



## CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) – aspekty patogenetyczne i kliniczne

*CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) – pathogenetic and clinical aspects*

JOANNA IŁŻECKA, ZBIGNIEW STELMASIAK

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

**STRESZCZENIE.** *CADASIL* jest chorobą dziedziczną, związaną z chromosomem 19, w przebiegu której występują epizody udaru mózgu. Uszkodzenie genetyczne dotyczy genu *Notch 3*. Obraz kliniczny stanowią nawracające udary niedokrwienne mózgu, migrena, nawracające zespoły ostrego przemijającego niedokrwienia mózgu, zaburzenia nastroju i ośpienie. Obraz MRI wykazuje liczne, dobrze ograniczone ogniska niedokrwienne, zlokalizowane w istocie białej mózgu oraz rozlaną leukoencefalopatię. Ogniska mogą być również obecne w obrębie jąder podstawy, w ciele modzelowatym, wzgórz i podnamiotowych strukturach mózgu. Angiopatía w *CADASIL* charakteryzuje się obecnością zasadochłonnych ziarnistości w komórkach mięśni gładkich warstwy środkowej ściany naczyń, bez obecności zmian o charakterze miażdżycowym lub amyloidowym i dotyczy głównie małych tętnic mózgu. *CADASIL* rozpoznaje się w oparciu o typowy obraz kliniczny, brak czynników ryzyka ze strony układu naczyniowego, wyraźną leukoencefalopatię w badaniu neuroradiologicznym i autosomalnie dominujący sposób dziedziczenia.

**SUMMARY.** *CADASIL* is a hereditary stroke disease linked to chromosome 19. The defective gene is *Notch 3*. The clinical spectrum of the disease includes recurrent strokes, migraine, transient ischaemic attacks, mood changes, and dementia. MRI brain scans show multiple well-delineated ischaemic lesions within the subcortical white matter, as well as diffuse leukoencephalopathy. Focal lesions can also be found in the basal ganglia, corpus callosum, thalamus, and infratentorial brain structures. The angiopathy in *CADASIL* consists in deposition of basophilic granular material inside the smooth muscle cells of the media without appreciable atherosclerotic alterations or amyloid depositions, involving mainly the small cerebral arteries. The diagnosis of *CADASIL* is based on the typical clinical features without vascular risk factors, neuroradiological signs of extensive leukoencephalopathy, and the autosomal dominant pattern of inheritance.

---

**Słowa kluczowe:** CADASIL / udar niedokrwienny mózgu / patogeneza / objawy kliniczne  
**Key words:** CADASIL / ischaemic stroke / pathogenesis / clinical signs

---

*CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)* jest schorzeniem występującym rodzinnie, dziedziczonym w sposób autosomalnie dominujący, charakteryzującym się nawracającymi epizodami udarowymi o lokalizacji podkorowej, prowadzącymi do ote-

pienia [8, 14, 15]. Choroba ta opisywana była od 1977 r. przez różnych autorów i określana nazwą dziedzicznego ośpienia wielozawałowego lub rodzinnej stwardniającej waskulopatii [23, 24]. W 1991 r. Tournier-Lasserre i wsp. przedstawili kliniczne, neuroradiologiczne i genetyczne aspekty tego schorzenia [25].

Rozpoznanie CADASIL opiera się na typowym przebiegu klinicznym, obrazie neuro-radiologicznym, charakterystycznych zmianach arteriopatycznych oraz badaniach genetycznych.

Badania genetyczne wykazały występowanie mutacji w obrębie chromosomu 19 [13, 15]. Dotyczy ona genu *Notch 3*. Zewnątrzkomórkowy fragment białka kodowanego przez ten gen zawiera 34 powtarzające się sekwencje analogiczne z nabłonkowym czynnikiem wzrostu nerwów (EGF), natomiast fragment wewnątrzkomórkowy uczestniczy w procesie transdukcji sygnału. Wszystkie mutacje dotyczące genu *Notch 3* w CADASIL dotyczą części zewnątrzkomórkowej i *locus* cysteiny w powtarzających się sekwencjach białka. Obecność zmutowanego genu może być przyczyną zaburzeń w funkcjonowaniu receptora *Notch 3* poprzez powstawanie nieprawidłowej jego struktury lub połączeń, uszkodzenie interakcji z jego ligandami lub nieprawidłową reakcję z innymi białkami. Uszkodzenie *locus* cysteiny w obrębie zmutowanego fragmentu może sprzyjać powstawaniu nieprawidłowych dwusiarczkowych połączeń wewnątrz-molekularnych, co stanowi przyczynę tworzenia nieprawidłowej struktury *Notch 3* lub nieodpowiednich dwusiarczkowych połączeń *Notch 3* z innymi białkami zawierającymi cysteinę [1, 14].

Zaburzenia w obrębie drogi przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego związanego z białkiem *Notch 3* mogą być istotnym czynnikiem prowadzącym do otępienia w przebiegu CADASIL. Poznanie ekspresji tego białka i jego mózgowej drogi transdukcji sygnału może być pomocne w ustaleniu molekularnych mechanizmów etiopatogenetycznych CADASIL, innych schorzeń naczyniowych mózgu i otępienia [13].

Patogeneza choroby nadal pozostaje niewyjaśniona. Wykryte u niektórych chorych zaburzenia immunologiczne, m.in. dysglobulinemia czy okołonaczyniowe nacieki komórkowe, a także niedobór białka S, wydają się koincydencją [15].

Neurologiczne przejawy choroby są charakterystyczne. Wg Junga, pierwsze jej objawy występują pomiędzy 30 a 50 rokiem życia w postaci nawracających epizodów udaru niedokrwienego mózgu, prowadzących do otępienia. Otępienie może być późnym objawem choroby [15]. W badaniach przeprowadzonych przez Tournier-Lasserre'a i wsp. u 20% chorych stwierdzono postępujące otępienie bez poprzedzających epizodów udarowych [25]. Bóle głowy o charakterze migrenowym z towarzyszącą aurą lub bez niej są wczesnym objawem choroby. Zaburzenia nastroju występują głównie w postaci depresji [15]. Ducros twierdzi, że większość chorych z CADASIL w wieku powyżej 40 lat ma nawracające epizody udarowe, prowadzące w okresie 10–20 lat do otępienia typu podkorowego, natomiast bóle głowy o charakterze migrenowym są częstym objawem, występującym u 23% chorych i zwykle poprzedzającym na kilkanaście lat wystąpienie epizodów udarowych. Zaburzenia nastroju obecne są u 21% chorych [8]. Według Joutela średni wiek zachorowania wynosi 45 lat (27–65 lat). Większość udarów ma charakter zatokowy, ale u chorych nie stwierdza się nadciśnienia tętniczego ani innych czynników ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego. We wszystkich przypadkach obserwowanych przez autora otępienie typu podkorowego współistniało z zespołem rzekomoopuszkowym. Częstotliwość migreny z aurą wynosiła 30%, natomiast zaburzeń nastroju – 20% [14]. Badania Chabriata i wsp. obejmujące 148 chorych z 7 rodzin wykazały, że średni wiek zachorowania wynosił 45 lat, natomiast średni wiek zgonu chorych – 64,5 lat. Najczęstszym objawem choroby były nawracające podkorowe udary niedokrwienne (84%), postępujące otępienie o charakterze podkorowym ze współistniejącym porażeniem rzekomoopuszkowym (31%), migrena z aurą i zaburzenia nastroju (20%). Chabriat podaje, że w przebiegu choroby mogą występować liczne epizody przemijającego niedokrwienia mózgu. Wg autora, choroba rozpoczyna się często w trzeciej dekadzie życia napada-

mi migreny z aurą. Epizody udarów niedokrwiennych występują 10 lat później, a ośpienie po 20 latach od zachorowania. Średni czas trwania choroby wynosi 20–30 lat. Zgon następuje zwykle w szóstej dekadzie życia. Należy pamiętać, że naczyniowe przejawy choroby nie są jej stałym elementem – udary niedokrwienne mózgu występują u 84% wszystkich chorych. Ośpienie jest objawem późnym i stwierdzanym w zaawansowanym stadium choroby u 90% chorych. Ma charakter ośpienia typu czołowego, z towarzyszącymi zaburzeniami pamięci, zespołem rzekomoopuzzkowym, zaburzeniami chodu, objawami piramidowymi, zaburzeniami czynności zwieraczy. Napady migreny obserwowano u 22% chorych i pozostawały one w dodatniej korelacji z nieprawidłowościami istoty białej w obrazie MRI, będącymi konsekwencją powtarzającego się niedokrwienia mózgu w trakcie aury migrenowej. Zaburzenia nastroju w postaci depresji czy manii stwierdzono u 20% chorych. Przypuszcza się, że mogą być one następstwem ognisk niedokrwiennych zlokalizowanych w obrębie jądra ogoniastego i soczewkowatego [4]. Davous uważa, że ośpienie i zaburzenia afektywne są ważnymi kryteriami diagnostycznymi CADASIL. Patologia ta może być dobrym modelem dla badań neuropsychologicznych i fizjopatologicznej analizy koncepcji ośpienia typu podkorowego [6]. Wg Hedera ośpienie jest wyraźnym i stałym objawem schorzenia. Może występować wcześniej i bez towarzyszących epizodów udarowych. Autor przypuszcza, że uszkodzenie jąder podstawy i wzgórza odgrywa istotną rolę w patogenezie wcześniej i szybko postępującego ośpienia [11]. Dichgaus badając 102 pacjentów z 29 rodzin obciążonych CADASIL, u 71% obserwował występowanie nawracających epizodów TIA lub udaru niedokrwiennego mózgu, u 48% deficyt funkcji poznawczych, u 38% migrenę (87% z nich miało migrenę z aurą). Średni wiek początku migreny wynosił 26 lat. Zaburzenia psychiczne obserwowano u 30%, a napady padaczkowe u 10% chorych [7]. Występowanie napadów padacz-

kowych w przebiegu choroby obserwowali również Malandrini i wsp. [16].

Badanie MRI mózgu odgrywa zasadniczą rolę w diagnostyce CADASIL [16]. Obraz neuroradiologiczny wykazuje obecność małych zawałów zlokalizowanych symetrycznie podkorowo lub rozlaną leukoencefalopatię [4, 15]. Ogniska niedokrwienne można stwierdzić również w jądrach podstawy, wzgórzu, ciele modzelowatym i podnamiotowych strukturach mózgu. W obrazach T2-zależnych ujawniają się w postaci symetrycznie wzmoczonego sygnału, natomiast w T1-zależnych są hipointensywne i dobrze ograniczone [8, 14, 25]. Zmiany w obrazie MRI występują już we wczesnym okresie choroby, nawet przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych, najczęściej w końcu trzeciej dekady życia. Jednakże u osób poniżej 20 roku życia, z genetycznym obciążeniem CADASIL, obraz MRI może nie wykazywać zmian [8, 14, 15, 25]. Typowy obraz neuroradiologiczny występuje u wszystkich chorych z objawami klinicznymi tej choroby, ale nie wykazuje istotnej korelacji ze stopniem ubytku neurologicznego [15, 18, 25]. Należy pamiętać, że opisywane zmiany w badaniu MRI występują również w przypadkach asymptomatycznych tej choroby lub w CADASIL z przejawami klinicznymi w postaci izolowanej migreny z aurą, izolowanych zespołów TIA, izolowanej depresji, czy izolowanego ośpienia [4].

Obraz patomorfologiczny charakteryzuje się obecnością angiopatii bez cech miażdżycy czy amyloidozy [13, 21]. W mózgu widoczne są liczne ogniska zawałowe w obrębie istoty białej, rozległa glejoza, zasadochłonne ziarnistości w obrębie tętnic i żył mózgowia oraz opon, martwica kwasochłonna ścian tętnic z naciekami zapalnymi. Zmiany te obejmują głównie istotę białą mózgu, ale mogą być również obecne w jądrach podstawy, wzgórzu, oponie miękkiej oraz tętnicach korowych i mózdkowych. Niewielkie, specyficzne zmiany patomorfologiczne o charakterze osmofilnych ziarnistości w komórkach mięśniówki tętnic i żył, widoczne w obrazie mikroskopu elektronowego, obserwowano także

w naczyniach rdzenia kręgowego, mięśnia sercowego, w skórze, mięśniach, nerwach obwodowych, wątrobie, jelicie cienkim. Stwierdzenie powyższych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym wskazuje, że w przebiegu CADASIL waskulopatia ma charakter uogólniony [2, 9, 10, 19, 20]. Schroder i wsp. obserwowali charakterystyczne zmiany w obrębie nerwu łydkowego w postaci nagromadzenia pęcherzyków pinocytarnych równoległe do depozytów ziarnistości osmofilnych, sugerując możliwość wykorzystania powyższej patologii w diagnostyce schorzenia, natomiast Bergman i wsp. uważają, że biopsja skóry jest pożyteczną i mało inwazyjną metodą diagnostyczną [3, 22]. Analiza immunocytochemiczna ścian tętnic wykazała wysoką reaktywność przeciwciał w stosunku do kolagenu IV i białek miozyny. Fakt ten przemawia za pierwotnym uszkodzeniem komórek mięśni gładkich małych tętnic mózgu, z wtórnymi zmianami w obrębie struktury błony podstawnej i tkanki sprężystej [17]. Pomimo, że CADASIL ma charakter uogólnionej waskulopatii, nie opisano dotychczas pozamózgowych klinicznych przejawów tej choroby [15].

Davous zaproponował kryteria diagnostyczne CADASIL [5]:

1. *Pewny CADASIL*: obejmuje kryteria zespołu prawdopodobnego z potwierdzeniem mutacji w obrębie chromosomu 19 i/lub ze zmianami patomorfologicznymi o charakterze arteriopatii drobnych naczyń z obecnością osmofilnych ziarnistości.
2. *Prawdopodobny CADASIL*:
  - młody wiek zachorowania (poniżej 50 roku życia),
  - obecność dwóch z następujących objawów klinicznych: nawracające epizody udaru niedokrwionego mózgu z obecnością stałego deficytu neurologicznego, migrena, dużego stopnia zaburzenia nastroju, otępienie typu podkorowego,
  - brak czynników ryzyka udaru niedokrwionego mózgu ze strony układu sercowo-naczyniowego,

- autosomalnie dominujący sposób dziedziczenia,
- nieprawidłowy obraz MRI istoty białej mózgu, nieobecność zawałów mózgu o lokalizacji korowej.

#### 4. *Możliwy CADASIL*:

- późny wiek zachorowania (powyżej 50 roku życia),
- nawracające epizody udaru niedokrwionego mózgu bez obecności stałego deficytu neurologicznego,
- niewielka ilość czynników ryzyka udaru niedokrwionego mózgu, np. niewielkiego stopnia nadciśnienie tętnicze, nieznaczna hiperlipidemia, palenie tytoniu, doustna antykoncepcja,
- nieznyany lub niekompletny wywiad rodzinny,
- atypowy obraz istoty białej mózgu w badaniu MRI.

#### 6. *Kryteria wykluczające CADASIL*:

- wiek zachorowania powyżej 70 lat,
- duże obciążenie czynnikami ryzyka udaru niedokrwionego mózgu, np. wysokie nadciśnienie, obecność innych chorób układu sercowo-naczyniowego,
- ujemny wywiad rodzinny,
- prawidłowy obraz MRI istoty białej mózgu u pacjentów w wieku powyżej 35 lat.

Verin i wsp. opisali nowy fenotyp autosomalnie dominującej arteriopatii związanej z mutacją w obrębie chromosomu 19. Przebieg kliniczny jest podobny jak w CADASIL i obejmuje trzy stadia choroby:

- stadium I* – pomiędzy 20 i 40 rokiem życia
  - charakteryzujące się częstymi epizodami migreny i obecnością drobnych ognisk niedokrwionych w istocie białej mózgu w obrazie MRI,
- stadium II* – pomiędzy 40 i 60 rokiem życia
  - charakteryzujące się występowaniem udarów niedokrwionych mózgu, jedno

lub dwubiegunową psychozą, obecnością ognisk niedokrwiennych w istocie białej mózgu i jądrach podstawy w obrazie neuroradiologicznym,  
*stadium III* – powyżej 60 roku życia – z otępieniem typu podkorowego, porażeniem rzekomoopuszczkowym, rozlaną leukoencefalopatią i licznymi ogniskami niedokrwiennymi w obrębie jąder podstawy w badaniu MRI.

Fenotyp ten różni się od CADASIL wysoką częstotliwością występowania migreny, zaburzeń psychotycznych i wczesnymi objawami neurologicznymi. Dla tego schorzenia Verin zaproponował nazwę CADASILM – *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts, Leukoencephalopathy, and Migraine* [26].

Dotychczas nie ustalono specyficznego leczenia CADASIL. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne schorzenia warunkowane genetycznie, w przebiegu których występują epizody udarowe: dziedziczną dyslipoproteinemię, chorobę Fabry'ego, homocystynurię, mitochondrialną miopatię z encefalopatią, kwasicą i epizodami udarów (MELAS) [15]. Z mutacją w obrębie chromosomu 19 związana jest także rodzinna migrena porażenna (FHM), w przebiegu której występują towarzyszące aurze przemijające epizody niedowładu połowicznego oraz dziedziczna napadowa ataksja mózdkowa (HPCA) [4, 8, 15]. HERNs – dziedziczna endotelopatia z retinopatią, nefropatią i udarami – charakteryzuje się występowaniem mnogich zawałów mózgu, autosomalnie dominującym sposobem dziedziczenia, jednakże bez obecności mutacji dotyczącej chromosomu 19 [12]. W otępieniu typu Binswangera występuje także leukoencefalopatia spowodowana nawracającymi epizodami drobnych udarów niedokrwiennych, jednakże choroba ta rozpoznawana jest u osób z nadciśnieniem tętniczym, nie stwierdza się obecności migreny z aurą ani autosomalnego sposobu dziedziczenia [4].

## PIŚMIENNICTWO

1. Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini M: Notch signaling. *Science* 1995, 268, 225.
2. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E i wsp.: Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke: a clinicopathological study. *Stroke* 1993, 24, 122.
3. Bergmann M, Ebke M, Yuan Y, Bruck W i wsp.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphological study of a German family. *Acta Neuropathol. Berl.* 1996, 92, 4, 341.
4. Chabriat K, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A i wsp.: Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995, 346, 934.
5. Davous P: CADASIL: Proposed diagnostic criteria (abstract). *J. Neurol.* 1998, 245, 344.
6. Davous P, Bequet D: Cadasil – a new model of subcortical dementia. *Rev. Neurol.* 1995, 151, 11, 634.
7. Dichgans M, Mayer M, Uttner J, Brunning R i wsp.: The natural history of CADASIL: Clinical findings in 102 cases (abstract). *J. Neurol.* 1998, 245, 344.
8. Ducros A, Nagy T, Alamowitch S, Nibbio A i wsp.: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, Genetic Homogeneity, and Mapping of the Locus within a 2-cM Interval. *Am. J. Hum. Genet.* 1996, 58, 171.
9. Ebke M, Dichgans M, Bergmann M, Voelter HV i wsp.: CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol. Scand.* 1997, 95, 6, 351.
10. Guitierrez-Molina M, Caminero RA, Martinez GC, Arpa GJ i wsp.: Small arterial granular degeneration in familial Binswanger's syndrome. *Acta Neuropathol.* 1994, 87, 98.
11. Hedera P, Friedland RP: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: study of two American families with predominant dementia. *J. Neurol. Sci.* 1997, 146, 1, 27.
12. Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT i wsp.: Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology* 1997, 49, 5, 1322.
13. Joutel A, Corpechot Ch, Ducros A, Vahedi K i wsp.: *Notch 3* mutations in CADASIL, a hereditary adult – onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996, 383, 707.

14. Joutel A, Vahedi K, Corpechot Ch, Troesch A i wsp.: Strong clustering and stereotyped nature of *Notch 3* mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997, 350, 1511.
15. Jung HH, Basetti C, Tournier-Lasserre E, Vahedi K i wsp.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a clinicopathological and genetic study of Swiss family. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1995, 59, 138.
16. Malandrini A, Carrera P, Ciacci G, Gonelli S i wsp.: Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Neurology* 1997, 48, 5, 1200.
17. Malandrini A, Carrera P, Palmeri S, Cavallaro T i wsp.: Clinicopathological and genetic studies of two further Italian families with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Acta Neuropathol. Berl.* 1996, 92, 2, 115.
18. Mas JL, Dilouya A, de Recondo J: A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia and leukoencephalopathy. *Neurology* 1992, 42, 1015.
19. Rafałowska J, Fidziańska A, Dziewulska D: Obraz zmian morfologicznych w przypadku CADASILU (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). *Streszczenie. Neurol. Neurochir. Pol.* 1999, supl. 3, t. 1, 127.
20. Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG, Baudrimont M i wsp.: Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke* 1994, 25, 2291.
21. Ruchoux MM, Gueronaou D, Vandehaute B, Pruvo JP i wsp.: Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol. Berl.* 1995, 89, 6, 500.
22. Schroder JM, Sellhaus B, Jorg J: Identification of the characteristic vascular changes in a sural nerve biopsy of a case with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Acta Neuropathol. Berl.* 1995, 89, 2, 116.
23. Sourander P, Walinder J: Hereditary multi infarct dementia. *Acta Neuropathol. Berl.* 1977, 39, 247.
24. Stevens DL, Hewlett RH, Brownell B: Chronic familial vascular encephalopathy. *Lancet* 1977, 2, 1364.
25. Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romer N, Bousser MG: Autosomal dominant syndrome with stroke - like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 1991, 22, 1297.
26. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, Chabriat H i wsp.: New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1995, 59, 6, 579.

*Adres: Dr Joanna Hłecka, Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej,  
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin*