

# CADASIL – autosoom-dominantne tserebraalne arteriopaatia subkortikaalsete infarktide ja leukoentsefalopaatiaga

Mirjam Viirelaid – Lääne-Tallinna Keskhaigla radioloogiaosakond

## HAIGUSJUHT

59aastane naisterahvas pöördus neuroloogi vastuvõtule, pöördumise ärgitajaks oli õe geneetiline haigus CADASIL – autosoom-dominantne tserebraalne arteriopaatia subkortikaalsete infarktide ja leukoentsefalopaatiaga (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*).

Patsiendi enda kaebusteks olid mäluprobleemid ja meeleoluhäired. Anamneesis oli tal auraga migreen, ärevushäire, depressioon, üks isheemiline insult ning üks transitoorne isheemiline atakk.

Montreali kognitiivse hindamise sõeltesti (MoCA) skoor oli patsiendil 26/30 (normaalne

väärtus). Emotsionaalse seisundi struktureeritud hindamisel olid kõik hinnatud alaskaalad normaalsete väärtuste piires. Geneetiliste uuringutega leiti patsiendil perekonnas varem kirjeldatud mutatsioon *NOTCH3*-geenis.

Peaaju magnetresonantstomograafilisel (MRT) uuringul T2-kaalutud FLAIR-kujutistel ilmnisid valgeaines laatuvaid hüperintensiivse signaaliga kolded, mida esines otsmiku- ja kiirusagaras, väliskihnude (*capsulae externae*) piirkonnas ja periventrikulaarsel (vt pilt 1), oimusagara eesmistes osades (vt pilt 2a ja 2b). Paremal basaaltuumade piirkonnas tuli nähtavale vana lakunaarne kahjustuskolle (vt pilt 3). SWI-kujutistel olid hüpointensiivse signaaliga mikroverdumisteks sobilikud kolded (vt pilt 4).

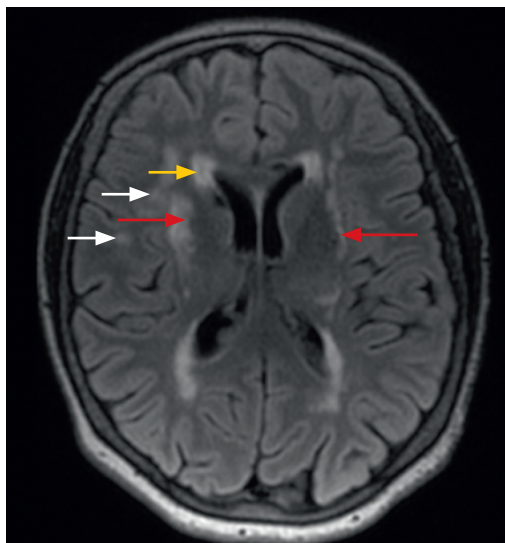
Patsiendi anamneesi, perekondliku anamneesi, geneetiliste uuringute ning radioloogilise leiu alusel diagnoositi patsiendil CADASIL.

## ARUTELU

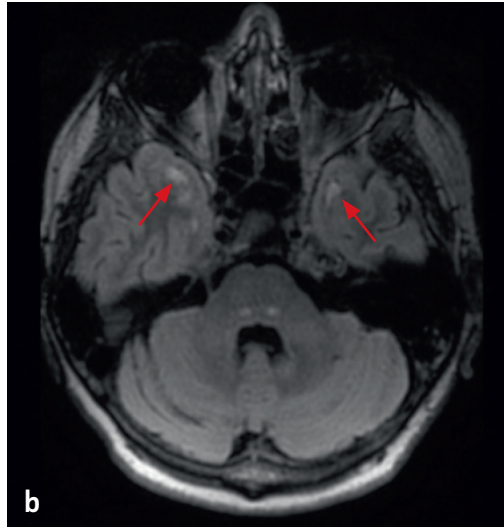
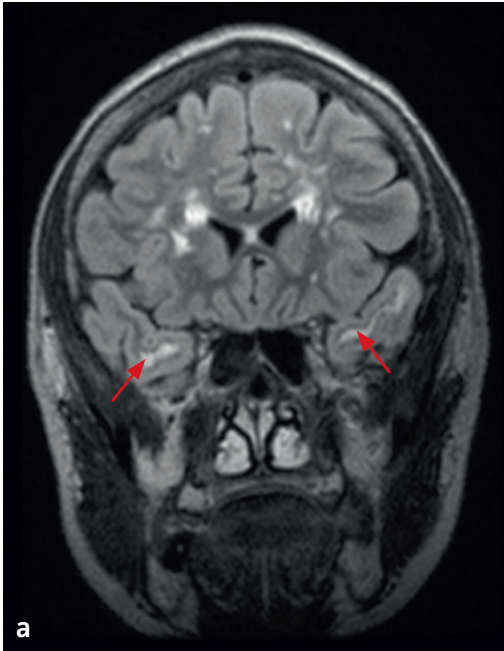
CADASIL on autosoom-dominantne mikrovaskulopaatia.

Tüüpiliselt iseloomustavad CADASILi korduvad insultid, kognitiivsete võimete langus, auraga migreeni esinemine ning meeleoluhäired. Tavaliselt ilmneb see noortel või keskealistel patsientidel, kellel puuduvad vaskulaarsed riskitegurid.

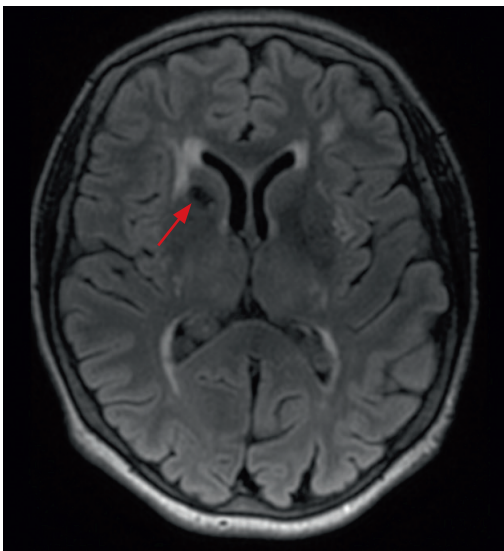
CADASILI põhjustavad mutatsioonid *NOTCH3*-geenis (asub kromosoomis 19p13.12). Selle haiguse puhul ladestub granulaarne osmiumiga värvuv materjal veresoonte silelihaste läheduses. Basaal-membraani fibroosse tihenemise tõttu tekivad stenoosid arterioolides, aga ka kapillaarides ja veenulites.



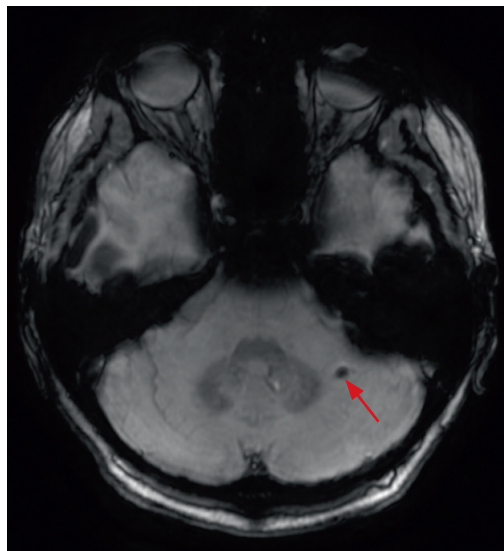
**Pilt 1.** Magnetresonantstomograafilise uuringu T2-kaalutud FLAIR-kujutise aksiaalne tasapind. Laatuvaid subkortikaalsed kolded valgeaines väliskihnudes (punased nooled), periventrikulaarsel (kollane nool) ja frontoparietaalsel (valged nooled)



**Pilt 2a ja 2b.** Magnetresonantstomograafilise uuringu T2-kaalutud FLAIR-kujutise koronaalne (a) ja aksiaalne (b) tasapind. Subkortaalse valgeaine haaratus ka temporaalsagara anteriorsetes osades (punased nooled) – CADASILile tüüpiline muutus.



**Pilt 3.** Magnetresonantstomograafilise uuringu T2-kaalutud FLAIR-kujutise aksiaalne tasapind. Paremal basaaltuumade piirkonnas hüpointensiivse signaaliga vana lakunaarne kahjustuskolle (punane nool)



**Pilt 4.** Magnetresonantstomograafilise uuringu SWI-kujutise aksiaaltasapind. Hüpointensiivse signaaliga tserebellaarne mikroverdu mine vasakul (punane nool).

Granulaarse materjali ladestumist on täheldatud ka ekstratserebraalsetes kudedes, seetõttu on üheks võimalikuks diagnostikameetodiks nahabiopsia. Artikli kirjutamise seisuga peetakse diagnostika esmavalikuks CADASILi kliinilise kahtluse korral geneetilist testimist (geenipaneeli sekveneerimine, uuritavaks geeniks *NOTCH3*).

Peaaju MRT-uuring on kõige sobilikum radioloogiline uurimismeetod muutuste

visualiseerimiseks. MRT-uuringu T2-kaalutud FLAIR-kujutistel võib näha hüperintensiivse signaaliga koldeid valgeaines. Valgeaine võib väljendunud haiguse korral olla difuusselt haaratud, kuid tüüpiliselt esinevad muutused oimusagarate eesmistes osades, väliskihnudes (*capsulae externae*) ning ülemises otsmikukäärus (*gyrus frontalis superior*). Muutusi valgeaines on MRT-uuringul täheldatud ka 20–30aastastel

presümptomaatilistel patsientidel, kes on CADASILile omase mutatsiooni kandjad.

Lakunaarseid vanu kahjustuskoldeid võib näha FLAIR-kujutistel liikvoriga sarnase signaaliga väikeste kolletena. CADASILi korral võib esineda signaalimuutust ka mõhnkehas (*corpus callosum*). Mikroverduumised visualiseeruvad MRT-uuringu gradientkaja (*gradient-echo*) kujutistel hüpointensiivse signaaliga väikeste ümarate kolletena.

Lisaks eelnevalt nimetatud muutustele võib CADASILiga patsientide MRT-uuringul täheldada ajuatroofiat, mille ulatus korreleerub kliinilise leiuga, sealhulgas kognitiivse kahjustuse ulatusega. Mikroverduumiste, valgeaine kollete ja lakunaarsete infarktide hulk suureneb CADASILiga patsientidel vanusega ning riskitegurite (näiteks kõrge arteriaalne vererõhk) lisanud.

## Diferentsiaaldiagnoos

Haiguse eristamine teistest sarnastest haigustest võib kliinilise leiu põhjal osutada keeruliseks.

Hulgiskleroosist eristab CADASILi tüüpiliselt oimusagara eesmise osade haaratus, nägemisnärv ja seljaaju puutumatus, oligoklonaalsete vöötide puudumine liikvoris. Mõhnkeha haaratust võib täheldada nii hulgiskleroosi kui CADASILi korral.

Erinevalt CARASIList (tserebraalne autosoom-retsessiivne arteriopaatia subkortikaalsete infarktide ja leukoentsefalopaatiaga; *cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) ei esine CADASILi puhul mitteneuroloogilisi nähte ning tüüpiliselt avaldub kliiniline leid hiljem.

Lisaks CARASILile tuleks mõelda ka teiste pärilike leukoentsefalopaatiade peale, näiteks MELAS (mitokondriaalne entsefalopaatia laktatsidoosi ja insuldilaadsete

episoodidega), Krabbe haigus, Fabry tõbi, CARASAL (katepsiin A-ga seotud arteriopaatia insultide ja leukoentsefalopaatiaga).

## CADASILI käsitlus

CADASILI diagnoosiga patsiendi lähisugulased peaksid perekondliku riski täpsustamiseks pöörduma neuroloogi ning meditsiinigeneetiku poole.

Tervistavat ravi CADASILile pole. Võimalik on ravida haiguse sümptomeid, näiteks migreeni ja meeleoluhäireid. Insuldiriski vähendamiseks on oluline ohjata kardiovaskulaarseid riskitegureid.

CADASILI haigete elulemus on lühenenud. Uuringus, kuhu oli kaasatud 411 patsienti, leiti, et keskmine eluiga oli haigusega mees-terahvastel 64,6 aastat ja naisterahvastel 70,7 aastat. Kõige sagedasem surmapõhjus oli pneumoonia (38%), mis esines enamasti voodihaigetel neelamishäire foonil.

## KOKKUVÕTE

CADASIL on harva esinev autosoom-dominantne mikrovaskulopaatia. Haiguse tuvastamine võib kliinilise leiu alusel olla keeruline, diagnoosimisel on olulised geneetilised uuringud ja peaaegu MRT-uuring.

## TÄNUAVALDUS

Tänan dr Eve Toomikut ja dr Maie Pilti asjatundliku juhendamise eest.

## KIRJANDUS

1. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, 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 Medicine* 2017;15:41.
2. Liem MK, Lesnik Oberstein SAJ, Haan J, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Progression of MR Abnormalities in Prospective 7-year Follow-up Study. *Radiology* 2008;249:964–71.
3. Opherk C, Peters N, Herzog J, et al. Long-term Prognosis and Causes of Death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004;127:2533–9.
4. Peters M, Holtmannspötter M, Opherk C, et al. Brain volume changes in CADASIL. A serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006;66:1517–22.