Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. ВойноЯсенецкого»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом ПО
Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

РЕФЕРАТ

на тему: «Синдром CADASIL»

Выполнил:
ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Козлов Н.Р.

Красноярск 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Введение……..…….3

1.Этиопатогенез…….…..3

2.Клиническая картина……...……....4

3.Диагностика…….….5

4.Дифференциальная диагностика……7

4.Лечение……..8

5.Прогноз……..8

Заключение…….…..9

Список литературы……..9

ВВЕДЕНИЕ

Синдром ЦАДАСИЛ (CADASIL) - это церебральная (Ц) аутосомно-доминантная (АД) артериопатия (А) с субкортикальными инфарктами (СИ) и лейкоэнцефалопатией (Л), которая представлена генетически детерминированной формой ишемического инсульта, детально описанной группой французских исследователей в начале 1990-х годов, и характеризуется повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности.

ЦАДАСИЛ является наследственным заболеванием, которое выявлено к настоящему времени в сотнях семей (в настоящее время обнаружено около 400 подобных семей) по всему миру. Частота CADASIL составляет 2% случаев лакунарных инфарктов с лейкоареозом у пациентов моложе 65 лет и 11% аналогичных случаев у пациентов моложе 50 лет. Считается, что распространенность заболевания в среднем составляет около 2 случаев на 100 000 населения, при этом оба пола болеют с одинаковой частотой.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Поскольку тип наследования ЦАДАСИЛ аутосомно-доминантный, оба пола поражаются одинаково. Однако следует отметить, что некоторыми авторами описаны случаи мутаций de novo. Проведенные в 1993-1996 гг. генетические исследования установили, что причиной ЦАДАСИЛ является мутация в гене Notch3 на 19-й хромосоме. В 95 % случаев при ЦАДАСИЛ выявляются миссенс-мутации (замена одного основания в кодоне на другое, изменяющая смысл кодона и, следовательно, приводящая к замене одной аминокислоты на другую) в этом гене, приводящие к потере или наращиванию цистеинового остатка определенного домена трансмембранного белка. Это вызывает изменение третичной структуры белка, а соответственно, и нарушение его функции.

В норме гены Notch кодируют трансмембранные рецепторы, участвующие в специализации клетки в процессе онтогенеза. Известно, что ген Notch3 играет роль регулятора дифференцировки и созревания гладкомышечных клеток стенки мелких артерий головного мозга, мышц, кожи и внутренних органов.

Указанная мутация приводит к дегенерации и утолщению гладкомышечной оболочки сосудистой стенки (в клетках гладкой

мускулатуры мелких сосудов формируются специфические гранулярные осмиофильные отложения), что вызывает нарушение регуляции просвета сосуда (повышение или снижение тонуса сосудов) и появление мигренозных (или мигренозоподобных) приступов и развитие хронической ишемии (в основном в области подкорковых структур и белого вещества полушарий головного мозга) на фоне прогрессирующей окклюзией мелких (100-400 мкм) перфорирующих сосудов белого вещества головного мозга. Данные включения в средней оболочке приводят также к нарушению ГЭБ что способствует развитию отека мозга. Кроме того, активированные ишемией астроциты в микроокружении сосудистой стенки высвобождают эндотелин-1, который вызывает вазоконстрикцию и нарушение кровотока, что является дополнительным фактором сужения мелких артерий. Таким образом, морфологической характеристикой синдрома ЦАДАСИЛ является системная артериопатия с преимущественным поражением мелких церебральных артерий и артериол.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически синдром ЦАДАСИЛ проявляется обычно на 3-7-м десятилетии жизни повторными ишемическими инсультами (средний возраст развития инсульта составляет 49 лет) или ТИА.

Инсульты носят лакунарный характер и, что характерно, возникают обычно в отсутствие артериальной гипертонии и иных сосудистых факторов риска, имеют рецидивирующее течение, характеризуются наличием классических синдромов лакунарных инсультов и полной клинической ремиссией через несколько дней или недель (в частности, после первых инсультов). Нередкими предвестниками лакунарных инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни являются цефалгии, которые, по данным литературы, обозначаются как мигрень или мигренеподобная головная боль (часто начинается в возрасте до 20 лет). Характеристика головной боли полностью соответствует общепринятым диагностическим критериям мигрени. В большинстве случаев наблюдается мигрень с аурой или ее сочетание с мигренью без ауры.

Спустя несколько лет течение болезни может меняться: на смену острым сосудистым эпизодам приходят постепенно прогрессирующая деменция подкоркового типа, нарастающий псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, а также аффективные расстройства (чаще по типу депрессии либо биполярных расстройств). В редких случаях деменция может быть единственным проявлением ЦАДАСИЛ.

Атипичным фенотипом ЦАДАСИЛ может быть экстрапирамидный синдром, а точнее - различные формы паркинсонизма (рекомендовано включение ЦАДАСИЛ в алгоритм дифференциально-диагностического поиска при обследовании пациентов с экстрапирамидным синдромом неясного генеза).

ДИГНОСТИКА

Наиболее простым и доступным методом прижизненной диагностики ЦАДАСИЛ является биопсия кожи. При электронной микроскопии могут выявляться концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидный некроз, интрамуральный отек, а также гранулярные осмиофильные включения вблизи гладкомышечных клеток мелких артерий. Состав гранулярных осмиофильных включений неизвестен, предполагается, что белок Notch3 является одним из их компонентов, а филаменты не входят в состав включений. Указанные изменения наблюдаются также в церебральных сосудах, артериях внутренних органов (почки, печень, селезенка), скелетных мышцах. Наличие гранулярных включений отличает данное заболевание от васкулопатии при артериальной гипертензии и болезни Бинсвангера.

Накопление осмиофильных гранул и дегенерация гладких мышечных клеток начинаются рано и могут определяться при биопсии кожи больных ЦАДАСИЛ еще до 20-летнего возраста. Следует в то же время отметить, что изменения в коже в подтвержденных случаях синдрома могут отсутствовать. Специфичность биопсии кожи при ЦАДАСИЛ составляет 100% (т.е. выявление гранулярных осмиофильных включений и других характерных изменений мелких артерий достоверно подтверждает диагноз), но при этом чувствительность данной процедуры не превышает 45%.

Для постановки диагноза не менее важно уточнение семейного анамнеза и идентификация мутации гена Notch3 возможна при прямом ДНК тестировании у лиц с подозрением на ЦАДАСИЛ.

Весьма характерными и ранними (в том числе доклиническими) признаками болезни являются изменения головного мозга, обнаруживаемые при КТ и МРТ, которые включают комбинацию небольших лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий, базальных ганглиях, таламусе и мосту с диффузными изменениями белого вещества по типу лейкоареоза. **Достаточно специфичным МРТ-признаком считается вовлечение переднего полюса височной доли. То есть лейкоареоз в**

области височных долей, обнаруживаемый у всех больных, является нейровизуализационным маркером ЦАДАСИЛ.

Большое значение придается также нарастающей по мере прогрессирования болезни атрофии головного мозга: ежегодно его объем при ЦАДАСИЛ уменьшается вдвое быстрее, чем у здоровых лиц соответствующего возраста.

Нейровизуализационное исследование при ЦАДАСИЛ имеет важное диагностическое значение, так как обнаруживает вышеописанные характерные изменения не только при наличии клинических симптомов заболевания, но и у всех носителей патологического гена после 35 лет, независимо от клинической картины.

Критериями **достоверного ЦАДАСИЛ** являются:

1.наличие критериев вероятного ЦАДАСИЛ (представлены ниже);

2.выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы.

Критериями **вероятного ЦАДАСИЛ** являются:

1.возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет;

2.наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: инсульты, мигрень, нарушения настроения, субкортикальная деменция;

3.отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями;

4.очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи;

5.поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ.

Диагноз **возможной ЦАДАСИЛ** может быть поставлен, если:

1.возраст в дебюте заболевания старше 50 лет;

2.имеются инсульты, нарушения настроения, деменция;

3.выявлены сосудистые факторы риска в виде легкой артериальной гипертонии, гиперлипидемии, курения или приема оральных контрацептивов;

4.отсутствуют сведения о состоянии здоровья родственников;

5.имеется нетипичное поражение белого вещества при МРТ головного мозга

NB! Несмотря на то, что ЦАДАСИЛ характеризуется чрезвычайно широким спектром клинических проявлений пациентам с этим заболеванием

свойственен ряд специфических характеристик, которые помогают в постановке диагноза. Это, во-первых, аутосомно-доминантный тип наследования и отягощенный семейный анамнез по ОНМК, мигренозным головным болям и деменции, а во-вторых, наличие среди всех наблюдаемых весьма характерных МРТ-изменений - симметричного поражения передних полюсов височных долей и наружных капсул.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

I.При **системных васкулитах (СКВ, синдром Бехчета, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера и др.)** отмечаются признаки поражения нервной системы в сочетании с патологией других органов и систем, которая, как правила, является ведущей.

II.**Болезнь Бинвангера (субкортикальная атеросклеротическая энцефалопатия)**, характеризуется поражением мелких перфорирующих артерий белого вещества мозга диаметром менее 150 мкм в виде гипертрофии сосудистой стенки, гиалиноза, склероза, сопровождающихся сужением или полным закрытием просвета сосуда, и развивается обычно на фоне АГ, протекающей с определенными гемодинамическими особенностями (повышение ДАД и вариабельность САД, нарушение циркадного ритма артериального давления), при этом у больных ЦАДАСИЛ, как правило, АД может оставаться нормальным

III.**MELAS (синдром митохондриальной энцефаломиопатии с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами)** является заболеванием, передающимся по материнской линии или возможны новые мутации, возникшие в семье, и характеризующийся развитием инсультов в молодом возрасте, наличием фокальных или генерализованных эпиприпадков, приступами мигрени, деменцией, рвотой, миопатическим синдромом, непереносимостью физических нагрузок, низкорослостью, глухотой и наличием лактат-ацидоза крови. При этом синдроме на МРтомограммах выявляются очаги поражения (зоны инфарктов) чаще в гемисферах головного мозга (затылочных долях), реже - в мозжечке, базальных ганглиях (возможна кальцификация базальных ганглиев), не совпадающие с определенными зонами кровоснабжения, а также атрофия коры головного мозга. В биоптате скелетных мышц - феномен рваных красных волокон.

IV.**MERRF (синдром миоклонус-эпилепсии с разорванными красными волокнами)** также является митохондриальной патологией, передается по материнской линии и проявляется развитием миоклоний эпилептического характера, развитием генерализованных тонико-

клонических (возможно атонических) эпиприпадков, миопатического синдрома, деменции, атаксии, нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительных нервов, полиневропатического синдрома, спастических параличей с повышением концентрации лактата и пирувата крови и ЦСЖ. На МР-томограммах головного мозга выявляется атрофия головного мозга и кальцификация базальных ганглиев.

V.Достаточно сложным и актуальным остается вопрос дифференциальной диагностики с **рассеянным склерозом**. Оба заболевания манифестируют в молодом возрасте и для них нередко отсутствуют патогномоничные клинические проявления. Более того, диссеминация симптомов во времени и пространстве, характерная для РС, правомочна и для ЦАДАСИЛ. Нейровизуализационные методы исследования при обоих заболеваниях выявляют многоочаговое поражение вещества головного мозга. В диагностике ЦАДАСИЛ крайне важно обращать внимание на такие проявления, как ГИБВ в области передних полюсов височных долей, выявляемая при МРТ, отсутствие признаков неврита зрительного нерва, интактный спинной мозг, отсутствие признаков интратекального синтеза олигоклональных антител, отягощенный семейный анамнез по головным болям, ОНМК и деменции. Верифицировать диагноз помогает наличие экстрацеребральных симптомов, особенности МРТ, тип наследования, лабораторные данные.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных ЦАДАСИЛ в настоящее время не разработано. Рекомендуют постоянный прием аспирина в малых дозах или других антиагрегантов и статинов, регулирующих функцию эндотелия. Для улучшения микроциркуляции в головном мозге может быть использован пентоксифиллин. Прием антикоагулянтов противопоказан из-за возможного развития геморрагического инсульта. Лечение мигрени при ЦАДАСИЛ проводится по общепринятым схемам. В случаях развития эмоциональных расстройств назначаются седативные препараты, антидепрессанты. Эффективность лечения когнитивных расстройств не известна.

ПРОГНОЗ

Продолжительность жизни пациентов с CADASIL снижена по сравнению с популяцией и составляет 65 лет у мужчин и 70 лет у женщин. Больные нуждаются в наблюдении невролога и психотерапевта для

формирования адекватного понимания возможного клинического прогноза и отношения к нему.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует сделать вывод о том, что ЦАДАСИЛ остается редкостью в клинической практике рядового врача-невролога. Однако знание патогенеза, клиники и тонкостей дифференциальной диагностики позволяет своевременно поставить диагноз и выбрать оптимальную лечебную тактику для повышения качества жизни пациента и увеличения ее продолжительности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буссер М.Г., Жутель А., Шабриа Х. и др. CADASIL - Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией // Невр. журнал - 1997. - №3. - С. 20-25.
2. Евтушенко С.К., Евтушенко И.С. Мигрень и лакунарные инсульты как базисное проявление церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) // МНЖ. — 2011. — № 8(46). — С. 40-42.
3. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией / Ю.В. Мозолевский, Т.А. Янакаева, Е.А. Мельникова [и др.] // Неврологический журнал. — № 2. — 2005. — С. 34-40.
4. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria / P. Davous // Eur. J. Neurol. — 1998. — Vol. 5, № 3. — P. 219-233
5. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia / H. Kalimo, M. Ruchoux, M. Viitanen [et al.] // Brain Pathol. — 2002. — Vol. 12. — P. 371-384.