

# Клинический случай: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией

Е.В.Блохина<sup>✉1</sup>, К.А.Козлова<sup>1</sup>, Е.В.Искандер<sup>2</sup>, Э.Ю.Соловьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115280, Россия, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉koshak005@gmail.com

В статье приведено описание клинического случая пациентки с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL). Произведен анализ научной литературы и даны краткие представления об этиологии, клинике и патогенезе данного заболевания. CADASIL у женщины 56 лет в данном клиническом случае верифицирован с помощью молекулярно-генетического исследования. Сложность диагностики заключается в однотипности клинических проявлений заболеваний в группе болезней малых сосудов. С увеличением информированности о CADASIL будут уточняться данные о распространенности и течении заболевания, что позволит выработать более рациональные методы выявления данной категории больных из общей группы лейкоэнцефалопатий.

**Ключевые слова:** церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, NOTCH3, болезнь малых сосудов.

**Для цитирования:** Блохина Е.В., Козлова К.А., Искандер Е.В., Соловьева Э.Ю. Клинический случай: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 35–38. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.35-38

## Case Reports

### Clinical case: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

E.V.Blokhina<sup>✉1</sup>, K.A.Kozlova<sup>1</sup>, E.V.Iskander<sup>2</sup>, E.Yu.Soloveva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City clinical hospital №13 of the Department of Health of Moscow. 115280, Russian Federation, Moscow, ul. Velozavodskaja, d. 1/1;

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉koshak005@gmail.com

#### Abstract

The article presents a clinical case of a female patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). A literature analysis results and information on etiology, clinical presentation and pathogenesis of the disease are given. In our clinical case CADASIL in a 56 year old woman was verified with molecular genetic testing. The diagnostic challenges are in similarity of clinical manifestations in small vessel disease group. With increase of CADASIL awareness data on its prevalence and disease course will be specified that will allow development of more rational methods for detection of these patients from the leukoencephalopathies group.

**Key words:** cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, NOTCH3, small vessel disease.

**For citation:** Blokhina E.V., Kozlova K.A., Iskander E.V., Soloveva E.Yu. Clinical case: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 35–38. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.35-38

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL) представляет собой наследственное, прогрессирующее системное заболевание артериальных сосудов, характеризующееся наличием рецидивирующих подкорковых инфарктов, мигрени, преимущественно с аурой, когнитивными и психическими расстройствами, а также поражением белого вещества головного мозга.

На сегодняшний день во всем мире живут тысячи семей с подтвержденным CADASIL [1]. Распространенность варьирует от 4 на 100 тыс. до 1 на 10 тыс. в зависимости от дизайна эпидемиологических исследований, а манифестирует обычно на 3–7-м десятилетиях жизни [2, 3].

CADASIL вызывается мутациями в гене *NOTCH3*, который находится на коротком плече хромосомы 19 и кодирует белок рецептора NOTCH3. Этот рецептор преимущественно экспрессируется на клетках гладкой мускулатуры

сосудов и перицитах, где он играет важную роль в их созревании и дифференцировке. Вследствие мутации NOTCH3 происходит накопление гранулированного осмиофильного материала (GOM) в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к их прогрессирующей дегенерации [4]. Наличие GOM может быть подтверждено при биопсии кожи [5].

Нечетное число цистеиновых повторов приводит к неправильному подбору EGF-подобного домена (EGF – эпидермальный фактор роста), который приводит к увеличению мультимеризации рецептора NOTCH3, вследствие сульфгидрильной сшивки, что, в конце концов, обуславливает фенотип болезни. Несмотря на то что артериопатия при CADASIL является системной, небольшие мозговые и лептоменингеальные артерии наиболее подвержены патогенному влиянию [5]. Пораженные артерии имеют утолщенную стенку, которая приводит к стенозу просвета, разрушению гладкомышечных клеток и обилию внеклеточных матричных белков. Следовательно, происходит

ослабление цереброваскулярной реактивности, снижение мозгового кровотока и метаболизма, что приводит к ишемическим событиям [6]. Данные состояния коррелируют с когнитивным дефицитом, двигательной нетрудоспособностью, атрофией коры и апоптозом нейронов [7].

Основные клинические проявления CADASIL включают мигрень, обычно с аурой, повторяющиеся подкорковые ишемические инфаркты, прогрессирующие когнитивные и психические нарушения и другие атипичные проявления (см. таблицу) [1]. Клинический диагноз подтверждается специфическими изменениями на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (обширные гиперинтенсивные участки белого вещества в перивентрикулярной области, наружной капсуле, верхней лобной извилине и передней части височных долей) и идентификацией патогенной мутации в гене NOTCH3. Если не обнаружено патогенной мутации или обнаружен вариант неопределенного значения, то необходима биопсия кожи для подтверждения клинического диагноза.

Приводим клинический случай пациентки с CADASIL, у которой была выявлена мутация в гене NOTCH3.

Большая К., 56 лет, поступила в стационар с жалобами на острую слабость в левых конечностях, невозможность самостоятельной ходьбы, снижение памяти на текущие события, эмоциональную лабильность. Настоящее ухудшение заболевания произошло в день госпитализации, когда остро возникли вышеуказанные жалобы. За медицинской помощью не обращалась, к вечеру состояние ухудшилось, ввиду чего госпитализирована в стационар. При МР-исследовании головного мозга были выявлены небольшие очаги ишемических изменений вещества головного мозга в острой стадии в бассейне конечных ветвей правой и левой передних, центральных ветвей правой передней мозговых артерий, без перифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры с признаками острого процесса. В белом веществе преимущественно подкорковых структур головного мозга перивентрикулярно, в области базальных ядер, стволе мозга, мозжечке визуализировались множественные очаги повышенного, гиперинтенсивного сигнала различной формы и размеров с тенденцией к зональному слинию без перифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры. Значительные проявления лейкоареоза.

Из анамнеза, со слов сына пациентки, известно, что больная страдает артериальной гипертензией в течение как минимум 3 мес. Максимальные цифры артериального давления (АД) – 150/90 мм рт. ст., адаптирована к 120/80 мм рт. ст. Однако достоверно оценить течение гипертонической болезни в анамнезе не представлялось возможным ввиду когнитивных нарушений у больной. В возрасте 40 и 50 лет перенесла повторные инфаркты головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии, с хорошим восстановлением. Со слов родственников на протяжении 10 лет постепенно нарастают когнитивные нарушения. Сбор семейного анамнез был затруднен из-за отсутствия информации о родственных связях.

Объективно при поступлении состояние больной расценивалось как средней степени тяжести. Дыхание аускультативно везикулярное. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 70 уд/мин. АД – 140/80 мм рт. ст. (без лечения).

В неврологическом статусе: сознание ясное, в контакт вступала неохотно. При осмотре отмечалось снижение концентрации внимания, на вопросы отвечала односложно, безынициативно. На момент осмотра имелся грубый когнитивный дефицит, затруднялась ответить на вопрос: «Какой сегодня год, дата?», – путалась в месте пребывания. Менингеальных знаков не отмечалось. Движения глазных яблок в полном объеме, слабость конвергенции. Центральный парез лицевого нерва слева. Речь – дизартричная.

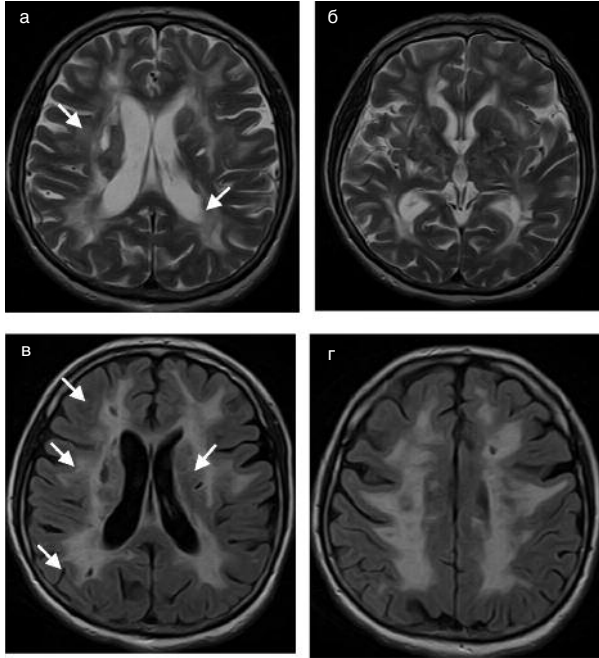
Типичные и атипичные клинические проявления CADASIL [1]	
Типичные проявления	Мигрень, проявляющаяся обычно с аурой, как первый симптом на 3-м десятилетии жизни
	Рецидивирующие, субкортикальные ишемические проявления (транзиторная ишемическая атака/инфаркт головного мозга) в зрелом возрасте
	Нарушение настроения, апатия и депрессия среди прочих психиатрических симптомов
	Прогрессивное снижение когнитивных функций, в особенности при выполнении точных заданий
Атипичные проявления	Судорожные приступы в малой, но четко определенной группе пациентов
	Игромания
	Рецидивирующие эпилептические приступы
	Органические шизофреноподобные психозы
	Невропатия
	CADASIL-кома
	Раннее начало заболевания
	Позднее начало заболевания
	Биполярное расстройство
	Воспалительная реакция
	Острый вестибулярный синдром
	Поражение спинного мозга
	Острая мигрень со спутанным сознанием
	Спорадическая гемиплегическая мигрень
Послеродовые психические расстройства	
Паркинсонизм	
Рецидивирующая транзиторная глобальная амнезия	

Положительный рефлекс Маринеску–Радовича с двух сторон. Положительный рефлекс Бабинского с двух сторон. Центральный левосторонний гемипарез до 4 баллов. Повышение мышечного тонуса в руках и ногах: справа – без патологии, слева отмечалось повышение тонуса по пластическому типу. Глубокие сухожильные рефлекс резко повышены слева (D<S) с расширением рефлексогенных зон. Недержание мочи. Координаторные пробы выполняла с динамической атаксией слева. В позе Ромберга выраженная шаткость.

По результатам дополнительных методов обследования: в общем, биохимическом анализе крови, коагулограмме отмечалось небольшое увеличение общего холестерина 5,64 ммоль/л, увеличение фибриногена – 4,55 г/л, остальные показатели в норме. Электроэнцефалография: данных о пароксизмальных формах активности, фокальном замедлении корковой ритмики не выявлено. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

По результатам МРТ головного мозга (см. рисунок): в правом и левом семиовальных центрах размерами 5,3×3,9 и 7,3×6,4 мм соответственно, в правой лобной доле перивентрикулярно у переднего рога бокового желудочка размерами до 5 мм в диаметре визуализируются очаги повышенного на T2-ВИ МР-сигнала округлой формы без перифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры с признаками острого процесса на DWI. В белом веществе, преимущественно подкорковых структур головного мозга, перивентрикулярно, в области базальных ядер, стволе мозга, мозжечке визуализируются множественные очаги повышенного, гиперинтенсивного

**МРТ головного мозга у пациентки с CADASIL:** а – диффузные гиперинтенсивные изменения белого вещества в перивентрикулярных отделах больших полушарий головного мозга – лейкоареоз (белые стрелки). Режим T2-ВИ; б – в правой лобной доле очаг повышенного МР-сигнала, без прифокального отека (белые стрелки). Режим T2-ВИ; в, г – множественные очаги в белом веществе головного мозга сосудистого и лакунарного характера в рамках дисциркуляторной энцефалопатии на фоне перивентрикулярной формы лейкоэнцефалопатии (белые стрелки). Режим FLAIR.



на T2-ВИ МР-сигнала различной формы и размеров от 2 мм в диаметре до 9,9×9,9×5,3 мм с тенденцией к зональному слиянию без прифокального отека и объемного воздействия на прилежащие структуры. Значительные проявления лейкоареоза. Боковые желудочки умеренно расширены, форма их сохранена, асимметричны R>L. Третий желудочек расширен до 7,9 мм. Признаков нарушения ликворооттока и повышения внутричерепного давления не выявлено. Субарахноидальное пространство головного мозга не расширено. Субарахноидальное пространство мозжечка умеренно расширено. Конвексительные борозды головного мозга и мозжечка подчеркнуты, местами умеренно расширены.

## Заключение

МР-картина небольших очагов ишемических изменений вещества головного мозга в острой стадии в бассейне конечных ветвей правой и левой передних, центральных ветвей правой передней мозговых артерий. Множественные очаги в белом веществе головного мозга сосудистого и лакунарного характера в рамках дисциркуляторной энцефалопатии на фоне перивентрикулярной формы лейкоэнцефалопатии. Латероventрикулярная асимметрия. Начальные проявления смешанной сообщающейся гидроцефалии.

Молекулярно-генетическое исследование: в результате анализа в экзоне 4 выявлена мутация R182C (приводящая к радикальной замене аргинина на цистеин) в гетерозиготном состоянии. Методом прямого автоматического секвенирования проанализированы экзоны 3–6 гена NOTCH3 (экзоны, в которых выявляются патологические мутации).

На первом этапе наблюдения за больной, с учетом клинических исследований, данных анамнеза (наличие у больной гипертонической болезни) и данных нейровизуализации, пациентке был выставлен диагноз: «прогрессирующая субкортикальная артериосклеротическая энцефало-

патия (болезнь Бинсвангера)» в виде пирамидной недостаточности, синдрома когнитивных нарушений, псевдобульбарного и мозжечкового синдромов. Нарушение функции тазовых органов по периферическому типу в данном случае не являлось диагностически значимым. Но из-за массивного поражения белого вещества головного мозга, относительно небольшой выраженности артериальной гипертензии было принято решение о дообследовании больной в виде исследования крови на мутации в гене NOTCH3, где была выявлена мутация R182C в гетерозиготном состоянии. Таким образом, больной был выставлен диагноз: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL).

По данным литературы, при подозрении на CADASIL в связи с полиморфизмом симптомов заболевания на начальном этапе целесообразно включать в клинический диагностический дифференциальный ряд: рассеянный склероз, CARASIL – аутосомно-рецессивная артериопатия головного мозга с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь Бинсвангера и другие наследственные лейкоэнцефалопатии: MELAS – митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами, болезнь Краббе, болезнь Фабри, наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами [8].

При CADASIL по сравнению с рассеянным склерозом характерны выявляемые на МРТ изменения в височных долях, зрительный нерв и спинной мозг обычно интактны, а олигоклональные антитела в спинномозговой жидкости отсутствуют. Гиперинтенсивные очаги мозолистого тела описаны как при CADASIL, так и при рассеянном склерозе [9]. В отличие от CARASIL при CADASIL манифестация, как правило, происходит позже, мигрень с аурой является типичным признаком, а наследование – аутосомно-доминантным [10]. Болезнь Бинсвангера развивается на фоне выраженной артериальной гипертензии и чаще проявляется во второй половине жизни. Заключительный диагноз, как было сказано, идентифицируется патогенной мутацией в гене NOTCH3.

Несмотря на отсутствие этиотропной терапии, существуют патогенетические подходы к обширной группе болезней малых сосудов. В нашем случае на фоне антиагрегантной, гипотензивной, гиполипидемической, вазоактивной терапии состояние больной несколько улучшилось в виде уменьшения динамической атаксии. Сложно судить по единичному случаю, произошло ли улучшение в результате проводимой терапии или же это естественное течение заболевания. Тем не менее мы считаем оправданным применение фармакотерапии, нацеленной на коррекцию эндотелиальной дисфункции, имеющей основную патогенетический механизм поражения малых сосудов.

На сегодняшний день CADASIL признан самой распространенной наследственной причиной инсультов и сосудистых когнитивных нарушений у взрослых. Заболевание может манифестировать уже в молодом возрасте, для него также характерна большая фенотипическая вариабельность без четкой корреляции генотипа и фенотипа. С увеличением информированности о CADASIL будет уточняться данные о распространенности и течения заболевания, что позволит выработать более рациональные методы выявления данной категории больных из общей группы лейкоэнцефалопатий.

## Литература/ References

- Di Donato I et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. BMC Med 2017; 15 (1): 41.
- Иллариошкин С.Н. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое опи-

- сание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2 (2). / Illarionov S.N. i dr. Tse-rebral'naia autosomno-dominantnaia arteriopatiia s subkortikal'nymi infarktami i leukoentsefalopatiei (TsADASIL): pervoe opisanie rossiiskoi sem'i s identifikirovannoi mutatsiei v gene Notch3. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2008; 2 (2). [in Russian]
3. Moreton FC et al. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL. *Acta Neurol Scand* 2014; 130 (3): 197–203.
  4. Joutel A et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383 (66020): 707.
  5. Meester JAN et al. Overlapping but distinct roles for NOTCH receptors in human cardiovascular disease. *Clin Genet* 2018. DOI: 10.1111/cge.13382
  6. Morrioni M et al. Role of electron microscopy in the diagnosis of CADASIL syndrome: a study of 32 patients. *PLoS One* 2013; 8 (6): e65482.
  7. Duering M et al. Co-aggregate formation of CADASIL-mutant NOTCH3: a single-particle analysis. *Hum Mol Genet* 2011; 20 (16): 3256–65.
  8. Perneczky R et al. Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the International Congress on Vascular Dementia working group. *BMC Med* 2016; 14 (1): 162.
  9. Carone DA. CADASIL and multiple sclerosis: A case report of prolonged misdiagnosis. *Appl Neuropsychol: Adult* 2017; 24 (3): 294–7.
  10. Yanagawa S et al. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* 2002; 58 (5): 817–20.
- 

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Блохина Екатерина Валерьевна** – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №13. E-mail: koshak005@gmail.com

**Козлова Ксения Андреевна** – врач-невролог ГБУЗ ГКБ №13. E-mail: kseniya5555@mail.ru

**Искандер Евгений Владимирович** – студент V курса, ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: local93@yandex.ru

**Соловьева Элла Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФДПО ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ellasolovieva@yandex.ru