

**SUSANNA ROINE**

LT, neurologian erikoislääkäri  
TYKS, neurologian klinikka  
susanna.roine@tyks.fi

**MINNA PÖYHÖNEN**

dosentti, perinnöllisyys-  
lääketieteen erikoislääkäri,  
kliininen opettaja  
Helsingin yliopisto, lääke-  
tieteellisen genetiikan osasto,  
HUSLAB, perinnöllisyys-  
lääketieteen yksikkö

**MARC BAUMANN**

dosentti  
Helsingin yliopisto, Biomedicum  
Helsinki, proteiiniemian yksikkö

**MAIJA JUNNA**

FM  
Turun yliopisto, biolääketieteen  
laitos, lääketieteellisen biokemian  
ja genetiikan osasto

**HANNU KALIMO**

professori  
Helsingin yliopisto, Haartman-  
instituutti, patologian osasto  
Turun yliopisto,  
kliinis-teoreettinen laitos,  
oikeuslääketiede

**QING MIAO**

FM  
Turun yliopisto,  
kliinis-teoreettinen laitos,  
patologian osasto

**KATI MYKKÄNEN**

FT  
Turun yliopisto, biolääketieteen  
laitos, lääketieteellisen biokemian  
ja genetiikan osasto

**SAARA TIKKA**

FT  
Helsingin yliopisto, Biomedicum  
Helsinki, proteiiniemian yksikkö

**SEPPO TUISKU**

LL, ylilääkäri,  
neurologian erikoislääkäri  
Keski-Pohjanmaan keskussairaala,  
neurologian klinikka

**MATTI VIITANEN**

professori  
Turun yliopisto, geriatría ja  
Turun kaupunginsairaala

## CADASIL – monimuotoinen aivoverenkiertosairus

- CADASIL on perinnöllinen aivoinfarkteja aiheuttava ja vaskulaariseen dementiaan johtava valtimotauti.
- Virheellinen *NOTCH3*-geeni aiheuttaa koko elimistön arteriopatian, vaikkakin oireet tulevat aivojen taholta.
- Pienten valtimoiden sileälihassolut rappeutuvat ja korvautuvat runsaalla arpisidekudoksella erityisesti aivojen valkean aineen alueella. Tämä johtaa suonten kaventumiseen ja subkortikaalisiin lakunaari-infarkteihin.
- Oireet ja kuvantamislöydökset muistuttavat tavallista pienten suonten tautia, mutta CADASIL alkaa nuoremmalla iällä, aurallinen migreeni on tavallisempi ja aivoverenkiertosauden vaaratekijät harvinaisempia.
- CADASIL-tauti voidaan diagnosoida geenitestillä tai ihobiopsialla. Tautiin ei ole toistaiseksi olemassa parantavaa lääkettä.

CADASIL-lyhenne tulee tautia hyvin kuvaavasta englanninkielisestä nimestä Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Lyhenteen otti käyttöön ranskalainen tutkijaryhmä vuonna 1993 paikantaessaan tämän aikuisiän yleisimmän perinnöllisen pienten suonten taudin kromosomiin 19 (1). Taudin aiheuttava mutaatio löydettiin *NOTCH3*-geenistä 1996 (2). Jo ennen tätä oli julkaistu useita raportteja perheistä, joissa ilmenevä sairaus osoittautui myöhemmin CADASIL-taudiksi, ja niissä oli käytetty useita tautinimiä, kuten perinnöllinen multi-infarktidementia tai perinnöllinen Binswangerin tauti (3,4,5).

Ensimmäinen CADASIL-taudin kantajaksi jälkikäteen varmennettu perhe kuvattiin kirjallisuudessa 1955, ja sen taudista käytettiin tuolloin nimeä perinnöllinen Binswangerin tauti (3). Ensimmäisen pohjoismaalaisen CADASIL-perheen löysivät 1980-luvulla Sonninen ja Savontaus (4).

### Esiintyvyys

CADASIL-tautia esiintyy maailmanlaajuisesti lähes kaikissa kansoissa, ja tauti on tavallisempi kuin alun perin osattiin odottaa. On arvioitu, että 2 %:lla yli 65-vuotiaista ja 11 %:lla alle 50-vuotiaista pienten suonten tautia sairastavista potilaista sairauden syynä on CADASIL (6).

Suomessa on lähes 200 geenitestillä varmistettua CADASIL-potilasta tai geenivirheen kantajaa yhteensä yli 40 suvussa (Maija Junna, henkilökohtainen tiedonanto). Potilaiden kokonaismääräksi maassamme arvioidaan yli 300, jolloin esiintyvyys olisi 4-6/100 000 asukasta (7,8).

Yli 90 %:lla suomalaisista CADASIL-potilasta on valtamutaatio p.R133C, ja lisäksi Suomessa on toistaiseksi tunnistettu 9 muuta mutaatiota. Valtamutaatio on osoitettu ns. perustajamutaatioksi haplotyyppianalyysin perusteella. Tämä sopii siihen, että suomalaisilla p.R133C-suvuilla on yhteinen esi-isä 1600- tai 1700-luvuilla (9). Tunnettujen CADASIL-sukujen kotipaikat näyttävät pääosin keskittyvän Pohjanmaalle.

### Geenitausta

CADASIL on autosomissa vallitsevasti periytyvä tauti, jonka aiheuttaa mutaatio kromosomissa 19 sijaitsevassa *NOTCH3*-geenissä. Sen 33 eksonia koodaavat Notch3-proteiinin, joka on solukalvon reseptorimolekyylillä. Sikiökaudella tämä proteiini vaikuttaa solujen erilaistumiseen, aikuisella sen tehtävää ei tunneta mutta se näyttää ilmenevän ainoastaan verisuonten sileissä lihassoluissa.

Maailmanlaajuisesti *NOTCH3*-geenistä on löydetty yli 190 mutaatiota, joista lähes puolet keskittyy eksoneihin 3 ja 4 (10). Suurin osa mu-

VERTAISARVIOITU



**Kirjallisuutta**

- 1 Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J ym. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993;3:256-59.
- 2 Joutel A, Corpechot C, Ducros A ym. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-10.
- 3 Van Bogaert L. Encéphalopathie sous-corticale progressive [Binswanger] à évolution rapide chez deux soeurs. *Med Hellen* 1955;24:961-72.
- 4 Sonninen V, Savontaus ML. Hereditary multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1987;27:209-15.
- 5 Stevens DL, Hewlett RH, Brownell B. Chronic familial vascular encephalopathy. *Lancet* 1977;i:1364-5.
- 6 Dong Y, Hassan A, Zhang Z ym. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoariosis. *Stroke* 2003;34:203-5.
- 7 Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol* 2002;12:371-84.
- 8 Kalimo H, Miao Q, Tikka S ym. CADASIL: the most common hereditary subcortical vascular dementia. *Future Neurology* 2008;3:683-704.
- 9 Mykkänen K, Savontaus ML, Juvonen V ym. Detection of the founder effect in Finnish CADASIL families. *Eur J Hum Genet* 2004;12:813-9.
- 10 Joutel A, Vahedi K, Corpechot C ym. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997;350:1511-5.
- 11 Tuominen S, Juvonen V, Amberla K ym. Phenotype of a homozygous CADASIL patient in comparison to 9 age-matched heterozygous patients with the same R133C Notch3 mutation. *Stroke* 2001;32:1767-74.
- 12 Monet-Leprêtre M, Bardot B, Lemaire B ym. Distinct phenotypic and functional features of CADASIL mutations in the Notch3 ligand binding domain. *Brain* 2009;132:1601-12.
- 13 Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT ym. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995;346:934-9.
- 14 Dichgans M, Mayer M, Uttner I ym. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-3.
- 15 Desmond DW, Moroney JT, Lynch T ym. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999;30:1230-3.
- 16 Chabriat H, Joutel A, Dichgans M ym. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009;8:643-53.
- 17 Mykkänen K, Junna M, Amberla K ym. Different clinical phenotypes in monozygotic CADASIL twins with a novel NOTCH3 mutation. *Stroke* 2009;40:2215-8.

taatioista on pistemutaatioita, jotka johtavat parittomaan määrään kysteiini-aminohappoja josakin Notch3-proteiinin 34:stä epidermaalisen kasvutekijän (EGF) kaltaisesta toistojaksosta. Myös uusia (ns. de novo) mutaatioita on raportoitu.

Eksonissa 4 sijaitseva pistemutaatio c.397C>T, joka aiheuttaa arginiinin muuttumisen kysteiiniksi (p.R133C), on Suomessa valtamutaatio. Suomesta on löydetty myös p.R133C-mutaation suhteen homotsygootti potilas, jonka kliininen taudinkuva ei merkittävästi eroa heterotsygootista - vastaaventyypinen tilanne on kuvattu myös joissakin muissa vallitsevasti periytyvissä aikuisiällä alkavissa neurologisissa taudeissa, kuten Huntingtonin taudissa (11).

Taudinkuva, oireiden alkamisikä ja etenemisvauhti vaihtelevat huomattavasti samankin suvn sisällä. Syytä tähän ei vielä tiedetä, mutta selitystä on pyritty etsimään niin ympäristötekijöistä kuin potilaiden genotyypistäkin. On arveltu, että ainakin mutaation sijaintipaikalla NOTCH3-geenissä saattaisi olla merkitystä (12).

**Patogeneesiteoriat**

CADASIL-taudin patogeneesi on edelleen epäselvä. Syntymekanismeista on kuitenkin jo kertynyt jonkin verran tietoa mm. hiirimallien välityksellä, ja useita syntyteorioita onkin esitetty.

Pidetään varsin todennäköisenä, että muutos kysteiinien määrässä aiheuttaisi muutoksia rikkisiltojen muodostumiseen ja tätä kautta muutoksia myös Notch3-proteiinin kolmiulotteiseen rakenteeseen, sen sitoutumiseen ligandeihin ja mahdollisesti viestintään (8). Tästä puolestaan seuraisi pienten valtimoiden sekä rakenteellisia (valtimoiden sileän lihaksen rappeutuminen, seinämien paksuntuminen ja valtimoiden ahtautuminen) että toiminnallisia muutoksia (pienien suonten reaktiivisuuden heikkeneminen, joka johtaa aivojen verenvirtauksen vähentymiseen sekä iskemiaan ja lopulta päätevaltimoiden infarkteihin valkeassa aineessa ja tyvitumakkeissa).

Koska kyseessä on vallitsevasti periytyvä tauti, on myös ajateltu, että virheellinen proteiini olisi toksinen tai aiheuttaisi jonkin toiminnan patologisen lisääntymisen, jonka seurauksena sileät lihassolut tuhoutuvat.

Nykyiset patogeneesiteoriat saattavat kuitenkin olla vielä kaukana oikeista, ja lisää tutkimusta taudin synnystä tarvitaan.

**Kliininen taudinkuva**

**Taudinkulku**

CADASIL-taudin pääoireet ovat aurallinen migreeni, toistuvat pienten suonten infarkteista aiheutuvat aivohalvaukset, mielialaoireet, apatia sekä kognitiivisten toimintojen heikentyminen, joka johtaa vaskulaariseen dementiaan (13,14,15,16). Taudin penetranssi on 100 % eli tauti ilmenee kaikilla geenivirheen kantajilla jossain vaiheessa. Taudin alkamisikä ja etenemisnopeus vaihtelevat kuitenkin huomattavasti samankin perheen sisällä ja jopa monotsygoottisilla kaksosilla (17).

Taudin ensioireena on usein aurallinen migreeni. Ensimmäisen aivohalvauksen potilaat saavat keskimäärin 40-50 vuoden iässä. Suurimmassa suomalaisessa perheessä keskimääräinen alkamisikä (ensimmäinen aivohalvaus) on ollut 42 vuotta (vaihteluväli 28-68 v) (18). Migreeni voi osalla potilaista alkaa jo lapsuudessa, kun taas joillakin oireet ovat niin lieviä, että tauti diagnosoidaan vasta eläkeiässä. Ainakin tupakoinnin on todettu aikaistavan ensimmäisen infarktin saamista (17,19).

Kliininen taudinkuva muuttuu sairauden edetessä. Ensimmäisten infarktien jälkeen alkaa ilmetä enemmän depressiota ja apatiaa, migreenikohtaukset helpottuvat ja kognitiiviset oireet vaikeutuvat. Toistuvat infarktit johtavat yleensä pakkoinkontinenssiin, puhe- ja kävelyvaikeuksiin ja lopulta liikunta- ja puhekyvyttömyyteen.

Tauti on hitaasti etenevä ja se lyhentää jonkin verran keskimääräistä odotettavissa olevaa elinikää: naispotilailla eliniän odote on 71 vuotta ja miehillä 65 vuotta (20,21). Vanhin suomalainen CADASIL-potilas eli kuitenkin 96-vuotiaaksi (Seppo Tuisku, henkilökohtainen tiedonanto).

**Aurallinen migreeni**

Aurallista migreeniä esiintyy 20-40 %:lla CADASIL-potilaista (16), ja se on yleensä taudin ensioire. Se alkaa potilailla keskimäärin 30 vuoden iässä, mutta joskus jo lapsuudessa (vaihteluväli 6-47 v). Aurallinen migreeni on CADASIL-potilailla viisi kertaa tavallisempi kuin normaaliväestössä, kun taas auratonta migreeniä esiintyy yhtä paljon kuin normaaliväestössä.

Tavallisimmat auroireet ovat tyypillisiä

- 18 Kalimo H, Aho T, Amberla K ym. CADASIL-tauti: perinnöllinen aivohalvauksiin ja dementiaan johtava valtimosairaus. *Duodecim* 1998;114:2041-51.
- 19 Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004;127:2031-8.
- 20 Opherk C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004;127:2533-9.
- 21 Peters N, Herzog J, Opherk C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004;35:1603-8.
- 22 Schon F, Martin RJ, Prevett M ym. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:249-52.
- 23 Valko PO, Siccoli MM, Schiller A ym. Non-convulsive status epilepticus causing focal neurological deficits in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1287-9.
- 24 Reyes S, Viswanathan A, Godin O ym. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology* 2009;72:905-10.
- 25 Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke* 2009;40:45-7.
- 26 Amberla K, Wäljas M, Tuominen S ym. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke* 2004;35:1598-602.
- 27 Buffon F, Porcher R, Hernandez K ym. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:175-80.
- 28 Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology* 2006;66:1523-6.
- 29 Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J ym. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL: a 7-year follow-up study. *Neurology* 2009;72:143-8.
- 30 Roine S, Pöyhönen M, Timonen S ym. Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. *Neurology* 2005;64:1441-3.
- 31 Lesnik Oberstein SA, Jukema JW, Van Duinen SG ym. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine* 2003;82:251-6.
- 32 Dichgans M, Petersen D. Angiographic complications in CADASIL. *Lancet* 1997;349:776-7.
- 33 Roine S, Harju M, Kivela TT ym. Ophthalmologic findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a cross-sectional study. *Ophthalmology* 2006;113:1411-7.
- 34 Chabriat H, Levy C, Taillia H ym. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998;51:452-7.
- 35 Auer DP, Putz B, Gossel C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001;218:443-51.
- 36 O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001;56:628-34.

20-30 minuutin kestoisia näkö- tai puutumisoireita, jotka edeltävät muutaman tunnin kestoista päänsärkyä. Noin puolella potilaista esiintyy kuitenkin myös tavallista vaikeampia ja pitkäkestoisempia auroireita, jotka voivat muistuttaa basilaarimigreeniä tai hemiplegistä migreeniä. Myös puheoireita ja sekavuutta on kuvattu auroireina CADASIL-taudissa.

Lähestulkoon kaikkia harvinaisiakin migreenivarianttityyppjejä on kuvattu esiintyneen CADASIL-potilailla. Tunnetaan myös ns. CADASIL-kooma, jossa potilaalla esiintyy ohimenevästi sekavuutta, tajunnantason heikkenemistä, kuumetta ja meningiittiin viittaavia oireita (22). Joissain tapauksissa oireiden perusteella voi olla mahdotonta erottaa vaikeaa migreeniauraa infarktista, johon joskus voi liittyä myös päänsärkyä. Migreenikohtauksen on kuvattu myös laukaiseen CADASIL-potilaalla nonkonvulsivisen status epilepticuksen (23, Martikainen ja Roine, julkaisematon käsikirjoitus). Suurella osalla potilaista migreeni helpottuu taudin edetessä.

### Aivohalvaukset

CADASIL-taudin tavallisimpia oireita (60-85 %:lla) ovat TIA-kohtaukset ja lievät aivohalvaukset, jotka useimmilla potilailla ovat toistuvia. Potilaat saavat ensimmäisen infarktinsa tavallisesti 40-50 vuoden iässä. Iskeemiset tapahtumat ovat yleensä subkortikaalisia ja ilmenevät tyypillisinä ns. lakunaarisina oireyhtyminä, kuten puhdas motorinen tai sensorinen puolioire, ataktinen hemipareesi tai dysartria ja kömpelö käsi-oireyhtymä.

Lakunaari-infarktiti paikantuvat syvään valkeaan aineeseen, tyvitumakkeisiin, talamukseen ja aivorungon alueelle. Kliinikon huomio kiinnittyy usein siihen, että potilaalla on ikään ja varsin vähäisiin riskitekijöihin nähden havaittavissa runsaasti muutoksia aivojen TT- tai magneettikuvissa. Tämän pitäisi herättää CADASIL-taudin epäily. Eräässä potilassarjassa CADASIL-potilaista 50 % tupakoi ja 50 %:lla oli hyperkolesterolemia, mutta kaikkein tyypillisimpiä lakunaari-infarktien vaaratekijöitä, kuten verenpainetautia, esiintyi vain 20 %:lla ja diabetesta vieläkin harvemalla (19,21).

Noin 10 %:lla tauti etenee dementia-asteiseksi ilman akuutteja aivohalvauksia tai muita neurologisia oireita.

### Mielialaoireet ja apatia

CADASIL-potilaista 20-30 %:lla esiintyy mielialamuutoksia. Tavallisin on depressio, usein vaikea-asteisena. Depressio voi joskus ilmetä myös sairauden ensimmäisenä oireena. Mieli-alahäiriö voi olla kaksisuuntainen ja ilmetä myös maanisin oirein, mutta se on harvinaista. Apatiaa esiintyy depressiosta riippumattomana oireena noin 40 %:lla CADASIL-potilaista (24). Apatia ilmenee esimerkiksi motivaation puuttumisena, aloitekyvyttömytenä ja psykomotorisena hidastumisena.

### Kognitiiviset oireet ja vaskulaarinen dementia

Kognitiivisen tason heikkeneminen on toiseksi tavallisin kliininen oire CADASIL-potilailla. Se edeltää pienten suonten taudin aiheuttamaa vaskulaarista dementiaa, ja käytämme tässä termiä vaskulaarinen dementia kuvaamaan CADASIL-potilaiden vaskulaarista kognitiivista heikentymää.

Yli 65-vuotiaista CADASIL-potilaista vähintään 80 % on jo dementoitunut. Kognitiivisen tason heikkeneminen alkaa yleensä hiljalleen 35-50 vuoden iässä ja etenee joko portaittain tai usein varsin tasaisesti aivomuutosten lisääntyessä. Oireet alkavat eksekutiivisten toimintojen heikkenemisenä eli toiminnanohjauksen ongelmina, hidastuneisuutena, tarkkaavaisuuden ja työmuistin heikentymisenä (25,26). Vasta sairauden myöhemmässä vaiheessa heikenevät päivittäistoiminnoista selviytyminen ja lähimuisti sekä kielelliset kyvyt (27), ja tämä johtaa dementia-asteiseen oirekuvaan.

Potilaiden kognitiivinen profiili on samanlainen kuin tavallisessa ei-perinnöllisessä pienten suonten taudin aiheuttamassa iskeemisessä vaskulaarisessa dementiaassa (28). Kognitiivisen tason heikkeneminen korreloi parhaiten lakunaari-infarktien määrään, ei niinkään valkean aineen muutosten määrään (29).

### Muut kliiniset löydökset ja tutkimustulokset

Epilepsiaa esiintyy 5-10 %:lla CADASIL-potilaista, osalla jo ennen ensimmäisiä infarkteja. Lisäksi harvinaisina oireina on kuvattu kouroutta, parkinsonismia ja suurten suonten infarkteja, joista jälkimmäisten on ajateltu kuitenkin olevan CADASIL-taudista riippumattomia (16). Potilailla on kuvattu esiintyneen myös

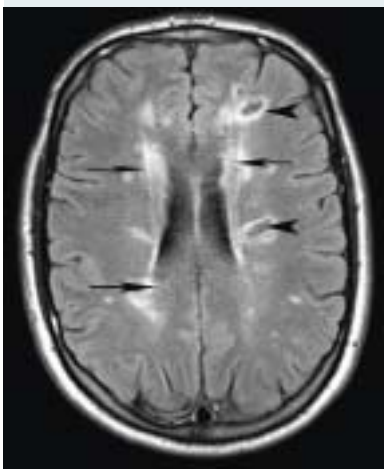
- 37 Markus HS, Martin RJ, Simpson MA ym. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134–8.
- 38 Yamamoto Y, Ihara M, Tham C ym. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL. *Stroke* 2009;40:2004–11.
- 39 Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J ym. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke* 2002;33:67–71.
- 40 Joutel A, Favrole P, Labauge P ym. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001;358:2049–51.
- 41 Tikka S, Mykkanen K, Ruchoux MM, ym. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain* 2009;132:933–9.

aivoverenvuotoja, joista ainakin osa on liittynyt antikoagulaatiolääkitykseen tai hypertensioon.

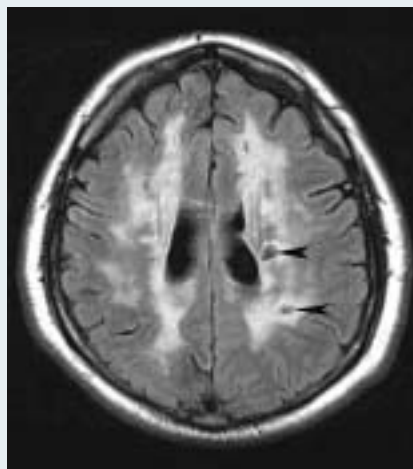
Naisilla taudin ensimmäinen kliininen oire voivat olla raskauteen tai lapsivuodeaikaan liittyvät komplikaatiot, kuten pre-eklampsia tai nopeasti ohimenevät tai enimmillään muutamman päivän kestoiset neurologiset oireet (kuten afasia, hemipareesi, hemiparestesia), joihin usein liittyy migreenityyppinen päänsärky. Suomalaisissa suvuissa joka toisella naispotilaalla esiintyi jokin neurologinen ohimenevä oire raskauteen tai lapsivuodeaikaan liittyen, ja siksi CADASIL-tauti kannattaa pitää mielessä tutkittaessa neurologisista oireista kärsiviä raskaana olevia naisia (30).

Tyypillistä CADASIL-taudille on, että vaikka kyseessä on koko elimistön pienten valtimoiden tauti ja patologisia suonimuutoksia nähdään kaikissa elimissä, taudin kliiniset oireet tulevat lähes yksinomaan aivojen taholta. Muutamassa hollantilaisessa suvussa on kuvattu sydäninfarkteja ja EKG-muutoksia (31), mutta tällaista ei ole todettu muissa potilassarjoissa. Erotusdiagnoosiin vuoksi potilaille usein tehdään runsaasti tutkimuksia, mutta tavanomaisen laboratorio- ja likvoritutkimusten, EKG:n, EEG:n, kaulasuonten ja sydämen kaikututkimuksen sekä ENMG:n tulokset ovat yleensä normaaleja. Myöskään hyytymishäiriöitä tautiin ei liity. Tavanomainen angiografia on vasta-aiheinen, koska CADASIL-potilailla sii-

KUVA 1.



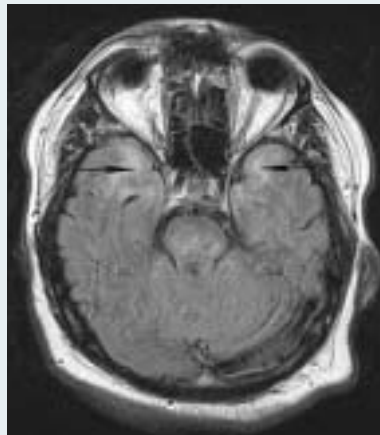
**A.** Varhaisvaiheen magneettikuva (FLAIR), jossa näkyvät yhdistyvät läiskäiset valkean aineen muutokset (nuolet) ja 2 infarktia (38-vuotias potilas, jolla ensimmäinen kliininen aivo-ohalvausoire, nuolenkärjet).



**B.** Pidemmälle edenneen taudin magneettikuva (FLAIR), jossa valkean aineen muutokset näkyvät jo varsin yhtenevinä ja symmetrisinä (44-vuotias potilas, jolla ensimmäinen kliininen aivo-ohalvausoire jo 34-vuotiaana). Kuvassa nähdään myös 2 lakunaari-infarktia (nuolenkärjet).



**C.** Saman (kuva 1B) 44-vuotiaan potilaan TT-kuvalöydös, jossa nähdään ikään nähden erittäin runsaat valkean aineen leukoaraiosisi-muutokset (nuolet).



**D.** CADASIL-taudille tunnusomaiset signaalivoimistuma-muutokset ohimolohkojen kärjissä (nuolet).



- 42 Low WC, Junna M, Börjesson-Hanson A ym. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. *Brain* 2007;130:357–67.
- 43 Endres M, Laufs U, Huang Z ym. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8880–5.
- 44 Weller M, Dichgans J, Klockgether T. Acetazolamide-responsive migraine in CADASIL. *Neurology* 1998;50:1505.
- 45 Dichgans M, Markus HS, Salloway S ym. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310–8.

**Sidonnaisuudet:**

Minnä Pöyhönen, Marc Baumann, Majja Junna, Hannu Kalimo, Qing Miao, Kati Mykkänen, Saara Tikka: Ei sidonnaisuuksia  
 Susanna Roine on osallistunut lääkeyrityksen (Boehringer Ingelheim) kustannuksella ulkomaiseen kongressiin.  
 Seppo Tuisku on osallistunut lääkeyritysten (Merck Serono, Novartis, Orion) kustannuksella ulkomaisiin kongresseihin.  
 Matti Viitanen on toiminut lääkeyritysten (Novartis, Pfizer) tilaisuuksissa esiintyjänä ja osallistunut lääkeyritysten (Novartis, Pfizer) kustannuksella ulkomaisiin kongresseihin.

hen on raportoitu liittyvän runsaasti komplikaatiota (32). Potilailla ei yleensä esiinny silmä- tai näköoireita, mutta erilaisia verkkokalvomuutoksia, kuten arteriolien kaventumista, nähdään jo oireettomilla potilailla (33).

**Kuvantamislöydökset**

Tärkeimmät kuvantamislöydökset CADASIL-taudissa ovat syvässä harmaassa ja valkeassa aineessa olevat (subkortikaaliset) infarktit ja valkean aineen muutokset (leukoaraioosi), jotka näkyvät parhaiten magneettikuvissa. Valkean aineen muutosten puuttuminen yli 35-vuotiaalla henkilöllä sulkee käytännössä pois CADASIL-taudin, sillä magneettikuvamuutoksia alkaa näkyä CADASIL-potilailla yleensä jo 10–15 vuotta ennen kliinisiä oireita, keskimäärin 30 vuoden iässä (34).

Varhaisimmin ja tavallisimmin muutoksia näkyy T2-painotteisissa magneettikuvissa ja FLAIR-kuvissa (fluid attenuated inversion recovery). Nämä signaalinhoimistumat ovat ensin pistemäisiä tai läiskäisiä, ja niitä esiintyy periventrikulaarisesti ja centrum semiovalessa (35). CADASIL-taudille varsin tunnusomainen muutos ovat ohimolohkon kärjen signaalinhoimistumat, joita ei ole tavattu muissa taudissa (36,37) (kuva 1). On esitetty, että näiden muutosten aiheuttajina olisivat ennemminkin suurentuneet perivaskulaaritilat, myeliinin degeneraatio sekä soluvälitilan nesteen kertyminen kuin lakunaari-infarktit (38). Myöhemmin signaalinhoimistumat muuttuvat ensin läiskäisemmiksi ja sitten yhdistyvät näkyen varsin symmetrisinä. Niitä esiintyy myös capsula externassa. Myös tyvitumakkeissa, talamuksessa ja aivorungossa nähdään muutoksia.

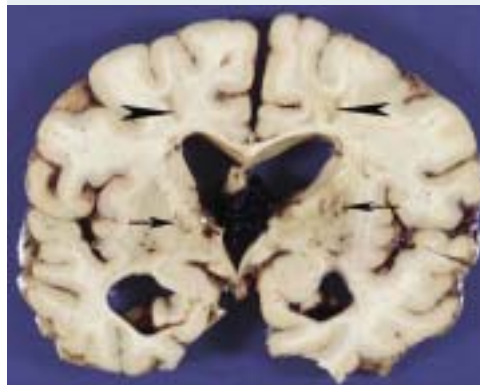
T1-painotteisissa magneettikuvissa nähdään lakunaari-infarkteja, pääasiassa samoilla alueilla kuin T2-painotteisissa kuvissa näkyvät muutokset, mutta vasta taudin myöhäisemmässä vaiheessa. 25–69 %:lla potilaista nähdään magneettikuvauksessa lisäksi ns. mikrovuotoja esimerkiksi T2-gradienttipainotteisissa sarjoissa, jotka ovat herkkiä havaitsemaan pienetkin verenvuodot (39). Näiden esiintyminen lisääntyy iän, verenpaineen kohoamisen ja pitkäaikaisverensokeritason nousun myötä.

CADASIL-tautia on tutkittu lähestulkoon kaikilla mahdollisilla kuvantamistavoilla, myös isotooppimenetelmillä, mutta näillä tu-

KUVA 2.

**Pienet (lakunaariset) infarktit paikantuvat pääasiallisesti joko aivojen valkean aineen alueelle (nuolenkärjet) tai tyvitumakkeisiin (nuolet), kun taas aivojen kuorikerros on hyvin säilynyt. Aivokammiot ovat kudostuhon seurauksena laajentuneet.**

Julkaistaan uudelleen *Future Neurology* luvalla (7).



loksilla on lähinnä tutkimusarvoa, ei niinkään kliinistä merkitystä.

**Patologiset löydökset**

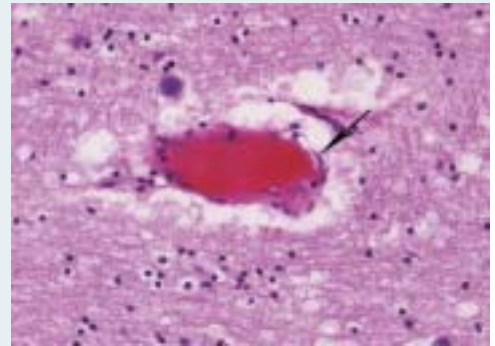
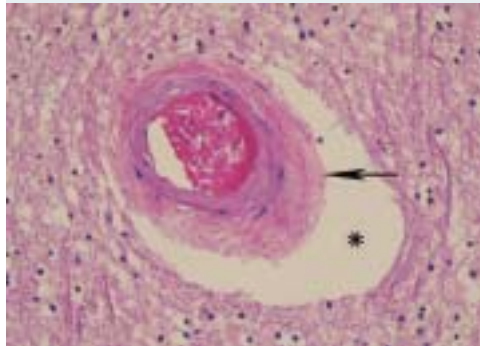
Neuropatologisessa tarkastelussa aivoissa nähdään makroskooppisesti magneettilöydöksiä vastaten useita pieniä valkeaan aineeseen tai tyvitumakkeisiin paikantuvia lakunaari-infarkteja (7) (kuva 2). Valkeassa aineessa nähdään myeliinikatoa. Aivojen kuorikerroksen muutokset sen sijaan ovat varsin vähäiset. Mikroskooppiset tutkimukset paljastavat spesifisen arteriopatian, joka vaurioittaa pääasiassa pieniä penetroivia valtimoita. Tälle on tunnusomaista pienten valtimoiden mediakerroksen sileälihassolujen rappeutuminen. Tästä seuraa valtimoseinämän fibroottinen paksuneminen, joka puolestaan johtaa luumenin ahtautumiseen (kuva 3). Immunohistokemiallisessa värjäyksessä nähdään valtimoseinämiin kertyvän Notch3-proteiinin solunulkoisia osia (40).

Vaikka taudin oireet ovat yksinomaan neurologisia, valtimomuutokset ovat nähtävissä lähes kaikissa elimissä, kuten aortassa, munuaisissa, maksassa, lihaksissa ja ihossa. Ihobiopsia tarjoaakin mahdollisuuden CADASIL-taudin varmaan toteamiseen. Elektronimikroskooppisessa tutkimuksessa ihon dermiksen ja

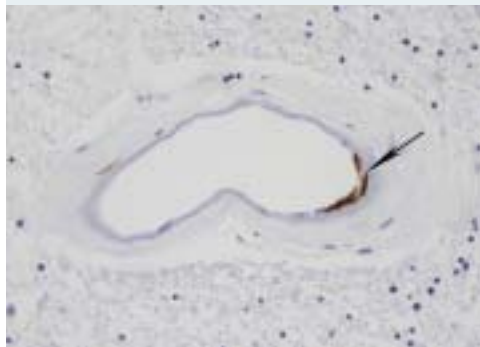
**CADASIL-taudin tutkimus voi avata mahdollisuuksia tavallisemman pienten suonten taudin ja vaskulaarisen dementian hoitoon.**

KUVA 3.

**CADASIL-potilaan aivojen valkean aineen pienen valtimon (kuva A) seinämä (nuoli) on erittäin paljon paksumpi kuin verrokin vastaavan suonen (kuva B). Luonteenomaisesti paksuntuneen seinämän sisäkerros on sinertävä (basofiilinen) ja sitä ympäröi tiivis punainen (eosinofiilinen) arpisekudos. Suonta ympäröivä tyhjä tila (tähti) on fiksaatioartefakti.**



**C. Valtimon seinämän sileälihasaktiini-positiiviset sileät lihassolut (nuoli) ovat lähes täysin tuhoutuneet.**



**D. Valtimon seinämään on kertynyt mutatoituneen Notch3:n solunulkoista osaa (ruskea reaktiotuote), joka terveellä henkilöllä hajoo viestinnän tapahtuttua.**



subcutiksen pienissä valtimoissa nähdään rappeutuvien sileälihassolujen pinnalla tai ympärillä pieniä kertymiä jyväistä osmiofiilistä ainetta (granular osmiophilic material, GOM) (kuva 4), jota on tavattu vain CADASIL-taudissa. Elektronimikroskopiassa osoitetun GOM-löydöksen spesifisyys ja sensitiivisyys suhteessa CADASIL-diagnosiin on hyvä, mutta tutkimus vaatii riittävän edustavan ihobiopsianäytteen, jossa sopivan kokoisia pieniä valtimoita on näkyvissä (41). Seinämiin kertyvän Notch3-proteiinin osien immunohistokemiallista osoitusta voidaan myös käyttää diagnostiikassa, mutta tämä menetelmä ei ole rutiinikäytössä

Suomessa, koska sen spesifisyys ei ole riittävän hyvä.

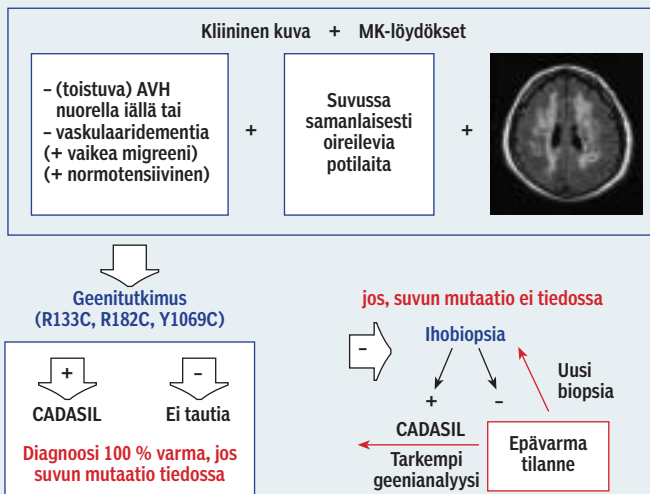
### Diagnosointi

CADASIL-taudin diagnoosi edellyttää aina joko geenimutaation osoittamista tai ihobiopsian elektronimikroskooppisessa tutkimuksessa näkyvää GOM-muutosta (kuvio 1).

Jos CADASIL-tautia epäillään oireiden ja magneettikuvien perusteella, kannattaa aluksi tehdä geenitutkimus, jossa tutkitaan ensin kolme tavallista suomalaisten sukujen mutaatiota ja tarvittaessa tutkimusta voidaan laajentaa koko *NOTCH3*-geeniin (tutkimus saatavilla

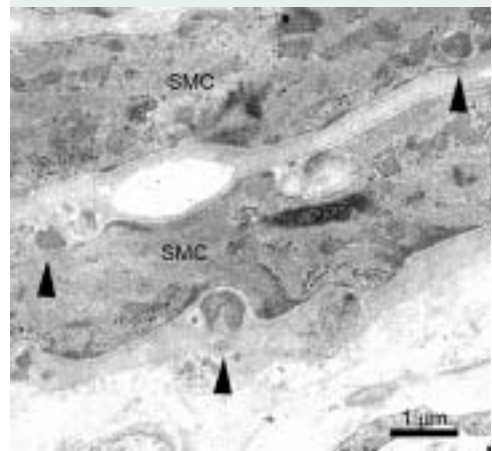
KUVIO 1.

**CADASIL-taudin diagnostiikka.**



KUVA 4.

**Sileiden lihassolujen (SMC) solukalvon poukamissa ja paksuntuneen tyvikalvon alueella nähdään CADASIL-taudille tunnusomaista jyvistä ainetta eli granulaarista osmiofiilistä materiaalia (GOM, nuolenkärjet).**



Turun yliopiston lääketieteellisen biokemian ja genetiikan osastolla). Jos suvun mutaatio on jo aikaisemmin tunnistettu, antaa tämän yhdenkin mutaation tutkiminen käytännössä 100 %:n varmuuden diagnosoista. Sen sijaan jos suvun geenivirhe ei ole tiedossa, voi mutaation etsiminen olla hyvin työlästä *NOTCH3*-geenin niiden 22 eksonin alueelta, joista mutaatioita on tähän mennessä maailmalla löydetty.

Jos geenitesti jää negatiiviseksi eikä suvussa ole tiedossa mutaatiota, kannattaa potilaasta ottaa ihobiopsia (riittävän syvä, jotta dermiksen ja subcutiksen raja-alueen arterioleista saadaa edustava näyte), jonka elektronimikroskooppisessa tutkimuksessa näkyvä GOM-muutos varmistaa diagnosoita, mutta negatiiviseksi jäävä löydös ei täysin sulje tautia pois. Jos epäily vielä tässä vaiheessa on erittäin vahva, kannattaa harkita uutta edustavaa ihokoepalaa tai laajennettua geenianalyysiä.

On myös kuvattu sukuja, joissa potilaiden oireet täyttävät CADASIL-taudin kriteerit, mutta GOM-muutoksia tai *NOTCH3*-mutaatioita ei ole voitu osoittaa. Todennäköisesti nämä paljastuvat myöhemmin tutkimustiedon karttuessa omiksi tautikokonaisuuksikseen (42).

**Erotusdiagnostiset vaihtoehdot**

Erotusdiagnostisina vaihtoehtoina tulee ottaa huomioon erityisesti nuorilla potilailla MS-tauti, MELAS ja muut mitokondriosairaudet sekä hemipleginen ja basilaarimigreeni. Myöhemmällä iällä erotusdiagnoosissa tulee useimmiten vastaan lakunaari-infarkteja aiheuttava ei-perinnöllinen pienten suonten tauti (mikroangiopatia), joka osalla potilaista johtaa myös vaskulaariseen dementiaan.

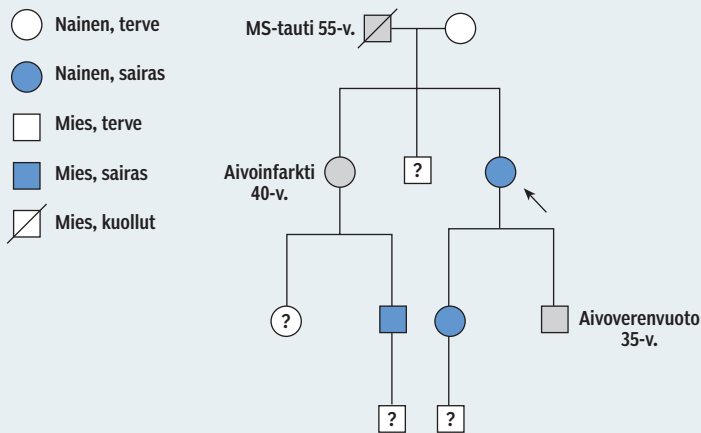
Erotusdiagnoosissa tärkeitä CADASIL-taudin piirteitä ovat yleensä varhaisempi aivoverenkiertohäiriöiden alkamisikä, perinteisten aivoverenkiertosairauden vaaratekijöiden vähäisempi määrä, useammin esiintyvä aurallinen migreeni, positiivinen sukuanamneesi sekä tiettyjen erityispiirteiden, kuten ohimolohkon kärjen signaalinhoimistumien, esiintymisen magneettikuvissa.

Potilaan sukuanamneesia selvitettyä on otettava huomioon, että aiemmissa sukupolvissa, ajalla ennen TT-kuvia, CADASIL-potilaat ovat usein voineet saada myös esimerkiksi MS-tauti- tai aivoverenvuotodiagnoosin aivoinfarktin tai dementian asemesta (kuva 2). Koska taudinkuva vaihtelee suuresti samankin per-

KUVIO 2.

**CADASIL-sukupuu. Nuolella on merkitty suvun indeksitapaus. Todennäköisesti ne suvun jäsenet, joilla on diagnooseina MS-tauti, aivoinfarkti ja aivoverenvuoto sairastavat CADASIL-tautia.**

Kysymysmerkillä on merkitty terveet henkilöt, joiden sairastumisriski on 50 %.



heen sisällä, taudin perinnöllisyys ei välttämättä heti paljastu. Joskus myös nuori potilas on voinut saada CADASIL-taudin diagnoosin ennen kuin tauti on puhjennut vanhemmassa sukupolvessa, kun hänelle on esimerkiksi raskauskomplikaation tai vaikean aurallisen migreenin vuoksi tehty neurologisia tutkimuksia.

Harvinaisempina erotusdiagnosivaihtoehtoina voivat tulla kyseeseen myös amyloidiangiopatia, antifosfolipidivasta-aineoireyhtymä, vaskuliitti, normaalipainehydrokefalus ja leukodystrofiat.

## Hoito ja seuranta

### Hoitomahdollisuudet

Toistaiseksi CADASIL-tautiin ei ole olemassa parantavaa hoitoa, vaan ainoastaan oireenmukaista. Tyypillisesti CADASIL-potilaalla on vähemmän perinteisiä aivoverenkierrosairauden vaaratekijöitä (tupakointi, kohonnut verenpaine, diabetes, hyperkolesterolemia), mutta niiden hoitaminen on sitäkin tärkeämpää, koska ainakin tupakoinnin on todettu aikaistavan ensimmäisen aivohalvauksen ilmenemistä (9,19).

Sekundaaripreventioon katsotaan kuuluvan verenpaineen alentaminen lääkehoidolla, ku-

ten pienten suonten taudin hoidossa yleensäkin, huolimatta siitä, että verenpainetaudilla ei ole samanlaista etiopatogeneettistä osuutta CADASIL-taudissa. Teoriassa loogisin vaihtoehto olisi ACE:n estäjä tai angiotensiini I-reseptorin salpaaja, mutta tutkittua tietoa asiasta ei ole. Myös statiinihoidon voidaan katsoa kuuluvan CADASIL-potilaan sekundaaripreventioon lipidiarvoista riippumatta (43). Aivoverenkiertohäiriöiden estohoidossa on käytetty anti-tromboottista lääkitystä, mutta pidättyväinen suhtautuminen antikoagulaatiohoitoon ja liuotushoitoon tuntuisi perustellulta ajatellen todennäköisesti lisääntyneen verenvuotoriskiä, kun otetaan huomioon magneettikuvassa usein todettavat mikrohemorragiset muutokset.

Akuutin migreenikohtauksen hoidossa suositetaan tavanomaisia särkylääkkeitä ja pahoinvointilääkkeitä. Sen sijaan verisuonia supistavat lääkkeet, kuten triptaanit ja ergotamiini johdannaiset, ovat vasta-aiheisia. Migreenin estohoitoon voidaan tarvittaessa kokeilla kaikkia tavanomaisia estolääkkeitä (epilepsialääkkeitä, beetasalpaajia, angiotensiinireseptorin salpaajia tai amitriptyliiniä), ja myös asetatsoliamidista on raportoitu saadun erinomainen vaste joissakin hankalissa CADASIL-migreenitapauksissa (44). Toistaiseksi ainoa CADASIL-potilaiden satunnaistettu kontrolloitu lääketutkimus on tehty donepetsiililla, mutta siitä ei kuitenkaan voitu lyhyen seuranta-ajan kuluessa osoittaa olevan hyötyä CADASIL-potilaille kognitiivisilla testeillä mitattuna (45).

Potilaiden on tärkeää huolehtia hyvästä nestetasapainosta, koska dehydraatio altistaa aivoinfarktille etiopatogeneesistä riippumatta. Raskauteen ja lapsivuodeaikaan liittyy lisääntynyt riski, ja ehkäisytablettien ja vaihdevuosien hormonikorvaushoidon käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta (30).

### Seuranta

Jokainen CADASIL-potilas on syytä lähettää neurologin vastaanotolle, jotta saadaan tehdyksi tarvittavat perusselvitykset - kliininen arvio, pään magneettikuvaus, neuropsykologinen tutkimus, aivoverenkierrosairauden vaaratekijöiden kartoittaminen - yksilöllistä seurantasuunnitelmaa varten. Potilaan seuranta voidaan järjestää neurologin, työterveyslääkärin tai oman terveyskeskuslääkärin vastaanotolla.



Myöhemmässä taudin vaiheessa korostuu moniammatillisen erityistyöryhmän merkitys, kun mietitään työkykyä ja kotona selviytymistä. Raskausaikana CADASIL-potilaan on hyvä olla äitiyspoliklinikan seurannassa.

Kuntoutus sekä psykologinen ja sairaanhoitollinen tuki ovat erityisen tärkeitä CADASIL-taudin vaikean, kroonisen ja etenevän luonteen vuoksi. Maskun Neurologisessa kuntoutuskeskuksessa järjestetään aika ajoin CADASIL-potilaille suunnattuja sopeutumisvalmennus- ja kuntoutuskursseja, joilla potilaat voivat saada myös tärkeää vertaistukea. Oma potilasystävällisyys toimintaa ei CADASIL-potilailla Suomessa toistaiseksi ole.

### Perinnöllisyysneuvonta

Kun potilaan CADASIL-tauti on varmistunut, hänet on syytä lähettää perinnöllisyysneuvontaan. Perinnöllisyyslääkäri käy lävitse CADASIL-taudin merkitystä sairastuneelle ja hänen perheelleen sekä antaa luotettavaa tietoa taudista, sen periytymisestä ja toistumisriskistä ymmärrettävässä muodossa.

CADASIL-tauti periytyy vallitsevasti, joten sairaan henkilön lasten sairastumisriski on 50%. Potilaan sairastuessa hänen lapsensa ovat usein itse nuoria aikuisia ja kenties suunnittelemassa omien perheidensä perustamista. Jos suvun CADASIL-taudin geenivirhe tunnetaan, voidaan ryhtyä ennakoivaan geenidiagnostiikkaan. Tällöin verikokeesta tutkitaan, onko sukupuutietojen perusteella riskissä ole-

va henkilö perinyt sairautta aiheuttavan mutaation vai ei. Taudin ennusteesta, puhkeamisestä tai vaikeusasteesta geenitutkimus ei anna tietoa. CADASIL-taudin ennakoivaa geenitutkimusta ei tehdä alaikäiselle. Mikäli CADASIL-suvun jäsen arvelee haluavansa ennakoivaa geenidiagnostiikkaa, hänestä voi laittaa lähteen yliopistosairaalan, Väestöliiton tai Folkhälsanin (erityisesti ruotsinkieliset) perinnöllisyyslääketieteen yksikköön saamaan lisätietoa asiasta.

### Tulevaisuuden näkymät

CADASIL on yleisin perinnöllinen vaskulaarisen dementian aiheuttaja, ja näin ollen sitä voidaan käyttää mallina paljon tavallisemmalle aivojen pienten suonten taudille ja ei-perinnölliselle vaskulaariselle dementialle. CADASIL on puhdas vaskulaarinen dementia eikä esimerkiksi Alzheimerin taudin patologia yleensä vaikuta taudinkulkuun, jo pelkästään potilaiden nuoren iänkin vuoksi.

Taudin syntymekanismit ovat kuitenkin edelleen ratkaisematta, samoin kuin mekanismit, jotka laukaisevat aurallisen migreenin ja johtavat aivoinfarkteihin ja vaskulaariseen dementiaan. Näiden mekanismien laaja-alainen selvitystyö jatkuu mm. siirtogeenisten hiirien malleilla ja toivottavasti tulevaisuudessa myös uusien hoitomuotojen kliinisillä tutkimuksilla. Samalla saattaa löytyä avain pienten suonten taudin ja vaskulaarisen dementian hoitoon. ■

**SUSANNA ROINE**

M.D., Ph.D., Specialist in  
Neurology  
Department of Neurology, Turku  
University Central Hospital  
E-mail: susanna.roine@tyks.fi

**MINNA PÖYHÖNEN,  
MARC BAUMANN,  
MAIJA JUNNA,  
HANNU KALIMO,  
QING MIAO,  
KATI MYKKÄNEN,  
SAARA TIKKA,  
SEPPO TUISKU,  
MATTI VIITANEN**

**ENGLISH SUMMARY**

## CADASIL – A multifaceted cerebrovascular disorder

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) is caused by mutations in the NOTCH3 gene. There is a founder mutation which explains about 90% of the Finnish cases. CADASIL is the most common hereditary cerebrovascular disease in adults leading to cognitive decline and vascular dementia. Other cardinal symptoms are ischaemic strokes, migraine with aura, mood disorders and apathy. Both clinical and neuroimaging findings resemble those of sporadic small-artery disease. However, an earlier age of onset of ischaemic strokes (between the fourth and fifth decades), a history of similar patients in the family, an increased frequency of migraine with aura and a lack of common vascular risk factors are features more characteristic of CADASIL. Typical findings are areas of hyperintensity in the anterior temporal pole of the white matter and capsula externa on T2-weighted brain MRI. The first MRI changes can be seen before the age of 30 years.

The NOTCH3 gene is expressed in adults only in vascular smooth muscle cells (VSMC). Gradual destruction of these cells leads to progressive wall thickening, fibrosis and luminal narrowing in small and medium-sized penetrating arteries. The reduced cerebral blood flow causes lacunar infarcts, mainly in the cerebral white matter and deep grey matter. The arteriopathy is generalized although the symptoms are almost exclusively neurological. The underlying pathogenesis causing the disease is still unknown.

A definitive diagnosis can be achieved by genetic testing or by electron microscopic demonstration of granular osmiophilic material (GOM) in a skin biopsy. At present, there is no treatment of proven efficacy for this devastating disorder. All vascular risk factors present in a patient with a risk of CADASIL should be treated. Genetic counselling is also important, particularly for the asymptomatic family members at risk of carrying the mutation. CADASIL serves as a model for more common forms of cerebral small artery disease and subcortical vascular dementia and will hopefully provide us with new insights into these common diseases in the future.