



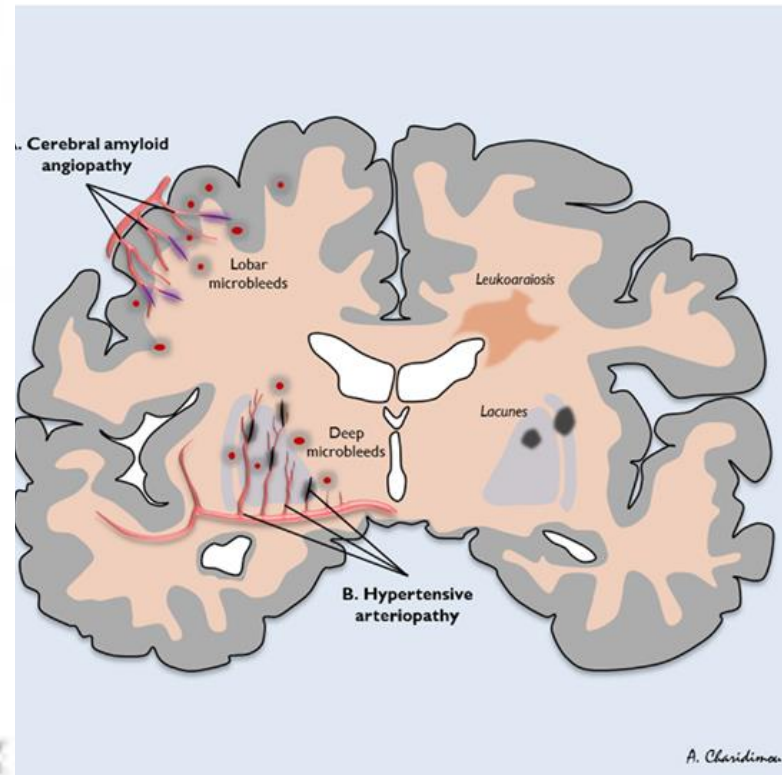
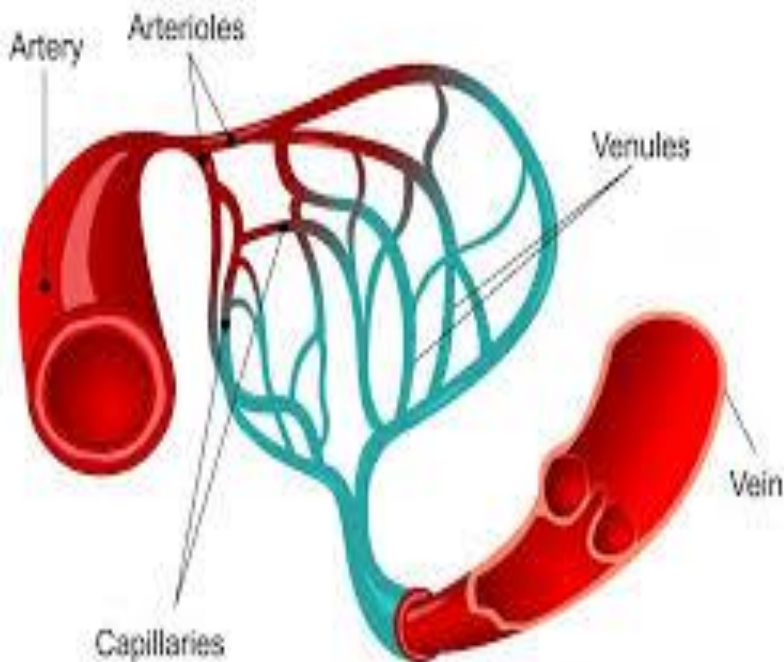
# **Mikroangiopatie mózgowie uwarunkowane genetycznie**

Agnieszka Słowik

Katedra Neurologii UJ CM

# Choroba małych naczyń mózgu

- **Choroba małych naczyń mózgowych** (ang. *small vessel disease, SVD*): przewlekła i postępująca choroba małych, przeszywających naczyń krwionośnych mózgu, tzn. małych tętnic, tętniczek, naczyń włosowatych, żyłek i małych żył zaopatrujących istotę białą i głębokie struktury istoty szarej, która powoduje charakterystyczne zespoły neurologiczne, a także specyficzne zmiany w neuroobrazowaniu oraz badaniach neuropatologicznych (*Moody i wsp. 1995, Pantoni L. Lancet Neurol 2010*)

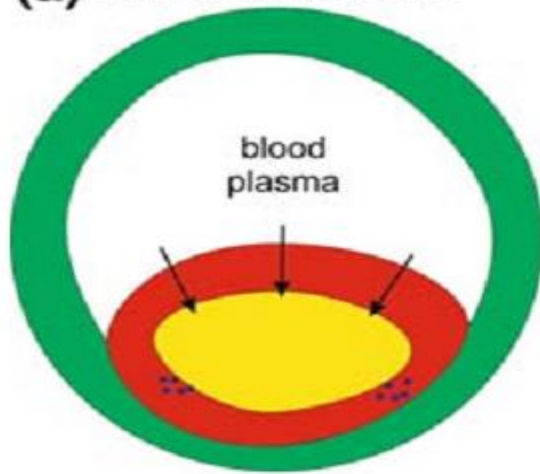


# **Mikroangiopatie mózgowe uwarunkowane genetycznie**

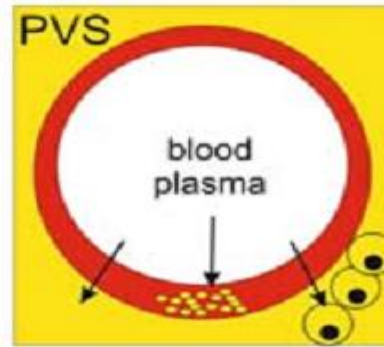
- Choroby spowodowane patologią małych naczyń mózgowych uwarunkowaną genetycznie

# Choroba małych naczyń mózgu - patologia

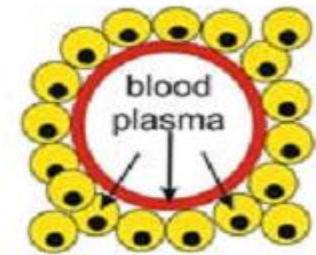
(a) Atherosclerosis



Lipohyalinosis



Arteriolosclerosis



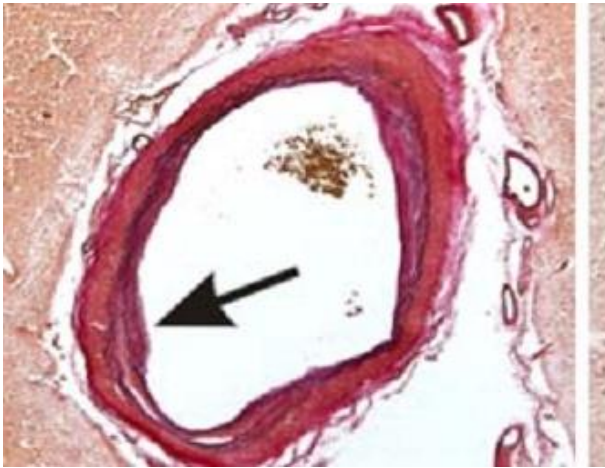
Średnica; 200-800  $\mu\text{m}$

Średnica; 40-300  $\mu\text{m}$

Średnica: 40-150  $\mu\text{m}$

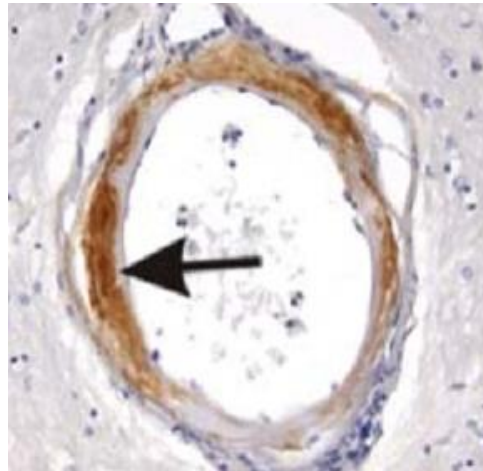
# Choroba małych naczyń mózgu - patologia

## atherosclerosis



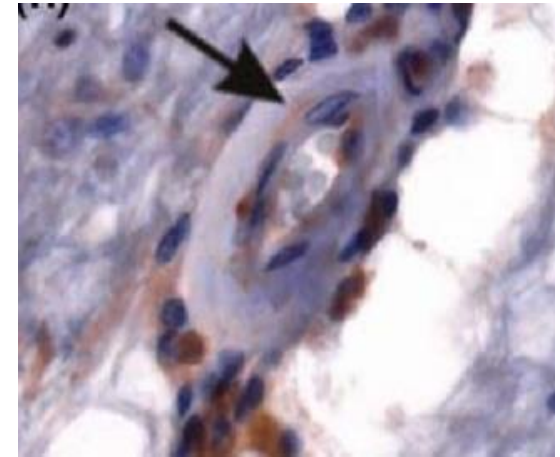
prolifracja śródbłonna,  
rozwarstwienie błony sprężystej  
wewnętrznej (ang. *lamina elastica  
interna*) i powstanie struktury  
przypominającej plakę miażdżycową  
(mikrozakrzep) zbudowaną z białek  
osocza, limfocytów i makrofagów

## lipohyalinosis



niesymetryczne zmiany w  
ścianie naczynia z włókniaka i  
komórek piankowatych; oraz  
uszkodzenie komórek mięśni  
gładkich.

## arteriolosclerosis



koncentryczne pogrubienie  
ściany naczynia  
spowodowane jej  
zeszklwieniem prowadzące  
do zwężenia naczynia

# STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging „STRIVE”.

Wardlaw JM, i wsp. Lancet Neurol 2013;12:822-838

Uporządkowanie nazewnictwa i definicji różnych fenotypów choroby małych naczyń propozycja tzw. Centrów Doskonałości w Zakresie Neurodegeneracji (ang. *Centres of Excellence in Neurodegeneration*), które stanowią wiodące na świecie ośrodki w zakresie badań na tym zagadnieniu.

W 2013 r. grupa zrzeszająca te Centra opublikowała w czasopiśmie Lancet Neurology stanowisko, które definiuje poszczególne fenotypy radiologiczne choroby małych naczyń mózgowych, ponadto niezbędne standardy diagnostyczne oraz wskazuje na potencjalne konsekwencje kliniczne posiadania tych fenotypów radiologicznych Stanowisko tej grupy zostało nazwane STRIVE (ang. STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging)/

**Stanowisko STRIVE** dot. diagnostyki: wiarygodne wyniki badań obrazujących różne fenotypy radiologiczne można uzyskać tylko za pomocą aparatu rezonansu magnetycznego co najmniej 1.5 T z uwzględnieniem następujących sekwencji: FLAIR (ang. *fluid-attenuated inversion recovery*), T2, gradient echo T2\* (ang. *gradient-recalled echo T2\*-weighted MRI*) lub SWI (ang. *susceptibility weighted imaging*), T1 oraz DWI (ang. *diffusion-weighted imaging*).

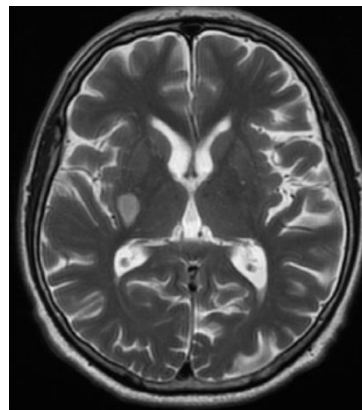
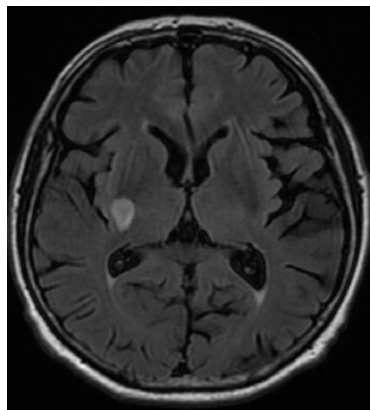
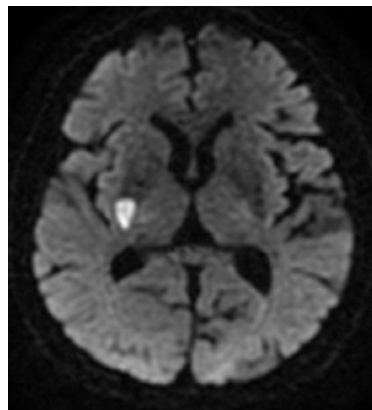
# Fenotypy radiologiczne choroby małych naczyń wg STRIVE

**świeże małe podkorowe zawały** (ang. *recent subcortical infarcts*): widoczne w neuroobrazowaniu świeże zawały mózgu w zakresie unaczynienia tętnic przeszywających, których cechy radiologiczne lub objawy kliniczne wskazują na ich powstanie w okresie ostatnich kilku tygodni przed wykonaniem badania.

Średnica < 20 mm; najlepiej widoczne w DWI.

W T2 i FLAIR - hiperintensywne, w T1 - hipointensywne, w GRE-T2 (gradient echo T2\*) - izointensywne

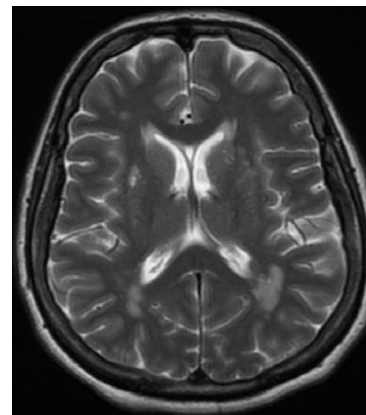
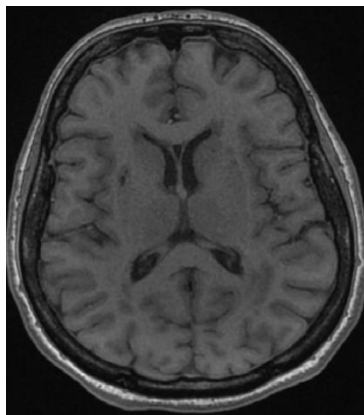
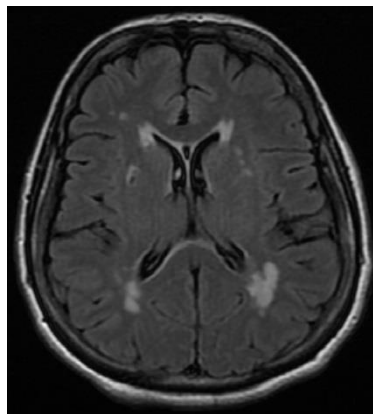
**Rycina: świeże małe podkorowe zawały w DWI (hiperintensywne), FLAIR (hiperintensywne) i T2 (hiperintensywne). Źródło; Zakład Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.**



# Fenotypy radiologiczne choroby małych naczyń wg STRIVE

**lakuny przypuszczalnie spowodowane zmianą naczyniową** (ang. *lacune of presumed vascular origin*): zmiany okrągłe lub owalne, średnia: 3-15 mm, zlokalizowane podkorowo, wypełnione płynem o sygnale płynu mózgowo-rdzeniowego; zawsze stan zejściowy przebytego ostrego udaru podkorowego lub krwotoku mózgowego. Lakuny te mają najbardziej charakterystyczny obraz w badaniu FLAIR, są jamą wypełnioną płynem mózgowo-rdzeniowym otoczoną hiperintensywną obwódką. W DWI - izointensywne, we FLAIR i T1 – hipointensywne, w T2 są hiperintensywne

**Rycina: lakuny przypuszczalnie spowodowane zmianą naczyniową w sekwencji FLAIR (jama z hiperintensywną obwódką) , T1 (hipointensywna) i T2 (hiperintensywna). Źródło; Zakład Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.**





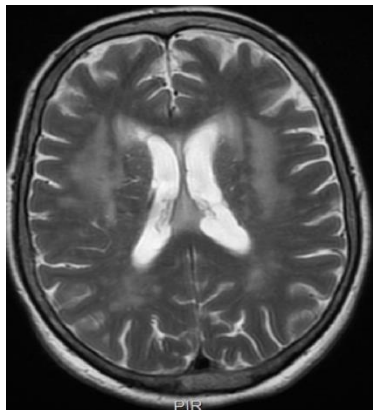
# Fenotypy radiologiczne choroby małych naczyń wg STRIVE

**hiperintensywne zmiany istoty białej** (ang. *white matter hyperintensities* – WMH); symetryczne zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2, FLAIR, gradient-echo T2\*, izointensywne w DWI, hipointensywne w T1.

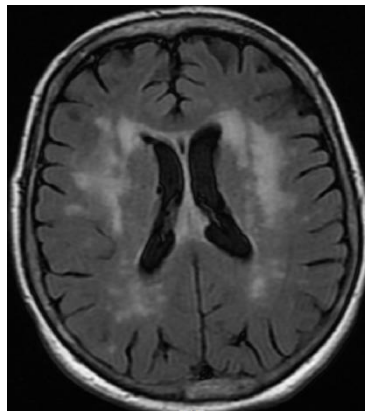
Uszkodzenia podkorowej istoty szarej i pnia nie mieszczą się w tej kategorii.

Rycina. Hiperintensywne zmiany istoty białej w opcji **T2** (hiperintensywne), **FLAIR** (hiperintensywne) i **T1** (hipointensywne). Źródło; Zakład Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

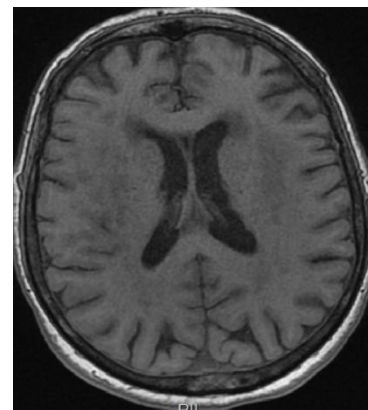
T2



FLAIR



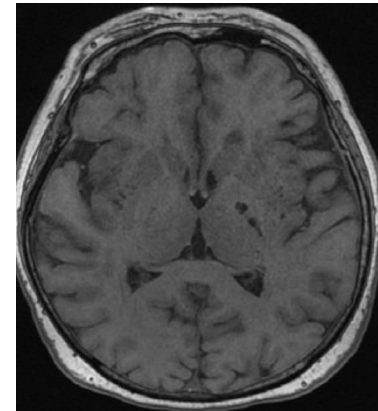
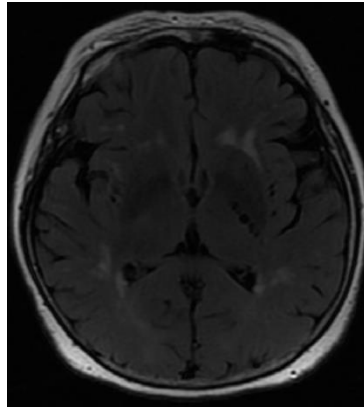
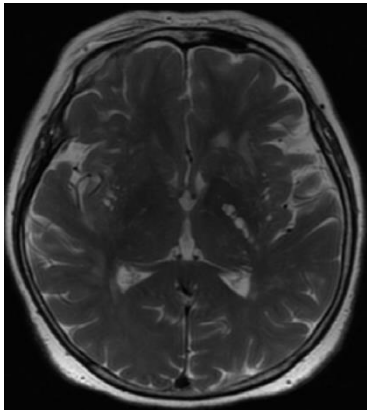
T1



# Fenotypy radiologiczne choroby małych naczyń wg STRIVE

**poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowej** (ang. *perivascular space widening*). Zmiany te nie są dobrze widoczne w badaniu standardowymi technikami neuroobrazowania; są bardzo drobne,  $<2$  mm. Zazwyczaj mają strukturę liniową, bez wzmacniającej się obwódki. Towarzyszą zwykle zmianom hiperintensywnym istoty białej i lakunom, ale nie zanikowi mózgu. Hiperintensywne - T2, hipointensywne we FLAIR i T1 oraz izointensywne w gradient-echo T2\*;

Rycina. Poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowej w okolicy jader podkorowych obustronnie w **T2** (hiperintensywne), **FLAIR** (hipointensywne), **T1** (hipointensywne). Źródło; Zakład Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

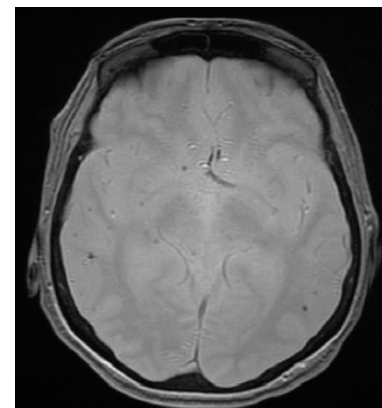
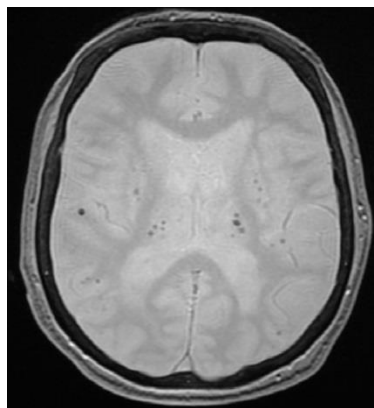
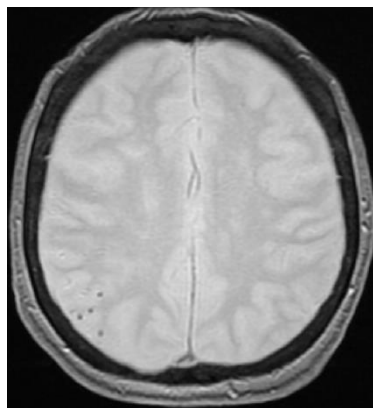


# Fenotypy radiologiczne choroby małych naczyń wg STRIVE

**mikrokrwotoki** (ang. *cerebral microbleeds* –CMBs): średnica < 10 mm, według niektórych odpowiadają makrofagom obciążonym hemosyderyną, które znajdują się w przestrzeni okołonaczyniowej. Ich obecność w tej lokalizacji jest konsekwencją przecieku komórek krwi poza naczynia. Mikrokrwotoki najlepiej widoczne w sekwencji gradient-echo T2 (zmiany hipointensywne), w pozostałych sekwencjach, T2, T1 I FLAIR, są izointensywne.

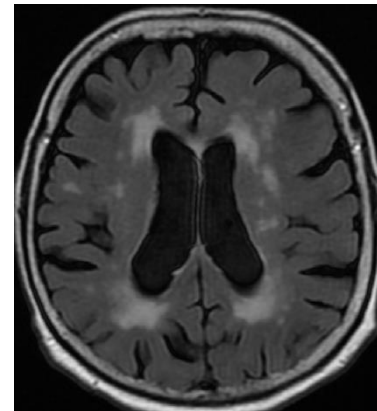
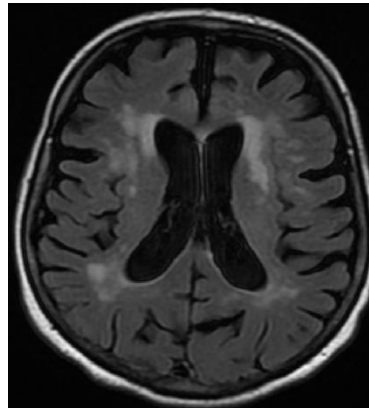
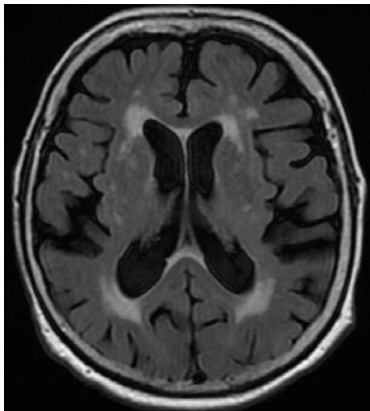
**Rycina. Mikrokrwotoki w sekwencji GRE T2\*.** Źródło; Zakład Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

**GRE T2\*.**



# Fenotypy radiologiczne choroby małych naczyń wg STRIVE

**zanik mózgu** (ang. *brain atrophy*): zanik mózgu w kontekście choroby małych naczyń mózgowych jest rozważany tylko w sytuacji, kiedy chory nie przeżył udaru mózgu lub urazu głowy. W neuroobrazowaniu stwierdza się poszerzenie rowków mózgowych oraz poszerzenie komór. Źródło; Zakład Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.



# Fenotypy kliniczne choroby małych naczyń

## Postać ostra

### Udar

- udar lakunarny
- krwotok głęboki

## Postać przewlekła

objawy pozapiramidowe

zaburzenia poznawcze (otępienie)

depresja

zaburzenia chodu

# Fenotypy kliniczne choroby małych naczyń: postać przewlekła

	Stadium początkowe	Stadium pośrednie	Stadium terminalne
<b>funkcje poznawcze</b>	Minimalny deficyt (funkcje wykonawcze, uwaga) diagnozowane tylko za pomocą odpowiednich testów	Łagodne podkorowe zaburzenia poznawcze na tle naczyniowym	Otępienie (naczyniowe otępienie podkorowe)
<b>nastrój</b>	Objawy depresyjne	Depresja	Nie do oceny
<b>Funkcje zwieraczy</b>	Prawidłowe lub potrzeba natychmiastowego oddania moczu	Epizody nietrzymania moczu	Trwałe nietrzymanie moczu
<b>chód</b>	Prawidłowy lub spowolnienie chodu, niestabilność postawy	Apraksja chodu	Brak umiejętności chodzenia
<b>objawy rzekomo opuszkowe</b>	brak (mogą być obecne objawy deliberacyjne)	Dysfagia, dyzartria, patologiczny płacz lub śmiech	Nasilona dysfagia (czasem konieczne założenie PEG-u), dyzartria
<b>codzienne funkcjonowanie</b>	Samodzielność, mogą być niewielkie zaburzenia w codziennym funkcjonowaniu	Wyraźne zaburzenia codziennego funkcjonowania	Utrata samodzielności

# Udar spowodowany chorobą małych naczyń jako fenotyp genetycznie uwarunkowanych mikroangiopatii

*Tan RYY, Markus HS. J Neurol 2015*

<b>CADASIL</b> (ang. <i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i> )	COL4A1, COL4A2
<b>CARASIL</b> (ang. <i>cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i> )	Wrodzone angiopatie amyloidowe
<b>RVCL</b> (ang. <i>retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy</i> )	
<b>FOXC1</b>	
<b>COL4A1, COL4A2</b>	

# **CADASIL** (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and encephalopathy*)

- **Genetyka**
- Mutacje w genie *NOTCH3* - (chromosom 19q12) (*Joutel, 1996*); gen zbudowany z 33 egzonów; koduje przezłonowy receptor, który bierze udział we wzrastaniu i podziałach komórki
- Mutacje stwierdzono w egzonach 2-24; 95% przypadków – **mutacje w egzonie 3-6**
  
- **Epidemiologia**
- zapadalność
  - Wielka Brytania: 2/100 000; u osób z rozpoznaniem udaru lakunarnego <70rż: 0.5% ma mutacje w genie *NOTCH3*
  - Finlandia: 4/100 000 dorosłych
  
- **Patofizjologia**
- Zmiany o charakterze mikroangiopatii; lokalizacja: małe przeszywające tętnice; stopniowa utrata komórek mięśni gładkich w błonie środkowej tych naczyń oraz odkładanie się w błonie podstawnej osmofilnych ziarnistości (GOM), pogrubienie ściany naczyń, zwężenie ich światła;
- ziarnistości osmofilne – lokalizacja: naczynia skóry, nerwy obwodowe i mięśnie szkieletowe; specyficzność GOM dla CADASIL prawie 100%; czułość 50%; **UWAGA:** objawy choroby tylko mózgowo, ale GOM obecne systemowo



# CADASIL

- **Klinika**

- III dekada: migrena z aurą (pierwszy objaw u 60-70%); zwykle aura wzrokowa lub czuciowa, także dysfazja lub splątanie)
  - V dekada: udar mózgu (średnio: 46 lat)
  - V dekada: zaburzenia nastroju (apatia/depresja)
  - VI dekada: otępienie (typowo: *dysexecutive syndrome*)
- Rzadko: krwotok mózgowy, napad padaczkowy, objawy spowodowane uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego.

**śpiączka CADASILOWA „CADASIL coma”**: odwracalny stan splątania lub śpiączki, często z napadami padaczkowymi i często rozpoczynający się migreną. Zwykle trwa 7-14 dni. Zwykle rozwija się tuż po porodzie

Miejsce mutacji nie determinuje fenotypu; objawy kliniczne są zwykle różnorodne w tej samej rodzinie!

Przebieg choroby modyfikują czynniki środowiskowe

# CADASIL: interakcja gen- czynnik środowiskowy

## Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype. Study in 200 consecutively recruited individuals. Adib-Samii P. *Stroke* 2010

**Table 3. Relations Between Cardiovascular Risk Factors and Clinical Features**

	Migraine	Encephalopathy	Depression	Stroke	Dementia
Age, y	0.95 (0.92–0.98)*	1.00 (0.96–1.04)	1.01 (0.99–1.04)	1.05 (1.03–1.08)*	1.08 (1.04–1.13)*
Male sex	0.62 (0.32–1.17)	1.23 (0.50–3.05)	0.57 (0.31–1.04)	1.29 (0.74–2.27)	2.51 (1.18–5.36)†
Hypertension	0.69 (0.33–1.44)	1.70 (0.64–4.50)	0.81 (0.40–1.63)	2.57 (1.29–5.14)*	0.80 (0.32–1.97)
Ever-smoker	0.75 (0.39–1.42)	0.57 (0.23–1.44)	1.81 (1.00–3.26)	1.13 (0.65–1.96)	0.85 (0.41–1.77)
Smoking, pack-years	0.98 (0.95–1.01)	0.98 (0.92–1.04)	0.99 (0.96–1.02)	1.07 (1.03–1.11)*	1.02 (0.99–1.06)
Hypercholesterolemia	0.55 (0.25–1.20)	0.645 (0.245–1.697)	1.35 (0.70–2.62)	1.06 (0.57–1.96)	1.61 (0.65–4.00)
Hyperhomocysteinemia	1.47 (0.46–4.70)	1.56 (0.39–6.18)	1.27 (0.49–3.11)	0.99 (0.40–2.43)	0.74 (0.16–3.53)
Body mass index >25 kg/m <sup>2</sup>	0.61 (0.26–1.46)	0.64 (0.23–1.78)	1.52 (0.73–3.18)	1.39 (0.70–2.75)	1.12 (0.39–3.23)

Values shown are ORs with 95% CIs.

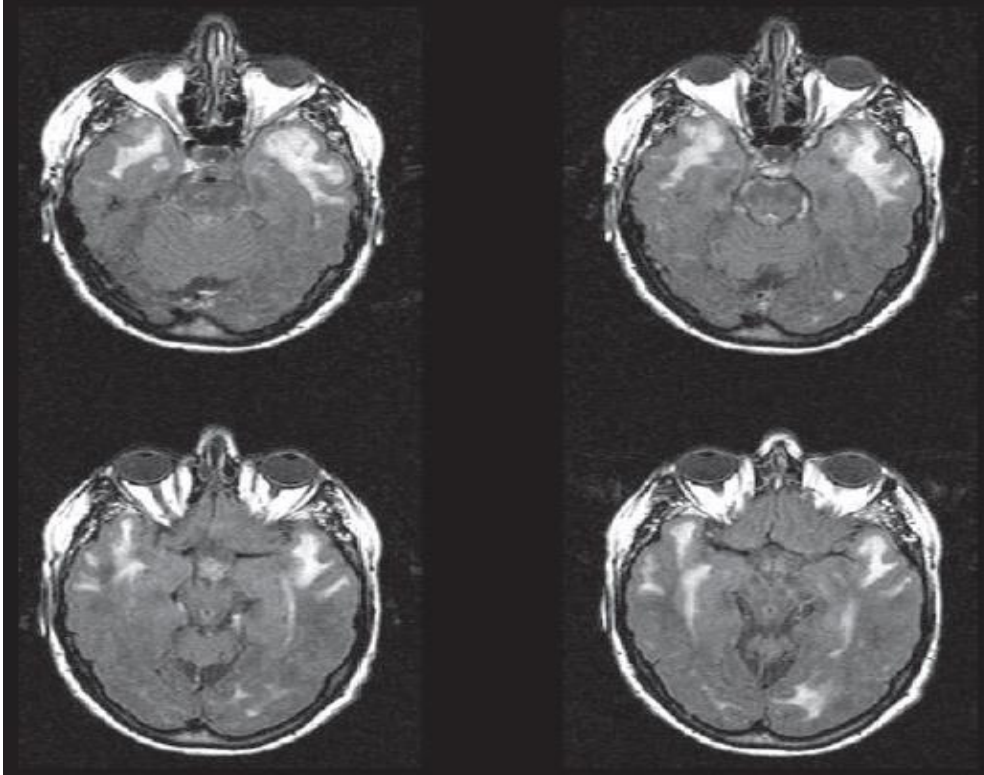
\* $P < 0.01$ , † $P < 0.02$ .

# CADASIL

- **Diagnostyka**

- **MRI** (zmiany w sekwencji T2 wyprzedzają objawy kliniczne na około 15 lat); zmiany w MRI są widoczne już około 35 rż
- **Biopsja skóry** (osmofilne ziarnistości)
- **Badania genetyczne** (>100 mutacji, w większości mutacje nonsensowne powodujące zmiany konformacyjne białka Notch3)

# CADASIL



Biegun skroniowy: 60%  
Torebka zewnętrzna: 90%

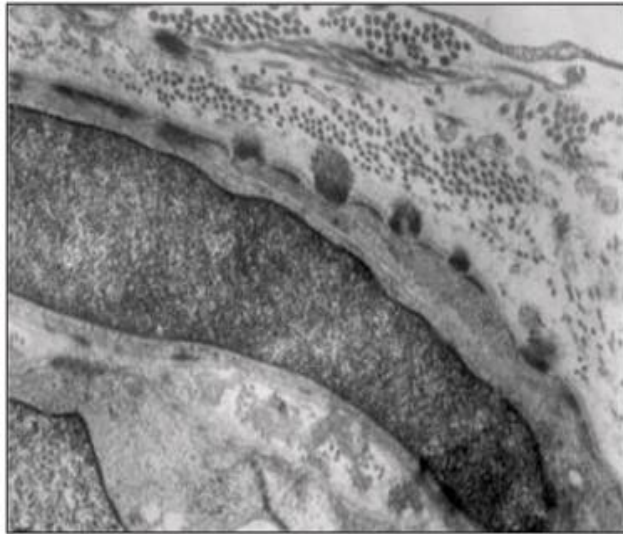
**Zmiany istoty białej:** symetryczne, hiperintensywne zmiany w sekwencji T2 i FLAIR; zlokalizowane głównie przykomorowo z zaoszczędzeniem włókien U,  
**Udar lakunarne:** głównie w gałce bladej, wzgórzu, torebce wewnętrznej, i w pniu mózgu

**Mikrokrwawienia:** 30-70%

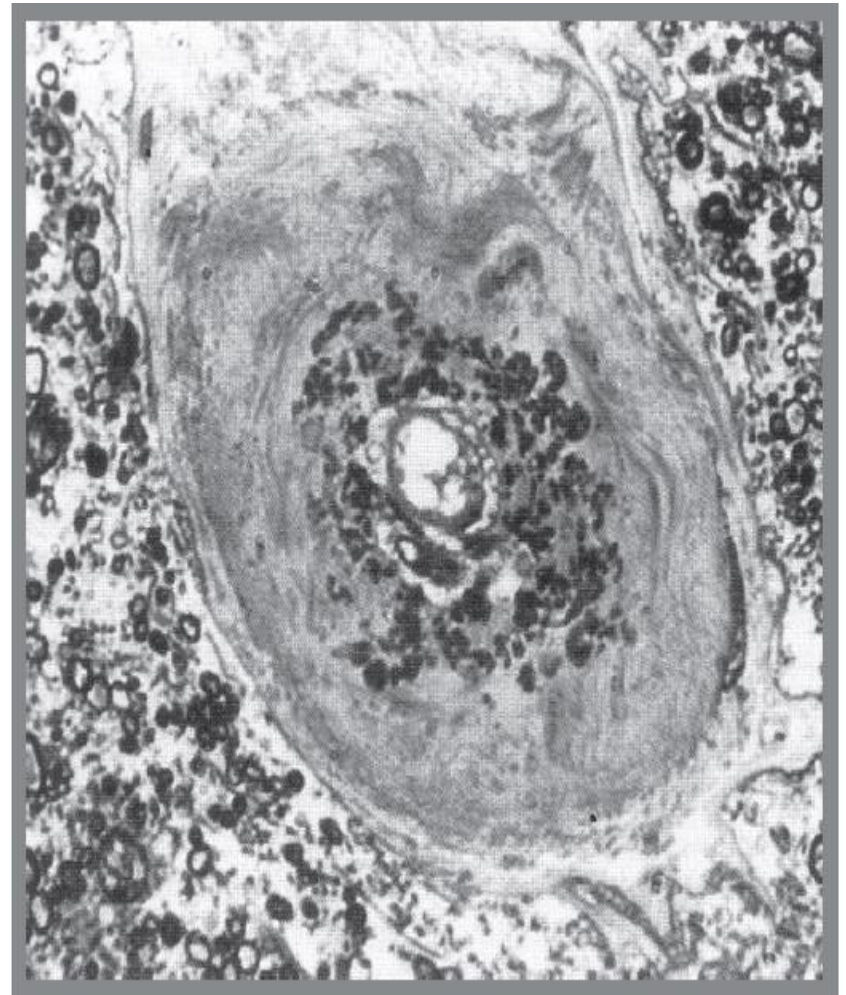
**Poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych**

# CADASIL

**GOM** (osmofilne ziarnistości w błonie podstawnej, stopniowo zastępują komórki m. gładkich błony środkowej)

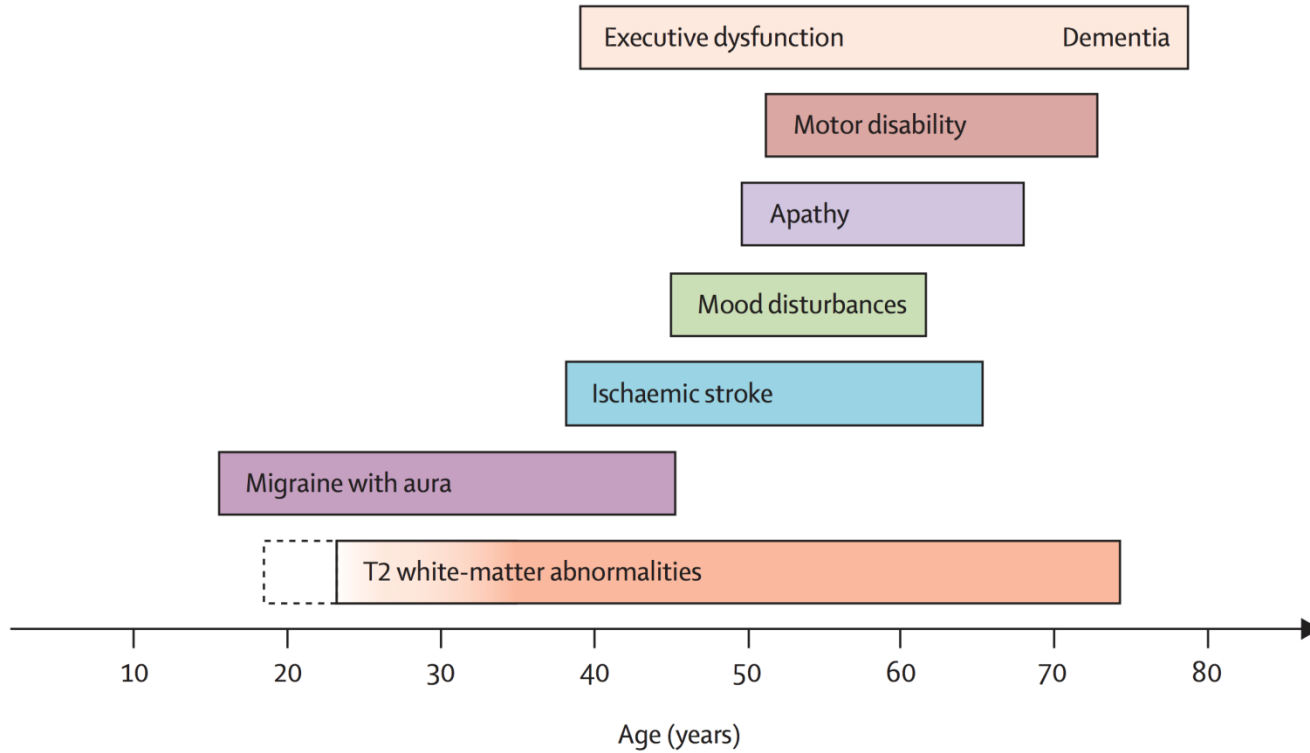


*Fig. 2. Osmiophilic granules seen on electron microscopy.*



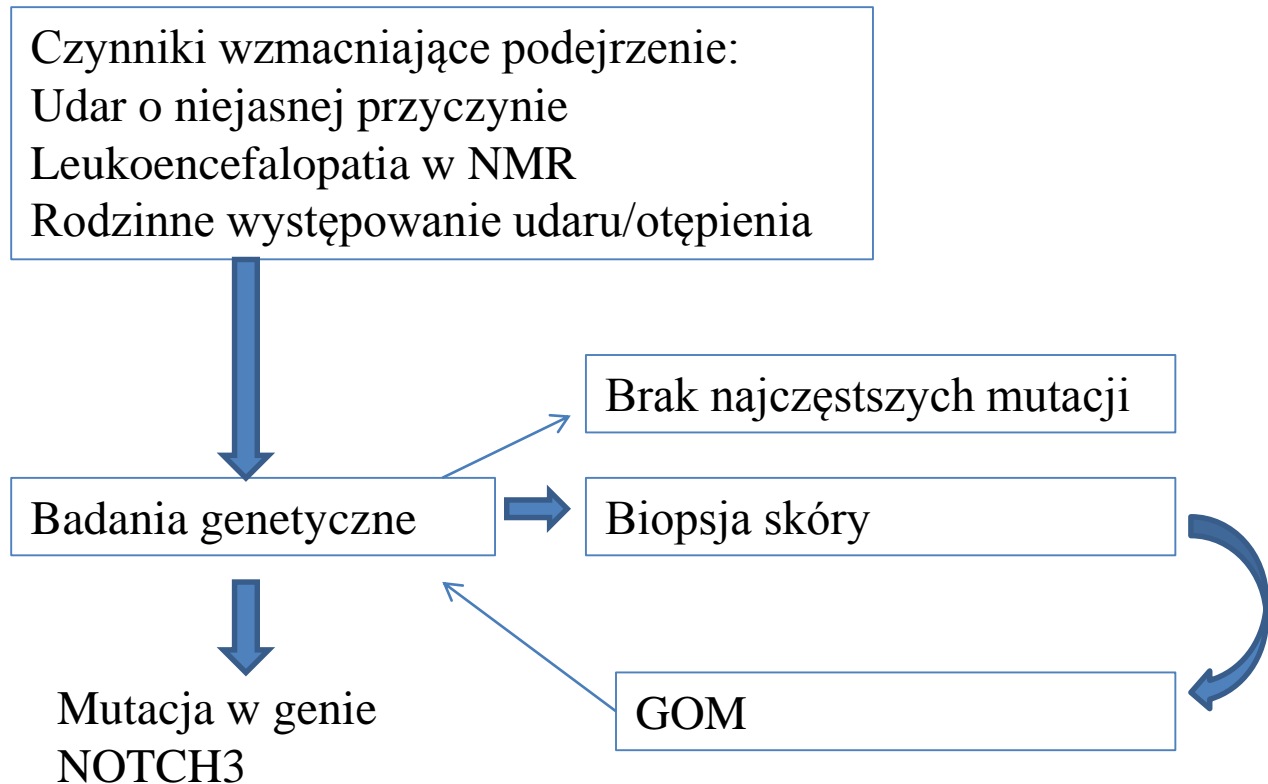
**Fig. 2.** White matter artery: thickening of the wall with GOMs in the media.

# CADASIL



Chabriat H et al. Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):643-53. Review.

# Jak rozpoznać CADASIL?



# CADASIL Scale: a screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis. Pescini F, Stroke 2012

Skala CADASIL	
migrena	1
Migrena z aurą	3
TIA/udar	1
TIA/udar<50rż	2
Zaburzenia psychiczne	1
Zaburzenia poznawcze/otępienie	3
leukoencefalopatia	3
Leukoencefalopatia z dodatkowym zajęciem biegunów skroniowych	1
Leukoencefalopatia z dodatkowym zajęciem torebki zewnętrznej	5
Zawały podkorowe	2
Dodatni wywiad rodzinny (jedna generacja)	1
Dodatni wywiad rodzinny (2 generacje)	2

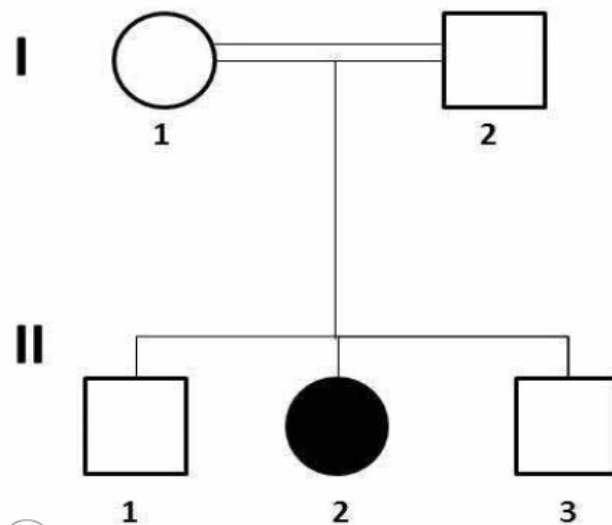
>=15 punktów wskazanie do badań genetycznych



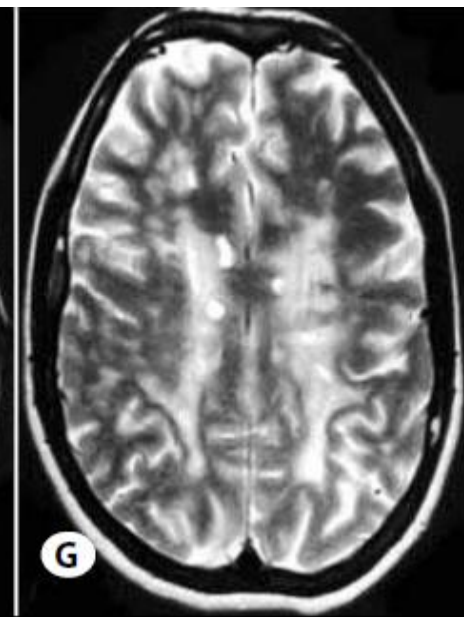
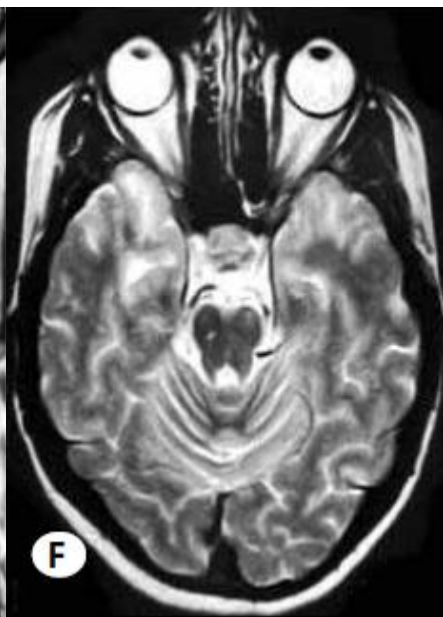
# **CARASIL** (*cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*)

- AR (chromosom 10q26, gen: *HTRA1*; białko: HTRA1, proteaza seryny 1.)
- epidemiologia: głównie Japonia i Chiny (50 przypadków); pojedyncze przypadki w Europie
- wiek zachorowania: 20-30 lat
- objawy:
  - nastolatek: łysienie
  - 20r.ż.: zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa
  - 30 r.ż.: nawracające udary lakunarne (jądra podstawy/pień)
  - 30-50 r.ż: otępienieCzęsto: drgawki, zaburzenia psychiczne, zaburzenia emocjonalne, abulia i stan wegetatywny
- Szybszy przebieg choroby niż w zespole CADASIL; w 40 rż zwykle otępienie i leżący tryb życia

# CARASIL



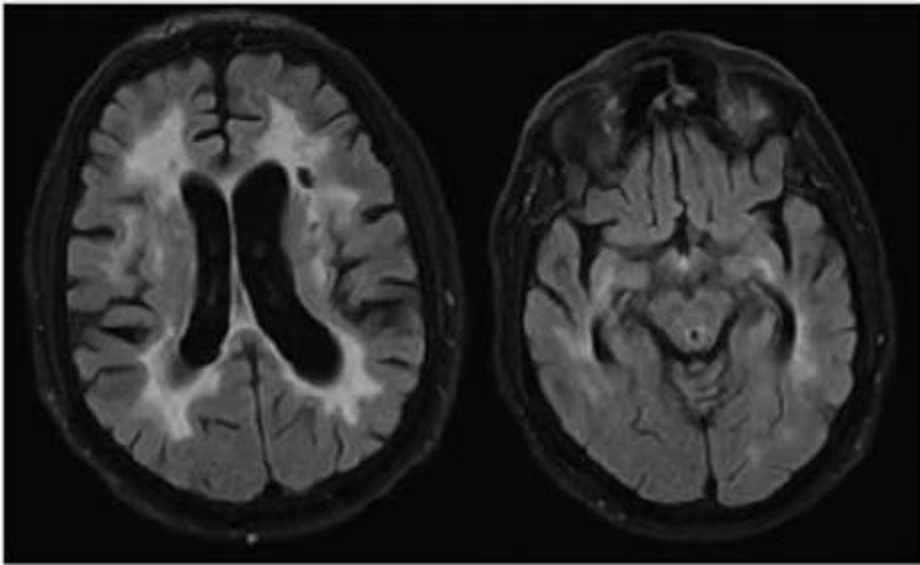
Rodzice to kuzyni I stopnia



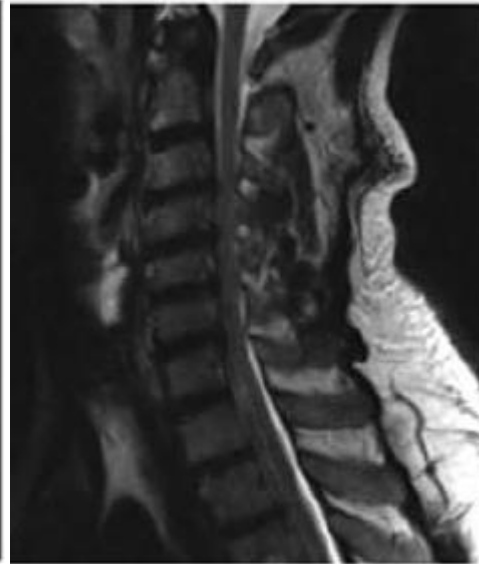
Bayrakli F i wsp. *Turkish Neurosurgery* 2014

# CARASIL

**A** FLAIR



**B** T2 MRI



**C**



**Figure 1.** Proband. **A**, Flair T2-weighted magnetic resonance imaging showing diffuse leukoencephalopathy involving periventricular and deep white matter with multiple lacunar infarcts in both hemispheres and brain stem. **B**, T2-weighted magnetic resonance imaging showing multilevel degenerative changes with moderate to severe stenosis of the cervical canal. **C**, Severe alopecia.

# CADASIL vs CARASIL

	CADASIL	CARASIL
Początek choroby (wiek w latach)	40-50	20-30
Objawy kliniczne	Migreny, TIA/udary, zaburzenia psychiczne, zaburzenia poznawcze	Nawracające udary lakunarne mózgu (jądra podstawy i pień); zaburzenia poznawcze; zaburzenia chodu; artropatia, lumbago, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, dyskopatie
Inne objawy	-	Łysienie
dziedziczenie	AD	AR
NMR	Zmiany w płatach skroniowych i torebce zewnętrznej	Zmiany istoty białej w okolicach przykomorowych i głębokich, z zaoszczędzeniem włókiem U; bardzo rzadko zmiany o lokalizacji typowej dla CADASIL
GEN	NOTCH3 (chromosom 19q12)	HTRA1 (chromosom 10q21)
Ziarnistości osmofilne	obecne	brak

# **RVCL** (ang. *autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*)

Leukodystrofia mózgowa z waskulopatią siatkówki dziedziczona autosomalnie dominująco

- AD (chromosom, 3p21.1 – p21.3, gen: **TREX1**, białko TREX1 3'exonucleaza)

Fenotypy kliniczne, które obecnie zaliczane są do **SPEKTRUM** leukodystrofii mózgowej z waskulopatią siatkówki dziedziczonej autosomalnie dominująco:

- Waskulopatia mózgowo-siatkówkowa (ang. *cerebro-retinal vasculopathy, CRV*)
- Dziedziczna endoteliopatia, retinopatia, nefropatia i udar (ang. *Hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke, HERNS*)
- Dziedziczna retinopatia naczyniowa (ang. *hereditary vascular retinopathy, HVR*)

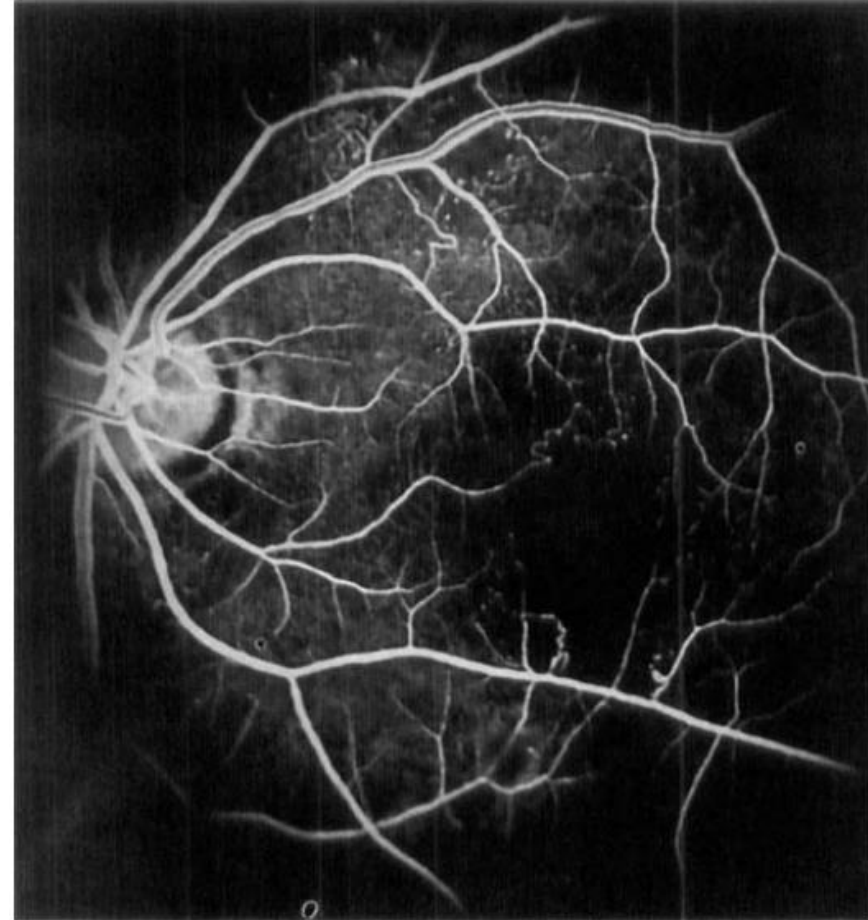
# RVCL: klinika

Pierwsze objawy 40-50 r.ż.

**Objawy oczne:** postępujące zaburzenia widzenia (waskulopatia naczyń siatkówki, nowotworzenie naczyń w tarczy nerwu wzrokowego, krwotoki do siatkówki, mikrotętniaki plamki żółtej, zanik naczyń włosowatych zaczynający się od plamki żółtej)

**Objawy neurologiczne:** udar niedokrwienny/TIA; migrena, zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychiczne, (zaburzenia osobowości, depresja, niepokój), drgawki; śmierć w czasie 10 lat od rozpoznania

**Czasem objawy uogólnione przedwczesnego niedokrwienia narządów wewn:** np. zespół Raynaud, marskość wątroby, niewydolność nerek i martwica kości

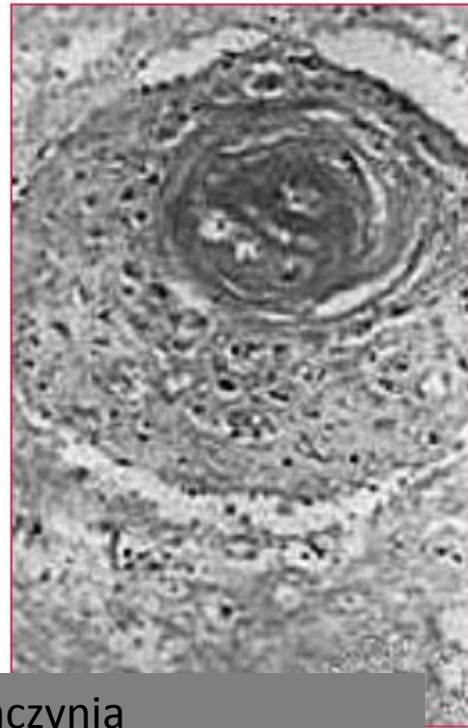
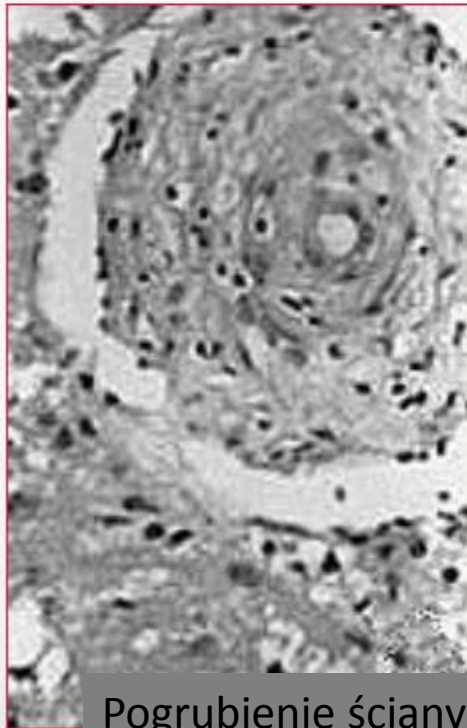
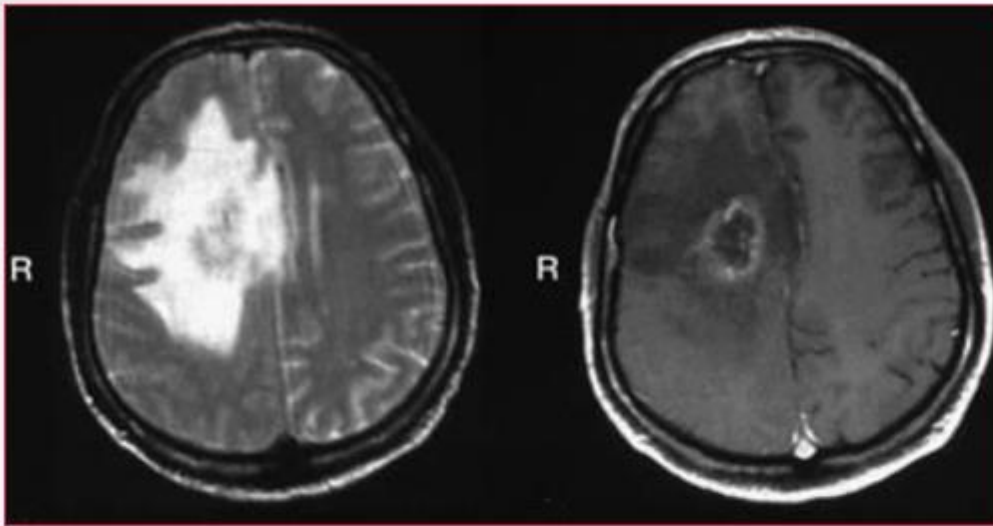


*Figure 2. Mid-venous phase fluorescein angiogram from patient III-11 demonstrating areas of macular capillary dropout as well as dilated tortuous telangiectatic vessels and capillary shunts.*

Neurology, 2010

## RVCL: neuroobrazowanie

- Zmiany istoty białej
- czasem dodatkowo *pseudotumor* w postaci zmiany wzmacniającej się po kontraście zlokalizowanej w mózgu lub mózdzku, otoczonej obrzękiem (hist-pat: *martwica wtórna do waskulopatii obliteracyjnej, otoczona strefą obrzęku i astrogliozą, zmiany podobne do martwicy po napromieniowaniu*)



Obrzęk plamki żółtej z zanikiem naczyń włosowatych i teleangiektazje wokół dołka środkowego siatkówki

Pogrubienie ściany naczynia spowodowane odkładaniem się włókniaka; martwica i zakrzepica naczynia

**Cerebroretinal vasculopathy**  
Weil et al, Neurology, 1999

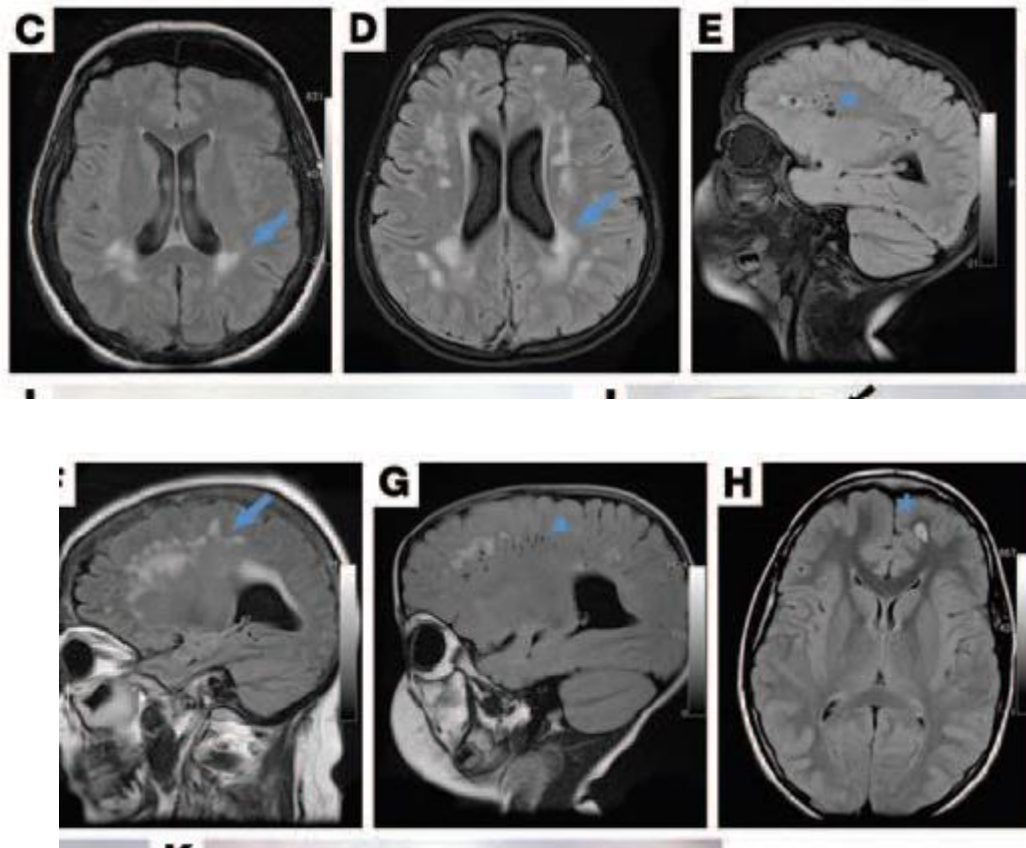


# Mutacje genu *FOXC1* powodujące chorobę małych naczyń

- Mutacja *de novo* lub mutacja dziedziczna genu *FOXC1* na chromosomie 6p25
- Produkt białkowy genu *FOXC1* bierze udział w rozwoju naczyń
- Fenotyp kliniczny:
  - **udary podkorowe,**
  - **kręte naczynia siatkówki, katarakta, jaskra, dysgeneza przedniego segmentu oka, wady uzębienia, serca i pępka, zaburzenia słuchu, malformacje w mózdzku**
- Fenotyp radiologiczny: zmiany istoty białej czasem zlokalizowane w biegunach przednich płatów skroniowych i torebce zewnętrznej, wodogłowie, heterotopia okołokomorowa, malformacje naczyniowe w mózdzku
- Diagnostyka: badania genetyczne
- Leczenie: objawowe

# Mutation of *FOXC1* and *PITX2* induces cerebral small-vessel disease

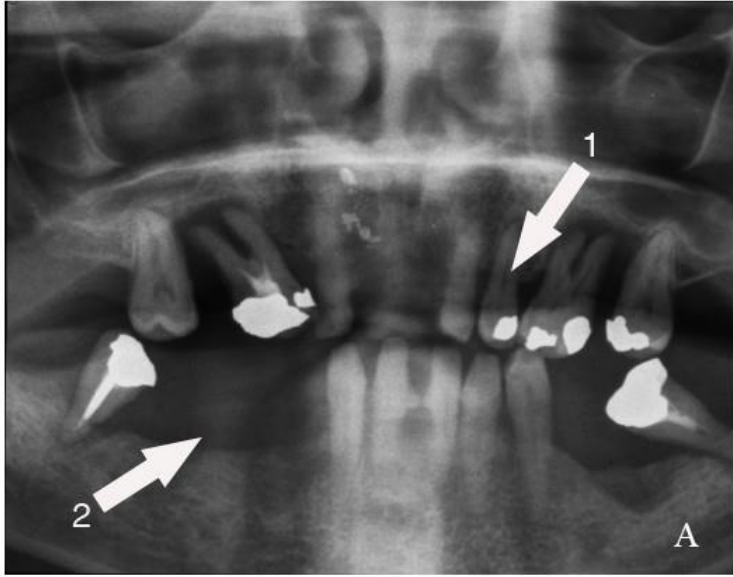
Curtis R. French,<sup>1</sup> Sudha Seshadri,<sup>2</sup> Anita L. Destefano,<sup>3</sup> Myriam Fornage,<sup>4</sup> Corey R. Arnold,<sup>5</sup> Philip J. Gage,<sup>6</sup> Jonathan M. Skarie,<sup>7</sup> William B. Dobyns,<sup>8</sup> Kathleen J. Millen,<sup>8</sup> Ting Liu,<sup>9</sup> William Dietz,<sup>9</sup> Tsutomu Kume,<sup>9</sup> Marten Hofker,<sup>10</sup> Derek J. Emery,<sup>11</sup> Sarah J. Childs,<sup>5</sup> Andrew J. Waskiewicz,<sup>12</sup> and Ordan J. Lehmann<sup>1,13</sup>



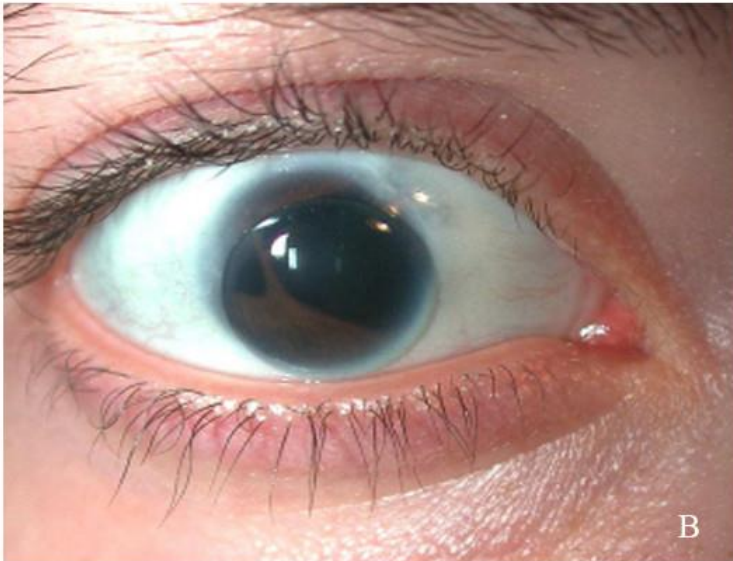
# Spektrum chorób związanych z mutacją genu COL4A1 i COL4A2

kolagen typu IV koduje 6 genów: COL4A1-COL4A6. każdy gen koduje 1 z sześciu łańcuchów (alfa1-alfa6); które tworzą 3 heterodimery: **alfa1alfa1alfa2**, alfa3, alfa4, alfa5, alfa5alfa5 alfa6

- Fenotypy kliniczne, które obecnie zaliczane są do spektrum COL4A1:
  - Porencefalia typu I dziedziczona autosomalnie dominująco (ang. *autosomal dominant Type I Porencephaly*)
  - Mózgowa choroba małych naczyń mózgowych przebiegająca z krwotokiem (ang. *brain SVD with hemorrhage*)
  - Choroba małych naczyń mózgowych z anomalią **Axenfelda-Riegera** (*brain SVD with Axenfeld-Rieger Anomaly*)
  - Dziedziczna angiopatia z nefropatią, tętniakami i kurczami mięśni (ang. *Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps, **HANAC** syndrome*)



**Zespół Axenfelda-Riegera** ([ang.](#) Axenfeld-Rieger syndrome, ARS) – [zespół wad wrodzonych](#), charakteryzujący się występowaniem obustronnych wad przedniego odcinka oka skojarzonych z wadami rozwojowymi zębów, środkowej części twarzy i jamy brzusznej.



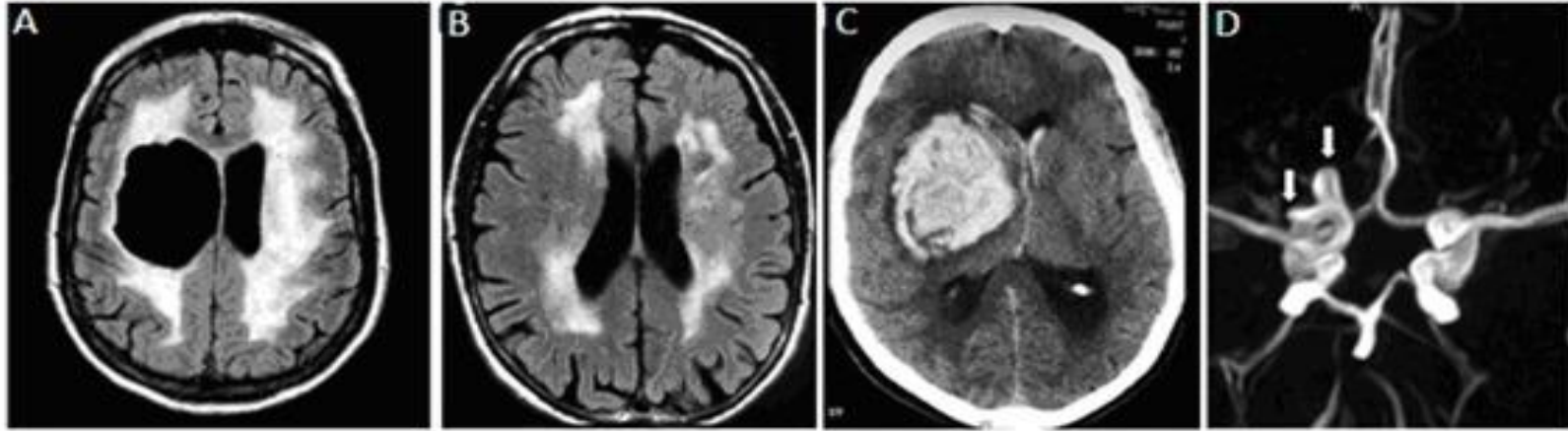
# Spektrum chorób związanych z mutacją genu COL4A1/A2

	Choroby związane z mutacją w genie COL4A1	Choroby związane z mutacją w genie COL4A2
Locus	13q34	13q34
Gen	COL4A1	COL4A2
Produkt białkowy	Łańcuch alfa-1 kolagenu IV	Łańcuch alfa-2 kolagenu IV
Sposób dziedziczenia	AD, AR	AD, mutacje <i>de novo</i>
Obraz kliniczny	Porecefalia, krwawienia w okresie prenatalnym prowadzące do wodogłowia, niedowład połowiczny w dzieciństwie, nawracające głębokie krwotoki mózgowo, TIA, udary niedokrwienne, utrata widzenia, niedorozwój, zaburzenia poznawcze, ośpienie, drgawki, nefropatia, miopatia, uszkodzenie serca	Porecefalia, niedowład połowiczny w dzieciństwie, nawracające głębokie krwotoki mózgowo Nefropatia, miopatia

# Choroby związane z mutacją genu COL4A1/A2

	Choroby związane z mutacją w genie COL4A1	Choroby związane z mutacją w genie COL4A2
Cechy radiologiczne	Choroba małych naczyń bez lokalizacji w płatach skroniowych, obecność cyst okołokomorowych bez zajęcia struktur podkorowych, głębokie krwotoki mózgowo, udary lakunarne, tętniaki, zmiany naczyń siatkówki	Choroba małych naczyń tętniaki
Zmiany patologiczne	Pogrubienie i uszkodzenie błony podstawnej kapilar	Fragmentacja i duplikacja błon podstawnych naskórka
diagnostyka	Badanie genetyczne	Badanie genetyczne
leczenie	Objawowe; poród tylko cięciem cesarskim, unikać antykoagulantów	Objawowe; poród tylko cięciem cesarskim, unikać antykoagulantów

# ***Choroby związane z mutacją genu COL4A1***



Zmiany w neuroobrazowaniu stwierdzone w chorobach związanych z obecnością mutacji genu *COL4A1*

A. cysta przy komorze po stronie prawej i nasilone zmiany istoty białej (van der Knaap i wsp. 2006)

B. zmiany istoty białej przykomorowej oraz poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowej w jądrach podstawy (Vahedi i wsp. 2007)

C. krwotok mózgowy w strukturach głębokich (Vahedi i wsp. 2007)

D. HANAC: dwa tętniaki w wewnątrzczaszkowej części prawej tętnicy szyjnej (Plaisier i wsp. 2007)

# Choroba Fabry'ego

- **Recesywna choroba spichrzeniowa związana z chromosomem X**
  - > 400 mutacji w genie  $\alpha$ -galaktozydazy A; mała aktywność enzymu
  - (pacjenci nie metabolizują **globotriaosylceramidu** i jego złogi są akumulowane w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń, w sercu i mózgu)
  - Występowanie: 1 przypadek na 117 000 żywych urodzin (mężczyźni: 39 lat, kobiety: 46 lat)
  - Ok. 5% udarów kryptogennych w wieku 18-55 lat

## diagnoza

- **Mężczyźni:** oznaczenie aktywności  $\alpha$ -galaktozydazy w osoczu lub leukocytach krwi obwodowej
- **Kobiety:** sekwencjonowanie genu: >400 mutacji (*aktywność  $\alpha$ -galaktozydazy od prawidłowej do bardzo niskiej*)

## leczenie

- **Alfa galaktozydaza (2x w tygodniu, dawka 1mg/kg mc)**

*terapia zmniejsza ból neuropatyczny i poprawia klirens kreatyniny, ale nie ma wpływu na rokowanie*

*leczenie przeciwzakrzepowe nie ma wpływu na rokowanie w udarze u osób z chorobą Fabry'ego*



# Choroba Fabry'ego - częstość objawów

Objawy	częstość występowania
• Ból neuropatyczny	77
• Angiokeratoma	71
• Brak potliwości	56
• <b>Udar/TIA</b>	<b>24</b>
• Krańcowa niewydolność nerek	31
• Proteinuria	84
• Nieprawidłowa funkcja nerek	47
• Obrzęk stawów	45
• Ból w klatce, zaburzenia rytmu serca	56
• Przerost lewej komory	88
• Objawy z przewodu pokarmowego	69
• Dysmorfia twarzy	56
• Utrata słuchu	41



*Figure 3 Facial features in two brothers with AFD and their unaffected sister, showing thickening of the lips and nasolabial folds in the affected males.*



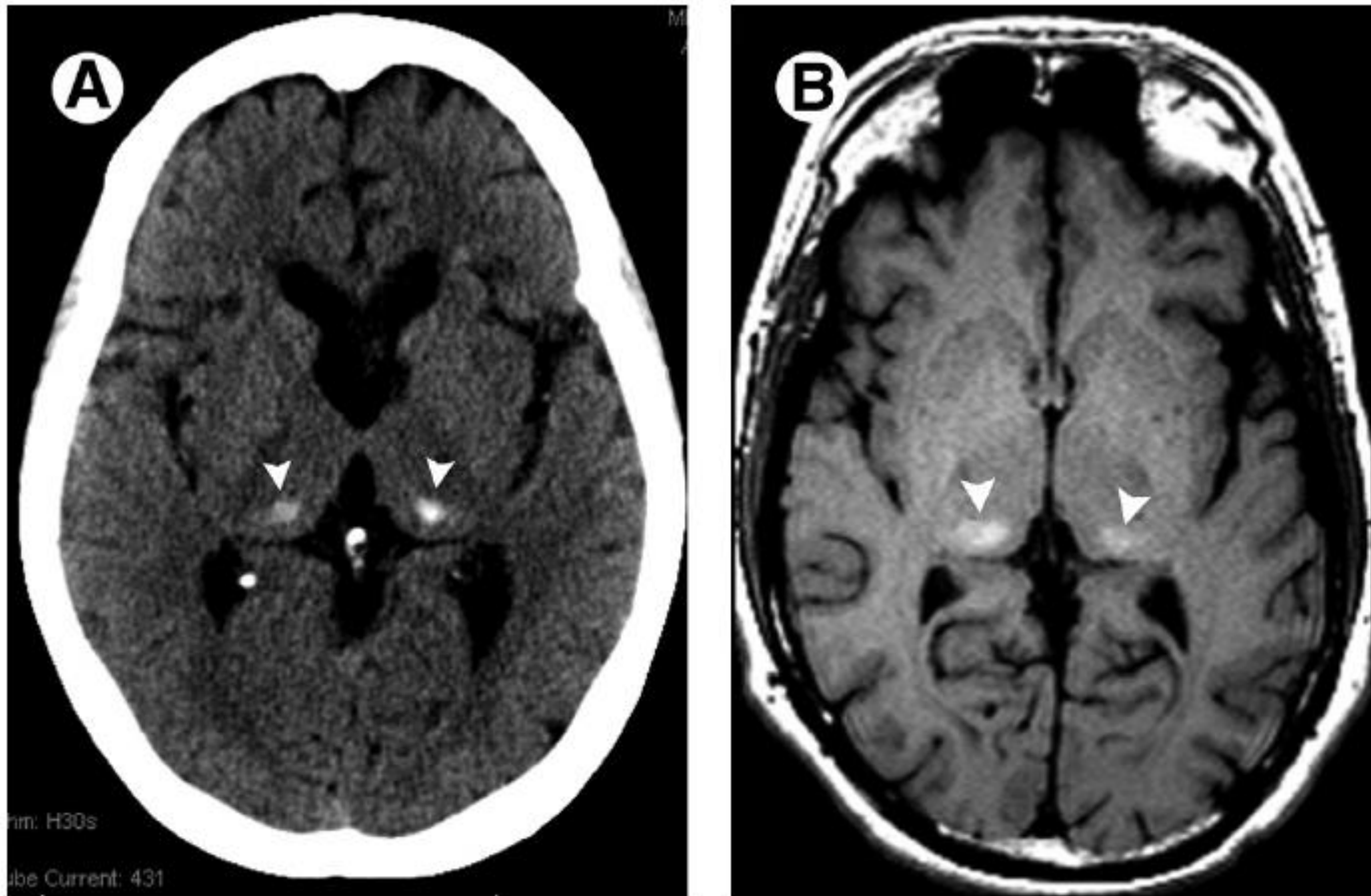
angiokeratoma



Keratopatia wirowata (ang. whorl keratopathy)

(badanie za pomocą lampy szczelinowej)

Fabry disease: *pulvinar sign*



**Figure 7** Fabry disease. Axial CT (A) scan at the level of deep gray matter nuclei shows calcification in the pulvinar nuclei of thalamus (arrowheads). Corresponding areas show hyperintensity on T1-weighted image (B).

Objawy wskazujące na chorobę Fabry'ego

Oznaczenie aktywności  $\alpha$  galaktozydazy A w osoczu  
Potwierdzenie podejrzenia choroby Fabry'ego genetycznie

Badanie kliniczne wielospecjalistyczne

Układ nerwowy (NMR, EEG); narządy zmysłów (badanie oka lampą  
szczelinową, audiogram); funkcja nerek (mikroalbuminuria, proteinuria,  
USG); przewód pokarmowy, skóra (angiokeratoma)

Leczenie za pomocą enzymu alfa galaktozydazy A

W Unii Europejskiej zarejestrowane są dwa preparaty zawierające alfa-  
galaktozydazę A (agalzydaza a i agalzydaza b) i oba są dostępne w Polsce.

Regularna kontrola

# Podsumowanie

- Objawy kliniczne
  - Udar w młodym wieku
    - Obecność innych objawów neurologicznych, które często współistnieją z chorobami genetycznie uwarunkowanymi: migrena, padaczka zaburzenia psychiczne, zaburzenia poznawcze o wczesnym początku
    - Obecność innych objawów, np.: zmian kostnych, deformacje twarzy zaburzenia wzrokowe
- Czynniki ryzyka i inne przyczyny zmian istoty białej
  - Brak typowych naczyniowych czynników ryzyka: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów
  - Brak innych przyczyn udaru
- Wywiad rodzinny
  - Rodzinny wywiad w kierunku udarów o wczesnym początku, otępienia, które dziedziczą się wg praw Mendla

# Podsumowanie

- Obecność specyficznych zmian w neuroobrazowaniu
  - Choroba małych naczyń niecharakterystyczna ze względu na młody wiek i brak czynników ryzyka
  - Nietypowe rozmieszczenie zmian istoty białej w T2/FLAIR w biegunach przednich płatów skroniowych i w torebce zewnętrznej (CADASIL)
  - Nasilone mikrokrwotoki (szczególnie widoczne u chorych z obecnością mutacji genu COL4A1/2)
  - Pseudotumor charakterystyczny dla RVCL
  - Malformacje naczyniowe: tętniaki (COL4A1), dolichoektazja (ch. Fabry'ego)

# Wnioski

- Mikroangiopatie wrodzone stanowią coraz częściej rozpoznawaną przyczynę objawów naczyniowego uszkodzenia mózgu
- Patologia mikroangiopatii wrodzonych jest mało poznana; wyjątek stanowi CADASIL, który jest prototypową jednostką dla tej grupy schorzeń
- Mikroangiopatie wrodzone charakteryzuje obecność typowych fenotypów radiologicznych choroby małych naczyń
- W niektórych przypadkach (CADASIL) zmiany radiologiczne są bardzo charakterystyczne, w innych konieczne jest badanie genetyczne
- Wiele z tych chorób współistnieje z uszkodzeniem innych narządów: siatkówka, nerki, skóra mięśnie, nerwy, i zmiany te mają znaczenie w patofizjologii tej choroby, ale za wyjątkiem CADASILU nie mają znaczenia diagnostycznego.

# Gdzie można wykonać badania genetyczne w Polsce?

- **Instytut Psychiatrii i Neurologii**
- **Zakład Neurogenetyki UJ CM i wiele innych**
- Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*) np.. *Intelliseq, Genomed*



# Symposium „Udar mózgu – problem interdyscyplinarny” 3 grudnia 2016, Kraków

Zaproszenie Pierwsza Rejestracja Logowanie



## Menu

- Zaproszenie
- Program
- Partnerzy i Sponsorzy
- Organizatorzy
- Miejsce Obrad

## Rejestracja

- Pierwsza Rejestracja
- Logowanie

## Zaproszenie

Szanowni Państwo,

zachęcamy wszystkich uczestników konferencji do przedstawienia własnych doświadczeń dotyczących leczenia ostrego udaru za pomocą trombektomii mechanicznej. Ze względu na ograniczenia czasowe prosimy o przygotowanie 4 slajdów.

Osoby zainteresowane prosimy o zgłoszenie prezentacji na adres mailowy: [slowik@cm-uj.krakow.pl](mailto:slowik@cm-uj.krakow.pl)

# I Konferencja „Diagnostyka Obrazowa w Codziennej Praktyce Neurologicznej”

21 stycznia 2017, Kraków

Auditorium Maximum, ul. Krupnicza 33, Kraków

Zaproszenie Rejestracja Logowanie



## Menu

- Zaproszenie**
- Program
- Partnerzy
- Organizatorzy
- Miejsce obrad

## Rejestracja

- Rejestracja**

## Zaproszenie

**Zapraszamy do Krakowa 21 stycznia 2017 r. (sobota)**

Katedra i Klinika Neurologii UJ CM  
Zakład Diagnostyki Obrazowej Centrum Urazowego Medycyny Ratunkowej i Katastrof Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie  
organizują

**I Konferencję „Diagnostyka Obrazowa w Codziennej Praktyce Neurologicznej” 21 stycznia 2017 r. w Krakowie**