

Карпова М.И., Бикбулатова А.Р.¹, Порываева А.А.², Деревянных Е.А., Маркова В.В., Сероусова О.В.

Описание клинического наблюдения семьи с синдромом CADASIL

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1ФКУЗ «МСЧ МВД России по Челябинской области», 2ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск

Karпова M.I., Bikbulatova A.R., Poryvaeva A.A., wooden E.A., Markov V.V., Serousova O.V.

Description of clinical observation families with CADASIL syndrome

Резюме

Представлено клиническое наблюдение семьи, три члена которой имели приступы мигрени с аурой, лакунарные инсульты в молодом возрасте, когнитивные нарушения. У одного из больных ошибочно был диагностирован рассеянный склероз, данный пациент получал препараты интерферона в течение нескольких лет. Благодаря магнитно-резонансному и генетическому обследованию ему был выставлен диагноз церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL).

Ключевые слова: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, CADASIL, клинический случай

Summary

Clinical family attendance, three members of which had migraine attacks with aura, lacunar strokes in youth, cognitive impairment was presented in the report. Multiple sclerosis was misdiagnosed in the one patient, he received interferon during a few years. Then cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy was diagnosed due to MRI and genetic test.

Key words: autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL, clinical family attendance

Введение

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) представляет собой редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание с полной пенетрантностью, характеризуется мигренью с аурой, повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности [1, 2, 3, 4]. Распространенность заболевания - 1 случай на 100 000 населения [4].

В 1955 году впервые был описан случай артериопатии с аутосомно-доминантным наследованием у двух сестер, проявившейся в возрасте 30-40 лет в виде повторных инфарктов головного мозга [2]. Проведенные в 1993-1996 гг. E. Tournier-Lasserre и соавт. генетические исследования установили, что причиной CADASIL является мутация в гене Notch3 на 19-й хромосоме. Таким образом, была доказана генетическая гомогенность заболевания, что способствовало его дальнейшему интенсивному изучению [1, 2, 3, 5]. Уже к 2014 г. в мире обнару-

жено около 500 семей с данным генетическим дефектом [1, 2, 3, 6].

В норме гены Notch кодируют трансмембранные рецепторы, участвующие в специализации клетки в процессе онтогенеза. В 95% случаев при синдроме CADASIL выявляются миссенс-мутации в этом гене (замена одного основания в кодоне на другое, изменяющая смысл кодона и, следовательно, приводящая к замене одной аминокислоты на другую), что приводит к потере или наращиванию цистеинового остатка определенного домена трансмембранного белка. Это вызывает изменение третичной структуры белка, и, соответственно, нарушение его функции. В настоящее время нет единой точки зрения на патогенез синдрома CADASIL. Предполагается, что основным механизмом поражения является артериопатия с прогрессирующей окклюзией мелких перфорирующих сосудов белого вещества головного мозга. Генетически обусловленные специфические изменения стенки мелких сосудов приводят к развитию хронической гипоперфузии. Гранулярные осmioфильные включения, ответственные за утолщение оболочки сосудов, вызывают пролифе-

рацию компонентов базальной мембраны с механической странгуляцией мелких артерий. Данные включения приводят также к нарушению гематоэнцефалического барьера, что способствует развитию отека. 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 [1, 7].

Синдром CADASIL развивается постепенно. Как правило, первые симптомы начинают проявляться у больных после 20 лет. Первым симптомом часто является интенсивная головная боль. По данным литературы, головная боль при синдроме CADASIL обозначается как мигрень или мигренозоподобная головная боль. Характеристика головной боли полностью соответствует общепринятым диагностическим критериям мигрени. В большинстве случаев наблюдается мигрень с аурой или ее сочетание с мигренью без ауры. После инсульта частота и тяжесть мигренозных приступов обычно уменьшаются. Цефалгия при синдроме CADASIL может протекать также в форме гемиплегической или базиллярной мигрени. У некоторых больных тяжелые приступы мигрени могут сопровождаться нарушением сознания, эпилептическими припадками. Нарушения сознания при синдроме CADASIL описаны у 10% больных [2, 4, 5].

В последующем течении заболевания у больного возникают инсульты. Транзиторные ишемические атаки и лакунарные инсульты являются самыми частыми симптомами синдрома CADASIL. Ишемический инсульт может развиваться в любом возрасте (средний возраст 49 лет). Обычно инсульт имеет следующие характеристики: возникает при отсутствии сосудистых факторов риска; имеет рецидивирующее течение; характеризуется наличием классических синдромов лакунарного инсульта; характеризуется полной клинической ремиссией через несколько дней или недель; по данным нейровизуализации не является обширным. Обычно возникает 2-5 эпизодов за несколько лет. Клиническая картина тяжелого инсульта встречается крайне редко. В китайской и корейской популяции ишемический инсульт возникает реже – в 60% случаев, однако у 12-25% больных развиваются внутричерепные кровоизлияния. Афазия и другие нарушения высших психических функций при синдроме CADASIL обычно встречаются в развернутой стадии, а в дебюте заболевания наблюдаются редко [2, 4, 7].

Дальнейшее прогрессирование болезни приводит к развитию аффективных расстройств в виде депрессии и тревожности, прогрессирующей деменции. Деменция носит лобно-подкорковый характер и характеризуется: нарушением памяти, речи, внимания; поведенческими расстройствами; частым сочетанием с пирамидными симптомами, псевдобульбарным синдромом; нарушением походки и недержанием мочи. Указанные симптомы обычно развиваются в возрасте 50-60 лет, а в терминальной стадии заболевания почти у всех больных отмечается деменция [2, 4, 5].

Диагностика данного состояния основывается на детальном исследовании наследственности больного (наличие в семье больных с подобной клинической картиной или с достоверно выставленным диагнозом синдром CADASIL); сборе характерных жалоб и клинической картине (наличие двух симптомов из четырех: мигрень, субкортикальная деменция и инсульт, аффективные нарушения в виде депрессии и тревожности); характерных изменениях при магнитно-резонансном исследовании головного мозга; биопсии кожи для выявления изменения артерий мелкого калибра; ДНК исследовании самого больного и его родственников.

Нейровизуализационное исследование при синдроме CADASIL имеет важное диагностическое значение, так как обнаруживает характерные для этого заболевания субкортикальные инфаркты и лейкоэнцефалопатию. Лейкоареоз в области височных долей, обнаруживаемый у всех больных, является нейровизуализационным маркером синдрома CADASIL. Большое значение придается атрофии головного мозга, нарастающей по мере прогрессирования болезни. Поражение фронтоорбитальных отделов и затылочной доли, корковые инфаркты встречаются редко [2, 4, 7].

Для установления достоверного диагноза CADASIL необходимо выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы. Биопсия кожи является наиболее простым методом подтверждения диагноза синдрома CADASIL. При электронной микроскопии обнаруживают специфические гранулярные осмиофильные включения среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки дермальных артериол. Биопсия мышцы и периферического нерва может быть использована с диагностической целью. Минимальные, как правило, бессимптомные, специфические изменения определяются в средних и малых по калибру артериях и венах почти всех органов, а также в аорте. Гистологические исследования показывают, что стенка лептоменингеальных и пенетрирующих артерий головного мозга оказывается значительно утолщенной, что происходит преимущественно за счет накопления экстрацеллюлярных матриксных белков, включая различные типы коллагена и ламинина. Наличие гранулярных включений отличает данное заболевание от васкулопатии при артериальной гипертензии и болезни Бинсвангера. Отложенные амилоиды в качестве причины сосудистой патологии исключаются на основании отсутствия специфического окрашивания при гистологическом исследовании. Состав гранулярных осмиофильных включений неизвестен, предполагается, что белок Notch3 является одним из их компонентов, а филаменты не входят в состав включений. Накопление осмиофильных гранул и дегенерация гладких мышечных клеток начинаются рано и могут определяться при биопсии кожи больных синдромом CADASIL еще до 20-летнего возраста [1, 2, 5]. Следует отметить, что в подтвержденных случаях синдрома внутрикожные изменения могут отсутствовать: согласно данным британского исследования, специфичность биопсии кожи

при CADASIL 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% [2, 4].

Наиболее чувствительным методом диагностики является идентификация мутаций различного типа в гене Notch 3, расположенном на 19 хромосоме (к настоящему времени выявлено более 150 мутаций) [4]. В составе гена Notch 3 имеется 33 экзона. Мутации затрагивают, в основном, от 2 до 24 экзонов. Более 40% мутаций происходят 3, 4 и 11 экзонах. Практически 95 % всех мутаций являются миссенс-мутациями. На оставшиеся 5 % приходятся мутации, обусловленные сдвигом рамки считывания, а также делеции [1].

В настоящее время предложены следующие диагностические критерии синдрома CADASIL:

1. критерии диагностики возможного синдрома CADASIL: возраст в дебюте заболевания старше 50 лет; в анамнезе имеются инсульты, отмечаются нарушения настроения, деменция; выявлены сосудистые факторы риска в виде легкой артериальной гипертонии, гиперлипидемии, курения или приема оральных контрацептивов; отсутствуют сведения о состоянии здоровья родственников; имеется нетипичное поражение белого вещества при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга;

2. критерии диагностики вероятного синдрома CADASIL: возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет; наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов – инсульты в анамнезе, мигрень, нарушения настроения, субкортикальная деменция; отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями; очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи; поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ;

3. критерии достоверного синдрома CADASIL: наличие критериев вероятного синдрома CADASIL, выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы [1, 2, 4, 5, 7].

Лечебные воздействия при синдроме CADASIL ограничены. Рекомендуется устранение/коррекция дополнительных факторов риска (например, отказ от курения). При сопутствующей гипергомоцистеинемии – длительный прием фолиевой кислоты [8], использование антиагрегантов [5]. В лечении мигрени следует избегать триптанов [6], для коррекции тревоги, депрессии могут быть полезны антидепрессанты [6]. Описаны случаи замедления прогрессирования когнитивных нарушений при использовании блокатора холинэстеразы – донепезила [9], а также центральных холиномиметиков [10].

Приводим собственное наблюдение больного, страдающего этим заболеванием.

Больной А., инженер, считает себя больным с 15 лет, когда появились приступы, соответствующие критериям мигрени с аурой. Приступы протекали в виде снижения

зрения на оба глаза с ощущением «тумана» перед глазами, чувства онемения в руке, языке, половине лица, продолжались от 20 до 60 минут, с последующим развитием интенсивных односторонних головных болей с эпицентром в лобной и перiorбитальной областях. Боль носила раскалывающий, пульсирующий характер, сопровождалась фото- и фонофобией, тошнотой, рвотой, усиливалась при физической активности и длилась от нескольких часов до 2 суток. Боль купировалась самостоятельно после сна, либо после приема анальгетиков. Приступы повторялись с частотой 1–4 раза в год.

В возрасте 30 лет (2003г.) у пациента возник эпизод нарушения речи, проявившийся трудностью в подборе и произношении слов, во внятном выражении собственных мыслей, и продолжался в течение 3 суток. В возрасте 32 лет (2005г.) – эпизод головокружения и шаткости длительностью несколько суток с неполным регрессом симптомов. Пациент обратился к неврологу. При оценке неврологического статуса была выявлена двусторонняя пирамидная недостаточность с высокими сухожильными рефлексам, анизорефлексией S>D, двусторонними патологическими стопными знаками, отсутствием брюшных рефлексов. Отмечено отклонение в позу Ромберга вправо. При магнитно-резонансном исследовании обнаружены множественные паравентрикулярные, субкортикальные и субтенториальные очаги демиелинизации диаметром до 6 мм без накопления контраста, множественные кистозные очаги диаметром до 3 мм в паравентрикулярных, базальных ганглиях и мосте. В спинном мозге очагов поражения найдено не было. Пациенту проводилось исследование зрительных вызванных потенциалов, офтальмологическое обследование, анализы крови на волчаночный антикоагулянт, СРБ, антитела к кардиолипину, антитела к ВИЧ, которые не выявили патологии.

При повторном обследовании через год у пациента отмечено присоединение к имеющимся симптомам тревожно-депрессивных расстройств, частых панических атак. При нейровизуализации было выявлено накопление контраста одним из имеющихся очагов демиелинизации. Пациенту был выставлен диагноз рассеянного склероза, для лечения был назначен бетаферон. Далее больной получал различные препараты интерферона с 2006г. по 2013г. За этот период не было эскалраций заболевания, отсутствовали активные очаги на МРТ. Оценка динамики количества очагов затруднена из-за их большого числа и проведения обследования на разных аппаратах. Больной отличался высокой приверженностью к лечению, хорошей переносимостью препаратов интерферона, что проявлялось отсутствием побочных эффектов.

В возрасте 40 лет (2013г.) он отметил постепенное появление дизартрии, усиление затруднений при ходьбе с шаткостью, скованностью в ногах. В неврологическом статусе выявлены дизартрия, рефлексы орального автоматизма. Парезы не определялись, был немного повышен тонус в ногах по экстрапирамидному типу. Сухожильные рефлексы высокие, D=S, присутствовали патологические кистевые и стопные знаки. Имелась шаткость без четкой латерализации. Пациенту повторно проведено обследова-

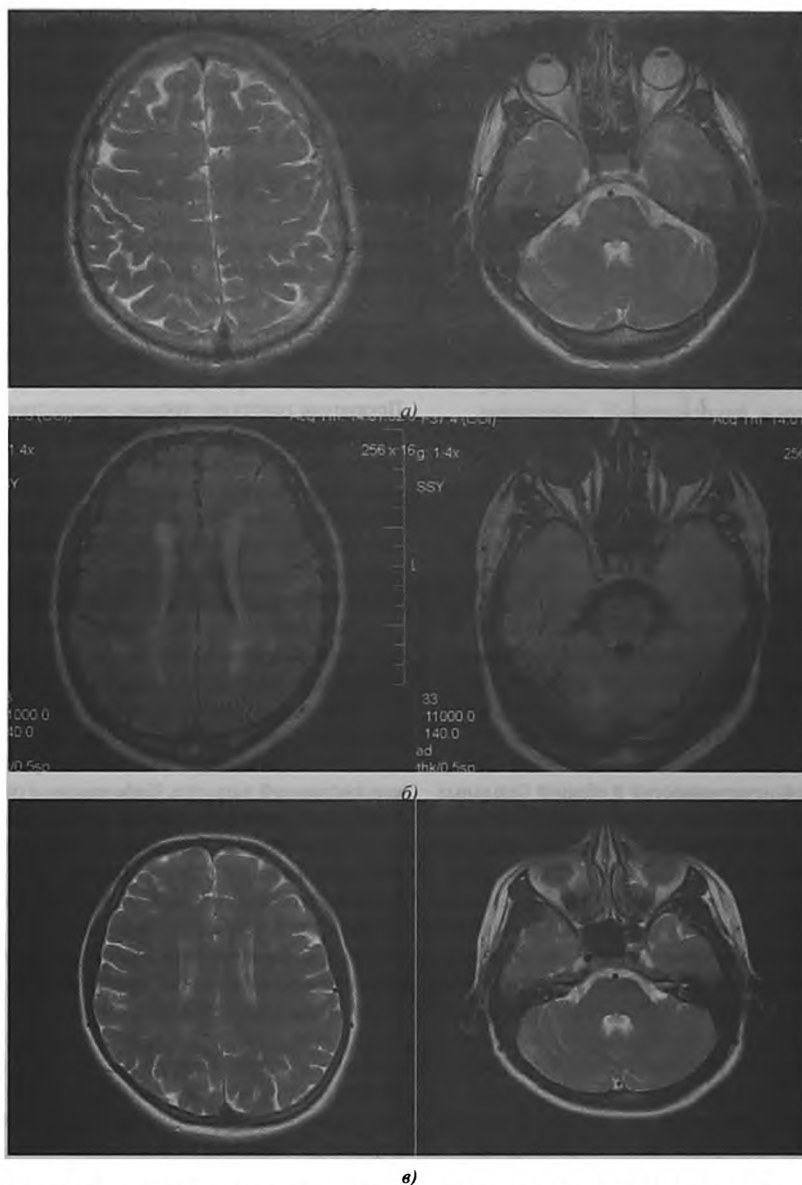


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга: а – больной Ш., 43 года; б – родной брат больного Ш., 48 лет; в – племянница больного Ш., 27 лет.

ние в стационаре, при этом данных за васкулит получено не было. При исследовании зрительных вызванных потенциалов зарегистрированы признаки замедления проведения по зрительным путям. Данные ЭКГ, ЭХО-КС, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, показатели гемостаза, липидограмма не имели существенных отклонений от нормы. Нейропсихологическое обследование выявило снижение объема непосредственного воспроизведения, умеренное снижение продуктивности заучивания, что свидетельствовало о модально-неспецифическом снижении памяти по типу слабости образования следов.

МРТ головного мозга и цереброспинального перехода с контрастным усилением от 01.2014 (см. рисунок 1 (а)): в белом веществе полушарий паравентрикулярно и субкортикально определялись множественные очаги измененного МР-сигнала (гиперинтенсивные на T2 ВИ и TIRM), часть очагов имели признаки кистозной трансформации. Наибольший (16x10x9мм) кистозный очаг расположен в правой лобно-теменной области паравентрикулярно переднему рогу правого бокового желудочка. В стволовых структурах - множественные кистозные очаги, вероятно, постишемической природы, максимальным диаметром до 3 мм. В проекции подкорковых структур

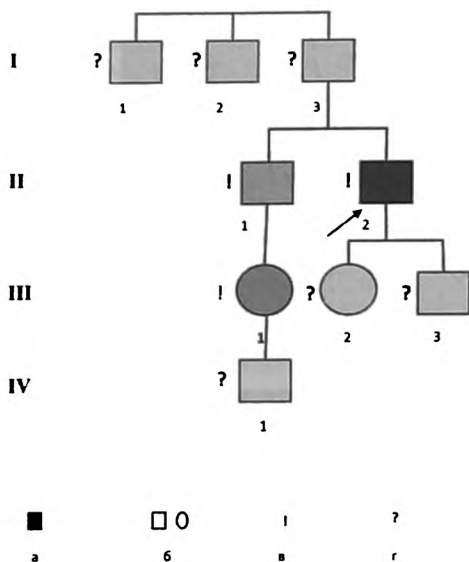


Рисунок 2. Родословная пациента III., 43 года:
а – достоверный диагноз CADASIL; б – вероятный
диагноз CADASIL; в – лично обследованные;
г – диагноз неизвестен.

определяются множественные кистозные очаги с элементами «поперечной исчерченности» в области базальных ганглиев. Боковые желудочки не расширены, симметричные во всех отделах. Срединные структуры головного мозга не смещены. После контрастного усиления участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ: методом прямого автоматического секвенирования пациенту проведен анализ на частые мутации в гене NOTCH3. Выявлена мутация 665G>A, p.Cys222Tyr в гетерозиготном состоянии, описанная в базе данных по мутациям HGMD (CM023654).

Наследственный анамнез (см. рисунок 2).

Со слов пациента отец и два родных брата отца перенесли инсульт в возрасте до 45 лет, они умерли в возрасте до 60 лет от сосудистых заболеваний (инсульт, инфаркт миокарда).

Родной брат пациента, 48 лет, с 20 лет имеет аналогичные приступы мигрени с аурой. В 40 лет перенес лакунарный инсульт в области ствола с синдромом Горнера, рефлекторным гемипарезом, мозжечковыми нарушениями. В 47 лет развился эпизод вестибулоатактических расстройств, продолжавшийся в течение 7 дней. В настоящее время брат пациента жалоб не предъявляет. В неврологическом статусе – синдром Горнера справа. Рефлексы орального автоматизма. Анизорефлексия, рефлекс Бабинского слева. Легкая интенция при выполнении координаторных проб левыми конечностями. Липидограмма, показатели гемостаза, ЭКГ, ЭХО-КС – норма. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – признаки атеросклероза сонных артерий без стенозирования.

Нейропсихолог: нейродинамические нарушения в виде инертности психических процессов, снижение модально-неспецифической памяти и вербально-логического мышления.

Его дочь (племянница больного А.), 27 лет, с 15 лет отмечает аналогичные приступы мигрени с аурой, возникающие 1-2 раза в год. Кроме того, у нее присутствуют приступы интенсивной двусторонней головной боли с тошнотой, фото- и фонофобией, усиливающейся при физическом напряжении (мигрень без ауры) длительностью до суток 1-2 эпизода в месяц. В возрасте 19 лет после приступа мигрени с аурой сохранилось чувство онемения в правых конечностях (лакунарный инсульт?). В 22 г. – беременность, во время которой приступов не было. Показатели гемостаза, уровень гомоцистемии в крови – норма. В настоящее время она отмечает повышенную тревожность, снижение памяти. В неврологическом статусе – оживление сухожильных рефлексов. Патологические стопные знаки с двух сторон. Гемипалезия слева. Заключение нейропсихолога: нарушение сложных видов тактильной чувствительности в правых конечностях; снижение непосредственной и долговременной памяти.

МРТ головного мозга у брата и племянницы больного А. выявила изменения, сходные по характеру и локализации (см. рисунок 1 (б), (в)).

Больной III. отмечает у сына периодические головные боли, у дочери головные боли с предшествующим потемнением в глазах, возникающие на фоне физической или умственной нагрузки. Информация о состоянии здоровья других родственников отсутствует.

Таким образом, больному А. был установлен диагноз достоверного CADASIL. В связи отсутствием верификации с помощью генетического обследования, либо биопсии кожи, у брата и племянницы пациента диагноз следует считать вероятным. Как особенности описанного клинического наблюдения можно отметить «классические» проявления заболевания у всех трех обследованных больных: мигрень с аурой, лакунарные инсульты, когнитивные нарушения; раннее начало (дебют мигрени с 15-20 лет); ошибочный диагноз рассеянного склероза, следствием чего было использование препаратов интерферона в течение многих лет. ■

Карпова Мария Ильинична, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой нервных болезней, доктор медицинских наук, врач высшей категории, г. Челябинск; Бикбулатова Айгуль Раисовна, врач-хирург ФКУЗ «МСЧ МВД России по Челябинской области», г. Челябинск, Поряева Анастасия Андреевна, врач-невролог ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Деревянных Елена Анатольевна, ассистент кафедры, кандидат медицинских наук ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Маркова Виктория Валерьевна, доцент кафедры, кандидат медицинских наук, врач выс-

шей категории ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Сероусова Ольга Вазиховна ассистент кафедры ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Сероусова Ольга Вазиховна, 454092, Россия, Уральский федеральный округ, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, olga_serousova@mail.ru

Литература:

1. Ampuero I. et al. On the Diagnosis of CADASIL. *Journal of Alzheimer's Disease* 2009; 17: 787–794.
2. Guidetti D., Casali B., Mazzei R.L., Dotti M.T. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Clinical and Experimental Hypertension* 2006; 28: 271–276.
3. Reyes S., Kurtz A., Herve D., Tournier-Lasserre E., Chabriat H. Presymptomatic genetic testing in CADASIL. *J Neurol* 2012; 259: 2131–2136.
4. Илларионкин С.Н., Славинский П.А., Шадрин М.И., Партала М.В., Кандыба Д.В., Жулев Н.М. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3. *Аналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008; 2 (2): 45–50.
5. Krstanović Z., Dinčić E., Kostić S., Lačković V., Bajčetić M., Lačković M., Bašković Z., Raičević R. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(5): 455–459.
6. Макаров Н.С., Муравлева Э.А., Спиридонова С.В., Дружинина О.А., Зуев В.В. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL): обзор литературы. *Неврологический журнал* 2014; 19(6): 4–8.
7. Pandey T., Abubacker S. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: An Imaging Mimic of Multiple Sclerosis. *Medical Principles Practice* 2006; 15: 391–395.
8. Flemming K.D., Nguyen T.T., Abu-Lebdeh H.S., Parisi J.E., Wiebers D.O., Sicks J.D., et al. Hyperhomocysteinemia in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Mayo Clin Proc* 2001; 76(12): 1213–1218.
9. Royall D.R. Measurement of meaningful treatment effects in CADASIL. *Lancet Neurology* 2008; 7(8): 673–4.
10. Keverne J.S., Low W.C., Ziabreva I., Court J.A., Oakley A.E., Kalaria R.N. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. *Stroke* 2007; 38(1): 188–191.