

7

CADASIL i inne dziedziczne choroby powodujące udar mózgu

Dorota Dziewulska, Hubert Kwieciński

Zespół CADASIL – mózgową autosomalna dominująca arteriopatia z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią

Definicja i epidemiologia

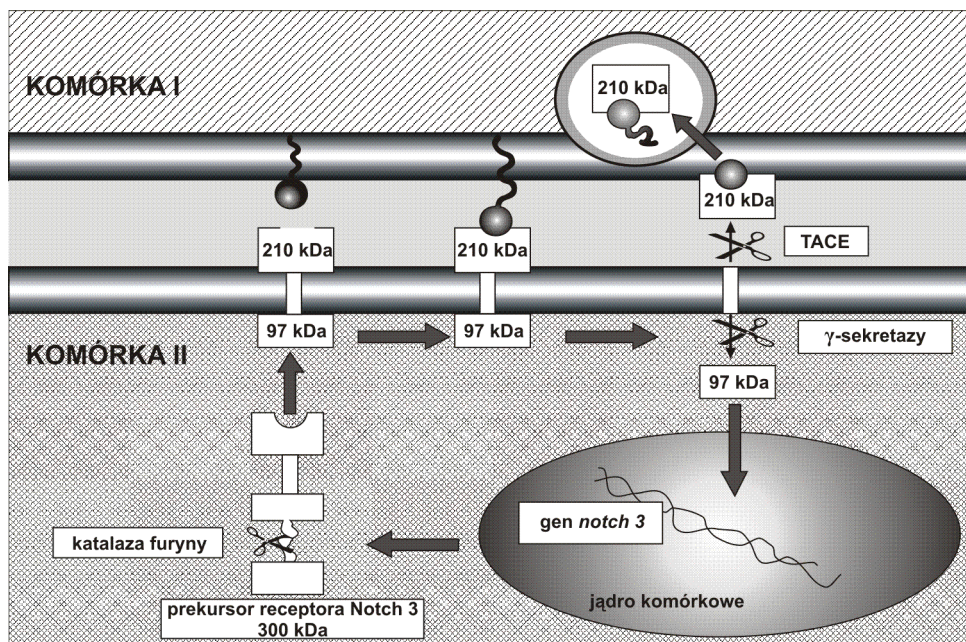
CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) jest jednym z najczęściej występujących dziedzicznych schorzeń powodujących udary niedokrwienne mózgu. Częstość występowania zespołu wynosi 4 na 100 000 osób (Kalimo i wsp., 2002). Zespół CADASIL został po raz pierwszy opisany w 1993 r. (Tournier-Lasserre i wsp., 1993) na podstawie badań przeprowadzonych u 57 członków francuskiej rodziny, u których występowały nawracające udary niedokrwienne, zespół rzekomopopuszkowy i postępujące otępienie oraz charakterystyczne zmiany morfologiczne w naczyniach krwionośnych i mutacje genetyczne.

Etiopatogeneza

Patogeneza zespołu CADASIL związana jest z mutacjami zlokalizowanego na chromosomie 19p13.1-13.2 genu syntetyzującego białko receptorowe Notch 3. Obecnie znanych jest ponad 60 mutacji genu *notch 3*, przy czym większość z nich występuje w obrębie eksonu 3, 4 i 6. Odkryto również kilka nonsensownych mutacji *de novo* u osób z negatywnym wywiadem rodzinnym (Kalimo i wsp., 2002), co wskazuje, że CADASIL może występować częściej niż to się rozpoznaje na podstawie przypadków rodzinnych. Około 80% znalezionych mutacji ma charakter punktowej zamiany nukleotydów C i T (Markus i wsp., 2005).

Białka receptorowe z grupy Notch, które występują u człowieka w czterech formach Notch 1–4, należą do bardzo konserwatywnego systemu odgrywającego rolę w rozwoju ontogenetycznym i decydującego o różnicowaniu się komórek. Wywodząca się z języka angielskiego nazwa *notch* (ząbkowany, postrzępiony) została nadana genowi, gdy odkryto, że jego mutacja jest odpowiedzialna m.in. za występowanie charakterystycznie karbowanych skrzydeł u muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*). Gen *notch 3* koduje u człowieka transbłonowe białko receptorowe Notch 3 znajdujące się na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń (Joutel i wsp., 2000). Po zsyntetyzowaniu w szorstkiej siateczce endoplazmatycznej prekursorowej formy o masie 300 kDa, białko Notch 3 transportowane jest do aparatu Golgiego, gdzie jego fragment ulega enzymatycznemu odcięciu przez konwertazę furyny (ryc. 1). Pozostała część białka o masie 270 kDa umiejscawia się na błonie komórkowej, gdzie może związać się z obecnym na powierzchni sąsiedniej komórki ligandem. Związanie się Notch 3 z ligandem w bliżej nieznanym jeszcze sposób doprowadza do kolejnego proteolitycznego cięcia cząsteczki białka, tym razem przez enzym TACE (*TNF-alpha Converting Enzyme*), który odcina zewnątrzkomórkową domenę receptora o masie 210 kDa. Powoduje to „zrzucenie” zewnętrznej domeny receptora z powierzchni błony komórkowej i jej wchłonięcie na drodze endocytozy przez sąsiadującą komórkę wykazującą ekspresję ligandu. Kolejne, ostatnie już cięcie proteolityczne białka Notch 3 przez kompleks γ -sekretazy odcina od części transbłonowej wewnątrzkomórkowy fragment receptora o masie 97 kDa, który przemieszcza się do jądra komórki, uruchamiając tam kaskadę reakcji prowadzących do odblokowania procesu transkrypcji genów (Hansson i wsp., 2004; Kalaria i wsp., 2004).

Mutacje w genie *notch 3* powodują syntezę białka o zmienionej liczbie reszt cysteinowych w obrębie zewnątrzkomórkowej domeny receptora. Konsekwencje tej zmiany stanowią nadal przedmiot badań. Wykazano, że w zespole CADASIL dochodzi do gromadzenia się zewnątrzbłonowej części receptora Notch 3 na powierzchni



Ryc. 1. Schemat działania receptora Notch 3

komórki, co może wpływać na przekazywanie sygnałów komórkowych. Nie wiadomo jednak, czy wpływ ten polega na nadmiernej stymulacji receptora czy też na zahamowaniu jego aktywności. Zmiany obserwowane w zespole CADASIL mogą być zatem rezultatem (Bianchi i wsp., 2005): 1) pierwotnego defektu systemu sygnałowego Notch 3 spowodowanego obecnością zmutowanego receptora na powierzchni błony komórkowej i niemożnością jego wiązania się z ligandami; 2) akumulacji domeny zewnątrzkomórkowej receptora Notch 3 na powierzchni błony komórkowej i hamowanie przekazywania sygnałów na drodze konkurencji o ligand; 3) toksycznego wpływu na komórkę nagromadzonej zmutowanej formy receptora, podobnie jak się to zdarza w różnych innych chorobach neurodegeneracyjnych.

Neuropatologia

Badania histopatologiczne mózgów pacjentów z zespołem CADASIL wykazały obecność charakterystycznych zmian w naczyniach krwionośnych: ziarnistych zasadochłonnych złożeń w błonie mięśniowej (ryc. XXX kolor) oraz widocznych w mikroskopie elektronowym przy błonie podstawnej złożeń gęstego elektronowo, osmofilnego materiału (GOM, *Granular Osmophilic Material*)

(ryc. XXXI kolor). W złożeń GOM wykryto obecność zewnątrzkomórkowej domeny receptora Notch 3 (Ishiko i wsp., 2006). Oprócz powyższych zmian często obserwuje się również martwicę kwasochłonno błony mięśniowej naczyń oraz jej włóknienie. Zmiany patologiczne obecne są przede wszystkim w średniego kalibru tętniczkach istoty białej, jednakże stwierdzono je też w naczyniach żylnych, a w przypadku złożeń GOM również w kapilarach (Rafałowska i wsp., 2004). Występowanie tych zmian jest najbardziej nasilone w naczyniach mózgu, ale ich obecność stwierdza się też w naczyniach innych narządów, co wskazuje na uogólniony charakter schorzenia.

Badania eksperymentalne nad transgenicznym modelem zespołu CADASIL wykazały, że już we wczesnych bezobjawowych stadiach choroby reaktywność komórek mięśniówki gładkiej tętniczek mózgu jest nieprawidłowa, co powoduje zaburzenia autoregulacji przepływu mózgowego (Lacombe i wsp., 2005; Duroca i wsp., 2005). W miarę upływu czasu dochodzi do stopniowego zaniku miocytów. W miejscu mięśniówki gładkiej rozwija się tkanka łączna, co doprowadza do zwłóknienia i zgrubienia naczyń, a w konsekwencji do ich zwężenia i wtórnego niedokrwienia tkanek (Miao i wsp., 2004). Charakter unaczynienia istoty białej zapatrywanej w krew przez długie naczynia penetrujące szczególnie sprzyja występowaniu zmian niedokrwienych w jej obrębie.

Obraz kliniczny

Średni wiek wystąpienia objawów zespołu CADASIL wynosi 45 lat, chociaż mogą pojawić się one wcześniej, jak to obserwowano m.in. w opisanych przez nas polskich przypadkach schorzenia (Rafałowska i wsp., 2003). Pierwszymi objawami są przemijające ataki niedokrwienne (TIA) lub udary niedokrwienne mózgu (85%), migrena z aurą (20–30%), zaburzenia poznawcze (31–60%), depresja lub inne zaburzenia psychiczne (20–30%) (Ringelstein, Nabavi, 2005). Fenotyp choroby może być różnorodny nawet w tej samej rodzinie i niezwiązany z typem mutacji w genie *notch 3* (Singhal i wsp., 2004). Charakterystycznym dla zespołu CADASIL i najczęstszym objawem są nawracające udary niedokrwienne występujące u osób w stosunkowo młodym wieku i bez współistniejących głównych czynników ryzyka udaru. Udary mają charakter lakunarny i zlokalizowane są w obrębie istoty białej oraz jąder podkorowych. Opisywano również występowanie napadów padaczkowych, czuciowo-ruchowej neuropatii obwodowej (Sicurelli i wsp., 2005) i zaburzeń widzenia związanych z naczyniopochodnym uszkodzeniem nerwu wzrokowego i/lub siatkówki (Rufa i wsp., 2005). Znane są przypadki występowania zmian osobowościowych, psychoz i otępienia podkorowego bez objawów ogniskowych (Ebke i wsp., 1997), jak również nasilonego wieloogniskowego deficytu neurologicznego bez otępienia, a jedynie z niewielkimi zaburzeniami poznawczymi (Taillia i wsp., 1998).

W trakcie choroby na skutek powtarzających się epizodów niedokrwienych i postępującego uszkodzenia tkanek mózgu objawy kliniczne nasilają się, doprowadzając do śmierci pacjenta po ok. 10–15 latach trwania choroby. Przeżycie powyżej 70. r.ż. zdarza się rzadko.

Badania diagnostyczne

Badanie mózgu pacjentów z zespołem CADASIL za pomocą konwencjonalnego MRI wykazuje obecność podkorowych lakunarnych ognisk zawałowych oraz rozległych, hiperintensywnych w projekcjach T2-zależnych zmian w istocie białej (leukoarajoza). Za okolicę szczególnie predysponowaną do występowania leukoarajozy uznawana jest przednia część płata skroniowego oraz, w mniejszym stopniu, torebka zewnętrzna i ciało modzelowate (O'Sullivan i wsp., 2001). Wykrycie zmian w istocie białej za pomocą MRI ułatwia zastosowanie opcji FLAIR. Badania MRI przy użyciu nowej techniki obrazowania, tzw. transferu magnetyzacyjnego (MTI, *Magnetization Transfer Imaging*), ujawniły, że zmiany w mózgach pacjentów z zespołem CADASIL mają znacz-

nie większy zasięg, niż jest to widoczne w konwencjonalnym badaniu MRI i obejmują również sąsiadującą z obszarami niedokrwienymi prawidłowo wyglądającą istotę białą i szarą mózgu (Iannucci i wsp., 2001). Zmiany widoczne w zwykłym badaniu MRI nie zawsze korelują z nasileniem objawów klinicznych, a ich występowanie stwierdzono również u osób bezobjawowych (Coulthard i wsp., 2000). Większą wartość ma badanie MRI metodą DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), które wykazuje korelacje z przebiegiem klinicznym (Holtmannspotter i wsp., 2005).

Badania SPECT i PET wykazują spadek przepływu mózgowego w istocie białej (Mellies i wsp., 1998), w tym również u osób w okresie bezobjawowym choroby (Kalaria i wsp., 2004). Inne badania dodatkowe (EEG, badania płynu mózgowo-rdzeniowego) nie wnoszą istotnych informacji.

Badaniem pozwalającym na przyżyciowe rozpoznanie zespołu CADASIL jest biopsja skóry oraz ocena w mikroskopie świetlnym i elektronowym zmian w naczyniach krwionośnych (Joutel i wsp., 2001). Szczególnie istotnym kryterium rozpoznawczym jest wykrycie w nich złogów GOM uważanych za patognomiczne dla choroby. Niekiedy wynik badania histologicznego może być jednak fałszywie ujemny, ponieważ częstość występowania złogów GOM zależy od rodzaju mutacji i jest inna w różnych rodzinach. Uważa się, że czułość badania biopsyjnego wynosi 45%, natomiast jego swoistość jest 100-procentowa (Markus i wsp., 2005). Czułość badania biopsyjnego wzrasta, jeśli wykona się badania immunohistochemiczne z przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko receptorowi Notch 3.

Potwierdzeniem rozpoznania zespołu CADASIL jest wynik badania genetycznego stwierdzający obecność mutacji w genie *notch 3*. Należy jednak pamiętać, że i w tym przypadku negatywny wynik badania nie wyklucza obecności zespołu i był on stwierdzany u ok. $\frac{1}{4}$ chorych (Markus i wsp., 2005). Gen *notch 3* jest bowiem bardzo dużym genem składającym się z 33 eksonów. Mutacje mogą zająć w obrębie 23 z nich, co czyni badanie genetyczne długotrwałym i niezwykle kosztownym. Jednak ok. 90% wszystkich mutacji powodujących zespół CADASIL występuje w eksonach 2–6 (Peters i wsp., 2005), z czego 60–70% w eksonach 3 i 4 i rutynowemu badaniu genetycznemu w pierwszej kolejności podlegają te dwa eksony. U pacjentów z zespołem CADASIL i negatywnym wynikiem badania genetycznego powinno się wykonać biopsję skóry (Peters i wsp., 2005).

W przypadku zespołu CADASIL możliwa jest również diagnostyka prenatalna oparta na poszukiwaniu mutacji w genie *notch 3* płodu, ale obecnie jest ona wykonywana tylko wtedy, gdy znana jest mutacja w genie ojca dziecka (Milunsky i wsp., 2005).

Leczenie i rokowanie

Nieznaną jeszcze dokładnie etiopatogeneza zespołu CADASIL sprawia, że w chwili obecnej leczenie choroby jest tylko objawowe, a odległe rokowanie jest niepomyślne. W prewencji udarów niedokrwiennych można stosować aspirynę, ale skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne oraz antykoagulacyjne są przeciwwskazane ze względu na ryzyko mikrowylewów mózgowych.

Zespół Maedy

Zespół Maedy zwany także **CARASIL** (*Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) jest dziedziczną chorobą małych naczyń, opisaną po raz pierwszy przez Maedę i wsp. (1976). Wszystkie dotychczas opublikowane w piśmiennictwie przypadki zespołu CARASIL pochodzą z Japonii. Podłoże genetyczne zespołu nie jest znane, a gen *notch 3* nie wykazuje obecności mutacji. Zmiany morfologiczne podobne są do zmian występujących w zespole CADASIL, z wyjątkiem obecności złogów GOM w ścianie naczyń.

Zespół Maedy manifestuje się występowaniem w młodym wieku lakunarnych udarów niedokrwiennych i narastającego otępienia, łysieniem oraz zmianami zwyrodnieniowymi stawów kręgosłupa i kończyn. Podobnie jak w zespole CADASIL leczenie jest tylko objawowe, a rokowanie niepomyślne.

Hiperhomocysteinemia

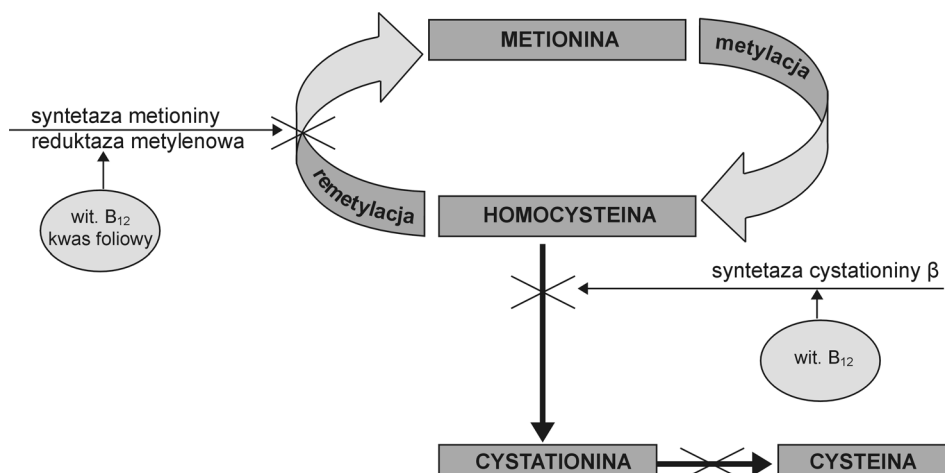
Definicja

Homocysteina jest aminokwasem odgrywającym kluczową rolę w metabolizmie metioniny. Metylowana forma metioniny jako uniwersalny dostarciciel reszt metylenowych bierze udział w reakcjach zachodzących m.in. podczas syntezy DNA, neurotransmitterów i fosfolipidów (Selhub, 1999). W wyniku przemian metabolicznych homocysteiny może powstać: 1) cystationina – w wyniku transsulfuracji i przy współudziale witaminy B₆ lub 2) metionina – dzięki remetylacji i przy współudziale kwasu foliowego i witaminy B₁₂ (ryc. 2).

Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi może być spowodowane: mutacjami genowymi, niedoborem witamin, chorobami nerek, stosowaniem leków (m.in. L-dopa, metotreksat, fibryny, fenytoina, teofilina) lub starzeniem się organizmu. W genetycznie uwarunkowanych schorzeniach stężenie homocysteiny jest bardzo wysokie i wynosi ponad 100 μmol/l; w innych hiperhomocysteinemiach waha się ono w granicach 12–50 μmol/l.

Etiopatogeneza

W genetycznie uwarunkowanych postaciach hiperhomocysteinemia jest najczęściej spowodowana mutacją genu zlokalizowanego na chromosomie 21 i odpowiedzialne-



Ryc. 2. Metabolizm homocysteiny i blokady metaboliczne powodujące hiperhomocysteinemię

go za syntezę syntetazy cystationiny β , enzymu katalizującej tworzenie cystationiny z homocysteiny i seryny. W wyniku zmniejszenia lub braku aktywności tego enzymu dochodzi do zwiększenia stężenia homocysteiny i metioniny w surowicy i w moczu. Częstość występowania hiperhomocysteinemii spowodowanej tym blokiem metabolicznym wynosi w populacji 0,15–0,5%, a defekt dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. W rzadziej genetycznie uwarunkowanych postaciach homocysteinemii obserwuje się obniżenie aktywności zależnej od kwasu foliowego reduktazy metylenowej.

Ponad 30 lat temu McCully (1969) po raz pierwszy wysunął hipotezę, że homocysteina uszkadza naczynia krwionośne. Obecnie hiperhomocysteinemia uważana jest za czynnik ryzyka wystąpienia chorób naczyniowych i np. jej wzrost o 25% (do poziomu ok. 3 $\mu\text{mol/l}$) związany jest z 20% wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu (Homocysteine Studies Collaborations, 2002). Dotychczasowe badania wykazały, że homocysteina wywiera niekorzystny wpływ na komórki śródbłonna naczyń poprzez hamowanie transportu wewnątrzkomórkowego oraz wzrost przylegania do ściany naczynia komórek biorących udział w procesach zapalnych. Hiperhomocysteinemia sprzyja również powstawaniu zakrzepów na drodze hamowania aktywacji przeciwzakrzepowego białka C oraz nasila rozwój miażdżycy poprzez wzrost utleniania frakcji LDL lipidów (piśmienictwo w: Lentz, 2005).

Neuropatologia

Zmiany w hiperhomocysteinemii obejmują naczynia krwionośne różnego kalibru i rodzaju, w których obserwuje się pogrubienie i włóknienie błony wewnętrznej oraz niekiedy fragmentację włókien elastycznych.

Obraz kliniczny

Najważniejszymi objawami klinicznymi w hiperhomocysteinemii są epizody zatorowo-zakrzepowe w tętnicach i żyłach różnych narządów. Badania wykazały, że u 50% nieleczonych osób z genetycznie uwarunkowaną hiperhomocysteinemią dochodzi do incydentu naczyniowego (udar mózgu, zawał mięśnia serca, zakrzep żyły) przed 30. r.ż. (Mudd i wsp., 1985). Oprócz incydentów naczyniowych u dzieci z wrodzonym brakiem aktywności syntetazy cystationiny β obserwuje się ektopię soczewki, niedorozwój umysłowy i łamliwość włosów.

Ciężkość przebiegu hiperhomocysteinemii zależy od wielkości deficytu enzymatycznego i u osób heterozygo-

tycznych, u których enzym wykazuje ok. 30-procentową aktywność (Hassan, Markus, 2000), choroba ma łagodniejszy przebieg.

Badania diagnostyczne

Hiperhomocysteinemię rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia zwiększonego stężenia homocysteiny i metioniny w surowicy i zwiększonego ich wydalania z moczem. Wykonuje się również badania aktywności syntetazy cystationiny β w hodowli fibroblastów skóry.

Leczenie i rokowanie

W leczeniu choroby stosuje się dietę ubogą w metioninę oraz suplementację cysteiną, która zmniejsza stężenie metioniny i homocysteiny. Stężenie homocysteiny zmniejsza również kwas foliowy, witamina B₁₂ i pirydoksyna, która jest kofaktorem syntetazy cystationiny β . Niekiedy w leczeniu stosowana jest również betaina – enzym, który w warunkach fizjologicznych działa w nerkach i wątrobie, przekształcając tam homocysteinę w metioninę.

Chociaż leczenie suplementacyjne i dietetyczne zmniejsza stężenie homocysteiny w organizmie, nie zmniejsza ono ryzyka wystąpienia chorób naczyniowych (Dusitanond i wsp., 2005; Lentz, 2005). Z ostatnio opublikowanej metaanalizy wynika również, że suplementacja kwasem foliowym nie zmniejsza ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, w tym ryzyka udarów mózgu (Bazzano i wsp., 2006).

Choroba Fabry'ego

Definicja i epidemiologia

Choroba Fabry'ego, opisana po raz pierwszy w 1898 r., jest lizosomalną chorobą spichrzeniową sprzężoną z chromosomem X. Dziedziczy się w sposób recesywny, chociaż dziedziczenie to jest niecałkowite, tzn. objawy mogą również występować u niektórych heterozygotycznych kobiet, u których doszło do rzadkiego zjawiska inaktywacji jednego z chromosomów X (Desnick i wsp., 2001). Częstość występowania choroby wynosi 1/40 000–60 000 mężczyzn (Meikle i wsp., 1999).

Etiopatogeneza

W chorobie Fabry'ego na skutek mutacji dochodzi do niedoboru α -galaktozydazy A, enzymu biorącego udział w metabolizmie glikolipidów. Do tej pory opisano ok. 300 takich mutacji, z których większość ma charakter mutacji punktowych, zmieniających lokalizację poszczególnych aminokwasów (*missense mutation*) lub mutacji nonsensownych powodujących przedwczesne cięcie łańcuchów aminokwasowych (Desnick i wsp., 2003).

Neuropatologia

Wystąpienie mutacji wywołuje zaburzenia w cyklu przemian metabolicznych glikolipidów i odkładanie się jednego z nich – o nazwie trójheksosyloceramid – w śródbłonkach naczyń krwionośnych układu nerwowego oraz w narządach wewnętrznych, przede wszystkim w skórze, nerkach i sercu.

Obraz kliniczny

Objawy choroby Fabry'ego zależą od nasilenia niedoboru enzymatycznego. W klasycznej postaci u chorych mężczyźn występuje całkowity brak α -galaktozydazy A lub jej aktywność jest śladowa. Objawy choroby pojawiają się zwykle już w dzieciństwie w postaci nawracających bólów brzucha i kończyn z towarzyszącymi parestezjami, charakterystycznych nadmiernie rogowaciejących, szkarłatnych zmian skórnych (naczyniak rogowaciejący – *angiokeratoma*), zmętnienia rogówki, zaburzeń termoregulacji oraz białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek. Gromadzenie się glikolipidów w kardiomiocytach doprowadza do niewydolności mięśnia serca i zaburzeń rytmu, natomiast ich odkładanie się w naczyniach krwionośnych układu nerwowego jest przyczyną udarów mózgu, przemijających ataków niedokrwiennych, rozległego uszkodzenia istoty białej (Mitsias, Levine, 1996) i neuropatii aksonalnej (Tan i wsp., 2005). Chorobę Fabry'ego należy brać pod uwagę, poszukując etiologii udaru niedokrwiennego u osób młodych, zwłaszcza u tych, u których współwystępuje białkomocz i zawał mózgu w obszarze unaczynienia podstawno-kręgowego (Rolfs i wsp., 2005).

Obraz kliniczny choroby u nosicieli jest różnorodny; obserwuje się postaci całkowicie bezobjawowe, jak również pełnoobjawowe o przebiegu podobnie ciężkim, jak u dotkniętych chorobą mężczyźn. Dominującymi ob-

jawami są zaburzenia neurologiczne (77%), które pojawiają się ok. 16. r.ż. i o ok. 20 lat poprzedzają wystąpienie objawów uszkodzenia serca i nerek (Deegan i wsp., 2005).

Badania diagnostyczne

Rozpoznanie choroby u mężczyźn dokonuje się na podstawie oznaczenia aktywności α -galaktozydazy A w surowicy krwi lub leukocytach krwi obwodowej. W przypadku nosicieli, u których aktywność enzymu może być prawidłowa, wykonuje się badania genetyczne. Chorobę Fabry'ego można też diagnozować w okresie prenatalnym, badając kariotyp dziecka i aktywność enzymu w hodowlach amniocytów lub komórek kosmówki.

Leczenie i rokowanie

Leczenie w przypadku choroby Fabry'ego jest głównie objawowe. Przeszywające bóle mogą dobrze reagować na fenytoinę i karbamazepinę. W przypadku niewydolności nerek stosuje się dializy lub przeszczep narządu, co wydłużyło życie pacjentów średnio o ok. 10 lat – przedtem większość z nich umierała bowiem ok. 40. r.ż. Istotną poprawę rokowania może przynieść wprowadzenie do leczenia w 2001 r. enzymatycznej terapii zastępczej rekombinowaną α -galaktozydazą. Leczenie enzymatyczne zmniejsza nasilenie bólu neuropatycznego, ale nadal nie wiadomo, czy zmniejsza ono ryzyko wystąpienia udarów niedokrwiennych. Trwają też badania eksperymentalne nad wykorzystaniem w leczeniu choroby Fabry'ego terapii genowej.

Inne rzadkie genetycznie uwarunkowane choroby powodujące udar mózgu

Zespół HERNs – dziedziczne uszkodzenie śródbłonka z retinopatią, nefropatią i udarem mózgu

HERNs (*Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy and Stroke*) jest stosunkowo niedawno opisaną (Jen i wsp., 1997) encefalopatią podkorową, dziedziczącą się w sposób autosomalnie dominujący. Występowanie

zespołu jest związane z mutacją genu zlokalizowanego na chromosomie 3 (Ophoff i wsp., 2001), ale patomechanizm zaburzeń nie jest znany. Charakterystyczną zmianą morfologiczną jest obecność wielowarstwowej błony podstawnej w naczyniach mózgu, skóry i narządów wewnętrznych, stwierdzana w badaniu w mikroskopie elektronowym.

Początkowymi objawami choroby są białkomocz, krwinkomocz oraz zaburzenia widzenia związane z obrzękiem płamki i poszerzeniem drobnych naczyń krwionośnych (teleangiektazje) w okolicy dołka środkowego siatkówki. W trzeciej–czwartej dekadzie życia pojawiają się zaburzenia neurologiczne pod postacią migrenopodobnych bólów głowy, dyzartrii, apraksji, narastającego otępienia i niedowładów spastycznych.

Badanie MRI wykazuje obecność ulegających wzmocnieniu kontrastowemu i często otoczonych strefą obrzęku zmian w istocie białej, będących wynikiem podostro przebiegających udarów niedokrwiennych.

Zespół rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i wyniku badania naczyń skórnych w mikroskopie elektronowym. Leczenie jest tylko objawowe.

Zespół MELAS – encefalopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i udarami mózgu

MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes*) jest schorzeniem zaliczanym do grupy encefalomiopatii mitochondrialnych spowodowanych mutacjami w mitochondrialnym DNA. W 90% przypadków mutacje te dotyczą nukleotydów zlokalizowanych w obszarach A3243G (80–90%) i T3271C (5–15%) (Kobayashi i wsp., 1991; Tarnopolski i wsp., 1998). W przebiegu choroby pod wpływem różnych czynników „stresowych” (infekcje, nadmierna podaż węglowodanów itp.) dochodzi do powiększenia się komórek śródbłonnków naczyń krwionośnych, spowodowanego nagromadzeniem się w nich mitochondriów. Powoduje to utrudnienie przepływu mózgowego i udary mózgu, występujące zwłaszcza często w korze płatów politycznych i ciemieniowych (Ringelstein, Nabavi, 2005). Obraz kliniczny zespołu MELAS jest bardzo heterogenny, co utrudnia postawienie rozpoznania. W jego przebiegu mogą występować m.in.: migrena z aurą, głuchota, ogniskowe napady padaczkowe, zwyrodnienie siatkówki, cukrzyca i hipogonadyzm podwzgórzowy.

W diagnostyce zespołu pomocne jest wykonanie: 1) badania biopsyjnego mięśnia szkieletowego, w którym stwierdza się obecność włókien szmatowatych (*ragged-red fibres*) w barwieniu trichromem Gomoriego; 2) oznaczenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy po

wysiłku fizycznym; 3) wykonanie MRI mózgu, w którym uwidaczniają się ogniska niedokrwienne.

Leczenie przyczynowe w zespole MELAS nie jest znane. Korzystne może być podawanie karnityny (4 g/dobę) oraz ubiquinonu (koenzym Q 200–600 mg/dobę) (Abe i wsp., 1999).

Odrębną grupę genetycznie uwarunkowanych chorób, w których przebiegu obserwuje się częstsze występowanie udarów mózgu, stanowią dziedziczne wady układu naczyniowego lub ściany naczyniowej. Do tej grupy zaburzeń należą: dziedziczne krwotoczne rozszerzenie naczyń typu I i II, dysplazja włóknisto-mięśniowa i pseudożółtak elastyczny.

Dziedziczne krwotoczne teleangiektazje są wadami naczyniowymi polegającymi na występowaniu w tkankach patologicznych skupisk poszerzonych, cienkościennych naczyń krwionośnych. Wadę tę dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący i jest ona spowodowana mutacjami w genach kodujących receptory dla czynnika transformującego wzrost β (*Transforming Growth Factor- β* , TGF- β) – białka odgrywającego kluczową rolę w procesie angiogenezy. Dziedziczne krwotoczne teleangiektazje typu I związane są z mutacjami zlokalizowanego na chromosomie 9 genu endogliny – pomocniczego białka receptorowego dla TGF- β , natomiast mutacje dla malformacji typu II zostały wykryte na chromosomie 12 w genie kodującym receptor ALK-1 (*ALK-activin receptor-like kinase*). Charakter i lokalizacja mutacji sugerują, że powodują one zahamowanie przekaźnictwa sygnałów komórkowych przez oba receptory (Marchuk i wsp., 2003).

Obecność cienkościennych ogniskowych rozszerzeń naczyń (teleangiektazji) stwierdza się w mózgu oraz innych narządach wewnętrznych (zespół Rendu-Oslera-Webera) i może być ona przyczyną występowania krwotoków śródmiaższowych.

Dysplazja włóknisto-mięśniowa jest schorzeniem ściany naczyń zewnątrzczaszkowych, obejmującym elementy elastyczne, mięśniowe i włókniste. Choroba występuje raczej sporadycznie, jednakże w 5% przypadków rodzinnych przenosi się w sposób autosomalny dominujący (Natowicz, Kelly, 1987). Etiologia choroby nie jest znana. Pierwszy przypadek dysplazji włóknisto-mięśniowej został opublikowany w 1938 r. przez Leadbettera i Burklanda, którzy opisali ją jako niemiazdżycową, odcinową chorobę tętnic nerkowych.

Charakterystyczną zmianą są ogniskowe poszerzenia i zwichnięcia światła dużych tętnic. W miejscach zwężeń obserwuje się zanik i włóknienie błony mięśniowej, natomiast w miejscach poszerzeń jej rozrost. Zmiany w budowie ściany naczynia sprzyjają powstawaniu zakrzepów i udarów niedokrwiennych oraz tętniaków powikłanych wylewem podpajęczynkówkowym. W rodzinnej dysplazji

włóknisto-mięśniowej często występuje też rozwartwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej. Objawowe zwięzienia tętnic obecnie leczy się za pomocą zabiegów endowaskularnych, a duże tętniaki powinny być leczone chirurgicznie.

Choroba Grönblad-Strandberga, czyli pseudożółtak elastyczny (*pseudoxanthoma elasticum*) jest genetycznie uwarunkowanym schorzeniem włókien elastycznych. Choroba dziedziczy się zarówno w sposób autosomalny dominujący, jak i recesywny; spowodowana jest mutacjami w zlokalizowanym na chromosomie 16 genie kodującym transbłonowe białko transportowe ABCC6 (Lambe, Moss, 2005). Częstość występowania pseudożółtaka elastycznego w populacji wynosi 1/70 000–10 000. W przebiegu choroby dochodzi do zmian degeneracyjnych i wapnienia włókien elastycznych, co sprzyja występowaniu udarów niedokrwiennych. Charakterystycznymi objawami choroby jest występowanie 3 rodzajów zmian: żółtych grudek na skórze, pasma naczyniowego na dnie oka oraz zwyrodnienia plamki. Często objawom tym towarzyszą choroby układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność mięśnia serca) pojawiające się już w młodym wieku.

Zwiększoną częstotliwość występowania udarów mózgu obserwuje się również w tzw. amyloidozach – chorobach naczyń, w których mutacje genowe prowadzą do gromadzenia się w ścianie patologicznych złogów białkowych i którym poświęcony jest rozdział „Mózgowe angiopatie amyloidowe”.

Piśmiennictwo

CADASIL

Bianchi S., Dotti M.T., Federico A. (2005), *Physiology and pathology of notch signalling system*. J. Cell. Physiol., Nov 3, <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/112139236/HTMLSTART>.

Coulthard A., Blank S.C., Bushby K., Kalaria R.N., Burn D.J. (2000), *Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL*. Br. J. Radiol., 17, 1149–1155.

Duroca C., Lacombe P., Domenga V., Maciazek J., Levy B., Tournier-Lasserre E., Joutel A., Henrion D. (2005), *Impaired vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy*. Stroke, 36, 113–117.

Ebke M., Dichgans M., Bergman M., Voelter H.U., Rieger P., Gasser T., Schwendemann G. (1997), *CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages*. Acta Neurol. Scand., 95, 351–357.

Hansson E.M., Lendahl U., Chapman G. (2004), *Notch signaling in development and disease*. Semin. Can. Biol., 14, 320–328.

Holtmannspotter M., Peters N., Opherck C., Martin D., Herzog J., Bruckmann H., Samann P., Gschwendtner A., Dichgans M. (2005), *Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: a two-year follow-up study*. Stroke, 36, 2559–2565.

Iannucci G., Dichgans M., Rovaris M., Bruning R., Gasser T., Giacomotti L., Yousry T.A., Filippi M. (2001), *Correlations between clinical findings and magnetization transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with CADASIL*. Stroke, 32, 643–648.

Ishiko A., Shimizu A., Nagata E., Takahashi K., Tabira T., Suzuk N. (2006), *Notch 3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL*. Acta Neuropathol., 112, 333–339.

Joutel A., Andreux F., Gaulis S., Domnga V., Cecillion M., Battail N., Piga N., Chapon F., Godfrain C., Tournier-Lasserre E. (2000), *The ectodomain of the Notch 3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients*. J. Clin. Invest., 105, 597–606.

Joutel A., Favrole P., Labauge P., Chabriat H., Lescoat C., Andreux F., Domenga V., Cecillon M., Vahedi K., Ducros A., Cave-Riant F., Bousser M.G., Tournier-Lasserre E. (2001), *Skin biopsy immunostaining with Notch 3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis*. Lancet, 358, 2049–2051.

Kalaria R.N., Viitanen M., Kalimo H., Dichgans M., Tabira T. (2004), *CADASIL Group of Vas-Co. The pathogenesis of CADASIL: an update*. J. Neurol. Sci., 226, 35–39.

Kalimo R., Ruchoux M.M., Viitanen M., Kalaria R.N. (2002), *CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia*. Brain Pathol., 12, 350–359.

Lacombe P., Oligo C., Domenga V., Tournier-Lasserre E., Joutel A. (2005), *Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy*. Stroke, 36, 1053–1058.

Maeda S., Nakayama H., Isaka K., Aihara Y., Nemoto S. (1976), *Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension*. Folia Psychiatr. Neurol. Jpn., 30, 165–177.

Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A., Dong Y.B., Ali N., Crosby A.H., Powell J.F. (2005), *Diagnostic strategies in CADASIL*. Neurology, 59, 1134–1138.

Mellies J.K., Baumer T., Muller J.A., Tournier-Lasserre E., Chabriat H., Knobloch O., Hackeloer H.J., Goebel H.H., Wetzig L., Haller P. (1998), *SPECT study of a German CADASIL family: a phenotype with migraine and progressive dementia only*. Neurology, 50, 1715–1721.

Miao O., Paloneva T., Tuominen S., Poyhonen M., Tuisku S., Viitanen M., Kalimo R. (2004), *Fibrosis and stenosis of the long penetrating cerebral arteries of the white matter in CADASIL*. Brain Pathol., 14, 358–364.

Milunsky A., Konialis G., Shim S.H., Mahlr T.A., Spengos K., Ito M., Pangalos C. (2005), *The prenatal diagnosis of CADASIL by mutation analysis*. Prenat. Diagn., 25, 1057–1058.

O'Sullivan M., Jarosz J.M., Martin R.J., Deasy N., Powell J.F., Markus D.M. (2001), *MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL*. Neurology, 56, 628–634.

Peters N., Opherck Ch., Bergmann T., Castro M., Herzog J., Dichgans M. (2005), *Spectrum mutations in biopsy-proven CADASIL*. Arch. Neurol., 62, 1091–1094.

Rafałowska J., Dziewulska D., Fidziańska A., Podlecka A., Szpak G. (2003), *CADASIL: new cases and new questions*. Acta Neuropathol., 97, 170–176.

Rafałowska J., Fidziańska A., Dziewulska D., Podlecka A., Szpak G.M., Kwieciński H. (2004), *CADASIL or CADVSL? Neuropathology*, 24, 16–20.

Ringelstein E.B., Nabavi G.D. (2005), *Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies*. Curr. Opin. Neurol., 18, 179–188.

- Rufa A., Malandrini A., Dotti M.T., Berti G., Salvadori C., Federico A. (2005), *Typical pathological changes of CADASIL in the optic nerve*. *Neurol. Sci.*, 26, 271–274.
- Sicurelli F., Dotti M.T., De Stefano N., Malandrini A., Mondelli M., Ianchi S., Federico A. (2005), *Peripheral neuropathy in CADASIL*. *J. Neurol.*, 252, 1206–1209.
- Singhal S., Beven S., Barrick T., Rich P., Markus H.S. (2004), *The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype*. *Brain*, 127, 2031–2038.
- Taillia H., Chabriat H., Kurtz A., Verin M., Levy C., Vahedi K., Tournier-Lasserre E., Bousser M.G. (1998), *Cognitive alteration in non-demented CADASIL patients*. *Cerebrovasc. Dis.*, 8, 97–101.
- Tournier-Lasserre E., Joutel A., Melki J., Weissenbach J., Lathrop G.M., Chabriat H., Mas J.L., Cabanis E.A., Baudrimont M., Maciazek J. i wsp. (1993), *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12*. *Nat. Genet.*, 3, 256–259.
- ### Hiperhomocysteinemia
- Bazzano L.A., Reynolds K., Holder N.K., He J. (2006), *Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases*. *JAMA*, 296, 2720–2726.
- Dusitanond P., Eikelboom J.W., Hankey G.J., Thom J., Gilmore G., Loh K., Yi Q., Klijn C.J., Langton P., van Bockxmeer F.M., Baker R., Jamrozik K. (2005), *Homocysteine-lowering treatment with folic acid, cobalamin, and pyridoxine does not reduce blood markers of inflammation, endothelial dysfunction, or hypercoagulability in patients with previous transient ischemic attack or stroke: a randomized substudy of the VITATOPS trial*. *Stroke*, 36, 144–146.
- Hassan A., Markus H.S. (2000), *Genetics and ischemic stroke*. *Brain*, 123, 1784–1812.
- Homocysteine Studies Collaboration (2002), *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis*. *JAMA*, 288, 2015–2022.
- Lentz S.R. (2005), *Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis*. *J. Thromb. Haemost.*, 3, 1646–1654.
- McCully K.S. (1969), *Vascular pathology in homocystynemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis*. *Am. J. Pathol.*, 56, 111–128.
- Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L., Pettigrew K.D., Wilcken B., Pyeritz R.E., Andrai G., Boers G.H.J., Bromberg i.L., Cerone R., Fowler B., Grobe H., Schmidt H., Schweitzer L. (1985), *The natural history of homocystynuria due to cystathionine β -synthase deficiency*. *Am. J. Hum. Genet.*, 37, 1–31.
- Selhub J. (1999), *Homocysteine metabolism*. *Annu. Rev. Med.*, 19, 217–246.
- ### Choroba Fabry’ego
- Deegan P., Baechner A.F., Barba-Romero M.A., Hughes D., Kampmann C., Beck M. (2005), *Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey*. *J. Med. Genet.*, <http://jmg.bmjournals.com/cgi/content/abstract/jmg.2005.036327v1>.
- Desnick R.J., Ioanou Y.A., Eng C.M. (2001), *Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease* [w:] Scriver C.R., Beauder A.L., Sly W.S., Valle D. (red.), *The metabolic bases of inherited disease*. Wyd. 8, McGraw-Hill, Nowy Jork, 3733–3774.
- Desnick R.J., Brady R., Barranger J., Collins A.J., Germain D.P., Goldman M., Grabowski G., Packman S., Wilcox W.R. (2003), *Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy*. *Ann. Intern. Med.*, 138, 338–346.
- Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. (1999), *Prevalence of lysosomal storage disorders*. *JAMA*, 281, 249–254.
- Mitsias P., Levine S.R. (1996), *Cerebrovascular complications of Fabry’s disease*. *Ann. Neurol.*, 1996, 40, 8–17.
- Rolfes A., Bottcher T., Zschiesche M., Morris P., Winchester B., Bauer P., Walter U., Mix E., Lohr M., Harzer K., Strauss U., Pahnke J., Grossmann A., Beneke R. (2005), *Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study*. *Lancet*, 366, 1794–1796.
- Tan S.V., Lee P.J., Walters R.J., Mehta A., Bostock H. (2005), *Evidence for motor axon depolarization in Fabry disease*. *Muscle Nerve*, 32, 548–551.
- ### Inne rzadkie genetycznie uwarunkowane choroby powodujące udar mózgu
- Abe K., Matsuo Y., Kadekawa J., Inoue S., Yanagihara T. (1999), *Effect of coenzyme Q10 in patients with myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)*. *J. Neurol. Sci.*, 162, 65–68.
- Jen J., Cohen A.H., Yue Q., Stout J.T., Vinters H.V., Nelson S., Baloh R.W. (1997), *Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke (HERNS)*. *Neurology*, 49, 1322–1330.
- Kobayashi Y., Momoi M.Y., Tominaga K., Shimoizumi H., Nihei K., Yanagisawa M., Kagawa Y., Ohta S. (1991), *Respiration-deficient cells caused by a single point mutation in the mitochondrial tr-Ma-leu (OUR) gene in MELAS*. *Am. J. Hum. Genet.*, 49, 590–599.
- Lambe S., Moss C. (2005), *Pseudoxantoma elasticum*. *Arch. Dis. Child.*, 90, 754–756.
- Leadbetter W.F., Burkland C.E. (1938), *Hypertension in unilateral renal disease*. *I. Urol.*, 29, 611–626.
- Maeda S., Nakayama H., Isaka K., Aihara Y., Nemeto S. (1976), *Familial unusual encephalopathy of Binswanger’s type without hypertension*. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 30, 165–177.
- Marchuk D.A., Srinivasan S., Squire T.L., Zawistowski J.S. (2003), *Vascular morphogenesis: tales of two syndromes*. *Hum. Mol. Genet.*, 12, 97–112.
- Natowicz M., Kelly R.I. (1987), *Mendelian etiologies of stroke*. *Ann. Neurol.*, 22, 122–192.
- Ophoff R.A., DeYoung J., Service S.K., Joosse M., Caffo N.A., Sandkuijl L.A., Erwindt G.M., Haan J., van den Maagdenberg A.M., Jen J., Baloh R.W., Barilla-LaBarca M.L., Saccone N.L., Atkinson J.P., Ferrari M.D., Freimer N.B., Frants R.R. (2001), *Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, nephropathy and stroke map a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3*. *Am. J. Hum. Genet.*, 69, 447–453.
- Ringelstein E.B., Nabavi G.D. (2005), *Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies*. *Curr. Opin. Neurol.*, 18, 179–188.
- Tarnopolsky M.A., Maguire J., Myint T., Applegarth D., Robinson B.H. (1998), *Clinical, physiological and histological features in a kindred with the T3271C MELAS mutation*. *Muscle Nerve*, 21, 25–33.