臨床實驗中的統計，大約都只有佔 5%^(46,47)。在日本⁽⁴⁸⁾、韓國⁽⁴⁹⁾、泰國⁽⁵⁰⁾等地所報導過的 CADASIL 病人族群中，患有偏頭痛的比例都小於西方人。

治療

如同其他許多神經遺傳疾病，CADASIL 目前沒有根本的治療方法⁽³⁾，因此修飾血管疾病的危險因子，以延遲或預防腦梗塞的發生是重要的治療策略之一。雖然在實證醫學上尚未有充份的證據，專家仍建議使用抗血小板凝結劑，如 aspirin 或 clopidogrel 等來預防腦梗塞的發生。高血壓、糖尿病、高血脂等血管疾病的危險因子需嚴格控制。CADASIL 病患應該避免接受傳統的腦部血管攝影檢查，在先前的報告中，16 位接受腦部血管攝影的 CADASIL 病患中，有 11 位發生暫時性或永久性的腦部併發症，包括腦梗塞、視力障礙、言語障礙、癲癇、以及半身麻痺等⁽⁵¹⁾。由於 CADASIL 病患在 MRI 下常可以看到有腦部微小出血，這代表有較高的腦出血危險性，所以 CADASIL 病患應該避免使用抗凝血劑^(16,17)。先前的研究顯示血壓增高的 CADASIL 病患的病程進行較快⁽⁵²⁾，而吸煙是可能會使 CADASIL 病患腦梗塞提早發生，這些因子都該完善控制⁽⁵³⁾。

關於血壓控制的目標，目前尚無結論，一些研究認為 CADASIL 病人的腦部微小出血可能跟血壓偏高相關，但也有別的研究發現平均血壓較低的病人有較低的簡易智能狀態測驗 (MMSE) 結果⁽⁵⁴⁾。這也許和 CADASIL 病人有較差的腦部血管自我調節能力，以致大腦灌流 (brain perfusion) 的不足所致。

偏頭痛及情緒障礙的治療因為沒有大型的研究去分析，一般臨床上仍是認為使用一般的治療藥物就足夠了。至於失智症方面，利用免疫組織化學法 (immunohistochemistry) 來研究 CADASIL 病患的腦部標本發現膽鹼乙醯轉化酶 (choline acetyltransferase) 的活性在額葉以及顱葉都有明顯的

降低⁽⁵⁵⁾，這代表 CADASIL 所造成的失智症會使患者腦內乙醯膽鹼 (Acetylcholine) 的活性下降。一項乙醯膽鹼攔阻劑 donepezil 的臨床試驗發現 donepezil 可以使病人的執行功能進步，卻無法改善其日常生活活動功能及自主性⁽⁵⁶⁾。關於 CADASIL 病患的家人是否應進行基因檢測，目前仍未有定論，但是早期得知自己是否帶有致病的基因變異，即可在越早期針對腦血管疾病的危險因子加以掌控以及修飾，故在理論上越早知道對病情的控制應該是越有利。然而在臨床上，仍需與病人及家屬詳細討論利弊得失後，尊重其意願來考慮後續是否進行基因檢測。

參考文獻

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop G, Chabriat H, Mas J, Cabanis E, Baudrimont M, Maciazek J, Bach M, Bousser M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993;3:256e9.
2. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. *NOTCH3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
3. André C. CADASIL: Pathogenesis: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:287-299.
4. Joutel A. Pathogenesis of CADASIL: transgenic and knock-out mice to probe function and dysfunction of the mutated gene, *NOTCH3* in the cerebrovasculature. *Bioessays* 2011; 33: 73-80
5. Luovi A, Artavanis-Tsakonas S. NOTCH and disease, A growing field. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2012; 23: 473-480
6. Joutel A, Andreux F, Gaulis S, Domenga V, Cecillion M, Battail N, Piga N, Chapon F, Godfrain C, Tournier-Lasserre E. The ectodomain of the *NOTCH3* receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J Clin Invest* 2000;105:597-605.

7. Dichgans M, Ludwig H, Müller-Höcker J, Messerschmidt A, Gasser T. Small in-frame deletions and missense mutations in CADASIL: 3D models predict misfolding of *NOTCH3* EGF-like repeat domains. *Eur J Hum Genet* 2000;8:280-285.
8. Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhautte B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 1995;89:500-512.
9. Monet M, Domenga V, Lemaire B, Souilhoul C, Langa F, Babinet C, Gridley T, Tournier-Lasserre E, Cohen-Tannoudji M, Joutel A. The archetypal R90C CADASIL-*NOTCH3* mutation retains *NOTCH3* function in vivo. *Hum Mol Genet* 2007;16:982-992.
10. Chabriat H, Vahedi K, Boussier M.G, Iba-Zizen M.T, Joutel A, Nibbio A, Nagy T.G, Tournier Lasserre E, Krebs M.O, Julien J, Ducrocq X, Levasseur M, Mas J.L, Dubois B, Homeyer P, Lyon-Caen O. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995;346:934-939.
11. Peters N, Herzog J, Opherck C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004;35:1603-1608.
12. Opherck C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004;127:2533-2539.
13. Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, Buffon F, Cumurciuc R, O'Sullivan M, Holtmannspötter M, Pachai C, Boussier MG, Dichgans M, Chabriat H. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology* 2007;69:172-179.
14. Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke* 2009;30:S45-S47.
15. Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Boussier M.G.. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004;61:1237-1240.
16. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, Ferrari MD, Breuning MH, Haan J. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001;57:1066-1070.
17. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurciuc R, Boutron C, Vicaut E, Holtmannspötter M, Pachai C, Boussier MG, Dichgans M, Chabriat H. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006;129:2375-2383.
18. Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracerebral hemorrhage in CADASIL. *Neurology* 2006;67:2042-2044.
19. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999;30:1230-1233.
20. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, Ebke M, Klockgether T, Gasser T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-739.
21. Schon F, Martin RJ, Prevett M, Clough C, Enevoldson TP, Markus HS. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:249-252.
22. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-1138.
23. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. De novo mutation in the *NOTCH3* gene causing CADASIL. *Ann Neurol* 2000;47:388-391.
24. Pescini F, Nannucci S, Bertaccini B, Salvadori E, Bianchi S, Ragno M, Sarti C, Valenti R, Zicari E, Moretti M, Chiti S, Stromillo M.L, De Stefano N, Teresa Dotti M, Federico A, Inzitari D, and Pantoni L. The Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) Scale : A Screening Tool to Select Patients for *NOTCH3* Gene Analysis. *Stroke* 2012;43:2871-2876
25. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier M.G. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009;8:643-653

26. Ebke M, Dichgans M, Bergmann M, Voelter HU, Rieger P, Gasser T, Schwendemann G.. CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol Scand* 1997;95:351–357.
27. Mayer M, Straube A, Bruening R, Uttner I, Pongratz D, Gasser T, Dichgans M, Müller-Höcker J. Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL. *J Neurol* 1999;246:526–532.
28. Tikka S, Mykkänen K, Ruchoux MM, Bergholm R, Junna M, Pöyhönen M, Yki-Järvinen H, Joutel A, Viitanen M, Baumann M, Kalimo H. Congruence between *NOTCH3* mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain* 2009 ;132 :933-939.
29. Peter N, Opherck C, Bergmann T, et al. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL. Implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005;62:1091-1094.
30. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, Cruraud C, Maciazek J, Weissenbach J, Bousser MG, Bach JF, Tournier-Lasserre E. Strong clustering and stereotyped nature of *NOTCH3* mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997;350:1511-1515.
31. Lesnik Oberstein SAJ. Re: Diagnostic Strategies in CADASIL. *Neurology* 2003; 60:2019-2020.
32. Dotti MT, Federico A, Mazzei R, Bianchi S, Scali O, Conforti FL, Sprovieri T, Guidetti D, Aguglia U, Consoli D, Pantoni L, Sarti C, Inzitari D, Quattrone A. The spectrum of *NOTCH3* mutations in 28 Italian CADASIL families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:736-738.
33. Mykkänen K, Savontaus ML, Juvonen V, Sistonen P, Tuisku S, Tuominen S, Penttinen M, Lundkvist J, Viitanen M, Kalimo H, Pöyhönen M. Detection of the founder effect in Finnish CADASIL families. *Eur J Hum Genet* 2004;12:813-819.
34. Kim Y, Choi EJ, Choi CG, Kim G, Choi JH, Yoo HW, Kim JS. Characteristics of CADASIL in Korea. A novel cysteine-sparing *NOTCH3* mutation. *Neurology* 2006;66:1511-1516.
35. Santa Y, Uyama E, Chui DH, Arima M, Kotorii S, Takahashi K, Tabira T. Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of *NOTCH3* mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis. *J Neurol Sci* 2003;212:79-84.
36. Scheid R, Heinritz W, Leyhe T, Thal DR, Schober R, Streng S, von Cramon DY, Froster UG. Cysteine-sparing *NOTCH3* mutations: CADASIL or CADASIL variant? *Neurology* 2008;71:774-776.
37. Monet-Leprêtre M, Haddad I, Baron-Menguy C, Fouillot-Panchal M, Riani M, Domenga-Denier V, Dussaule C, Cognat E, Vinh J, Joutel A. Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess *NOTCH3* ECD: a new pathomechanism in CADASIL. *Brain* 2013;136:1830-1845.
38. Cognat E, Baron-Menguy C, Domenga-Denier V, Cleophax S, Fouillade C, Monet-Leprêtre M, Dewerchin M, Joutel A. Archetypal Arg169Cys mutation in *NOTCH3* does not drive the pathogenesis in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy via a loss-of-function mechanism. *Stroke* 2014 Jan online published.
39. Tuominen S, Juvonen V, Amberla K, Jolma T, Rinne JO, Tuisku S, Kurki T, Marttila R, Pöyhönen M, Savontaus ML, Viitanen M, Kalimo H. Phenotype of a Homozygous CADASIL Patient in Comparison to 9 Age-Matched Heterozygous Patients With the Same R133C *NOTCH3* Mutation. *Stroke*. 2001;32(8):1767-1774.
40. Liem MK, Lesnik Oberstein SAJ, Vollebregt MJ, Middelkoop HAM, van der Grond J, Helderma-van den Enden ATJM. Homozygosity for a *NOTCH3* mutation in a 65-year-old CADASIL patient with mild symptoms A family report. *J Neurol*. 2008;255(12):1978-1980
41. Soong BW, Liao YC, Tu PH, Tsai PC, Lee IH, Chung CP, Lee YC. A homozygous *NOTCH3* mutation p.R544C and a heterozygous TREX1 variant p.C99MfsX3 in a family with hereditary small vessel disease of the brain. *J Chin Med Assoc* 2013;76(6):319-324
42. Wilder-Smith E, Shen Y, Ng YK, Yu GX, Chew NK, Tan CT, Wong MC. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) in a Chinese family: clinical, radiological and skin biopsy features. *J Clin Neurosci*. 2004;11(3):304-307.
43. Au KM, Li HL, Sheng B, Chow TC, Chen ML,

- Lee KC, Chan AY. A novel mutation (C271F) in the *NOTCH3* gene in a Chinese man with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Clin Chim Acta*. 2007;376(1-2):229-232.
44. Tang SC, Lee MJ, Jeng JS, Yip PK. Arg332Cys mutation of *NOTCH3* gene in the first known Taiwanese family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neur Sci* 2005;228:125-128.
45. Lee YC, Yang AH, Liu HC, Wong WJ, Lu YC, Chang MH, Soong BW. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Two novel mutations in the *NOTCH3* gene in Chinese. *J Neur Sci* 2006;246: 111-115.
46. Lee YC, Liu CS, Chang MH, Lin KP, Fuh JL, Lu TC, Liu TF, Soong BW. Population-specific spectrum of *NOTCH3* mutations, MRI features, and founder effect of CADASIL in Chinese. *J Neurol* 2009;256:246-255.
47. Wang Z, Tuan Y, Zhang W, Lv H, Hong D, Chen B, Liu Y, Luan X, Xie S, Wu S. *NOTCH3* mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:534-539.
48. Abe K, Murakami T, Matsubara E, Manabe Y, Nagano I, Shoji M. Clinical Features of CADASIL. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:266-272
49. Moon SY, Kim HY, Seok JI, Kwon JC, Ki CS, Kim JW, Suh YL, Na DL. A novel mutation (C67Y) in the *NOTCH3* gene in a Korean CADASIL patient. *J Korean Med Sci* 2003;18:141-144.
50. Suwanwela N, Srikiatkachorn A, Tangwongchai S, Phanthumchina K, Suwanwela N. Mutation of the Notch 3 gene in a Thai cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy family. *J Med Assoc Thai* 2003; 86:178-182.
51. Dichgans M, Petersen D. Angiographic complications in CADASIL. *Lancet* 1997;349:776-777.
52. Holtmanspotter M, Peter N, Opherk C, Martin D, Herzog J, Brückmann H, Sämann P, Gschwendtner A, Dichgans M. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: a two-year follow-up study. *Stroke* 2005;36:2559-2565.
53. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004;127:2031-2038.
54. Rufa A, Dotti MT, Franchi M, Stromillo ML, Cevenini G, Bianchi S, De Stefano N, Federico A. Systemic blood pressure profile in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2005;36:2554-2558.
55. Keverne JS, Low WCR, Ziabreva I, Court JA, Oakley AE, Kalaria RN. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. *Stroke* 2007;38:188-191.
56. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, Posner H, Chabriat HS. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomized double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310-318.