

CADASIL

Vladimír Línek
Neurologická klinika 1.LF UK



Cerebral Angiopathy Autosomal Dominant with Subcortical Infarcts and Leukopathy - CADASIL

Onemocnění poprvé popsáno, jako familiární multiinfarktová demence v r. 1977

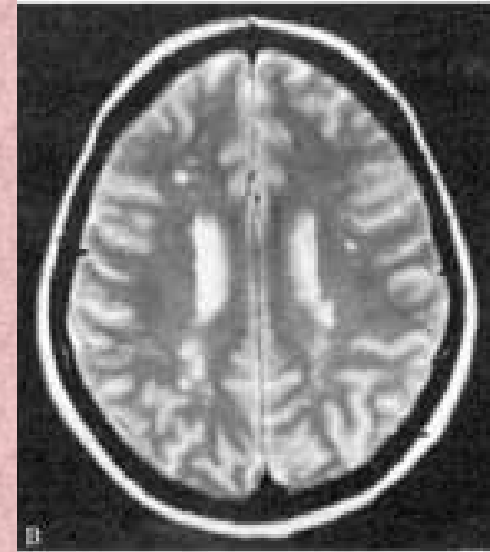
- Sourander, P.; Walinder, J. :Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. *Acta Neuropath.* 39: 247-254, 1977.
- Sonninen, V.; Savontaus, M.-L. : Hereditary multi-infarct dementia. *Europ. Neurol.* 27: 209-215, 1987.

gen identifikován 1996 (Nature; Joutel et al.).

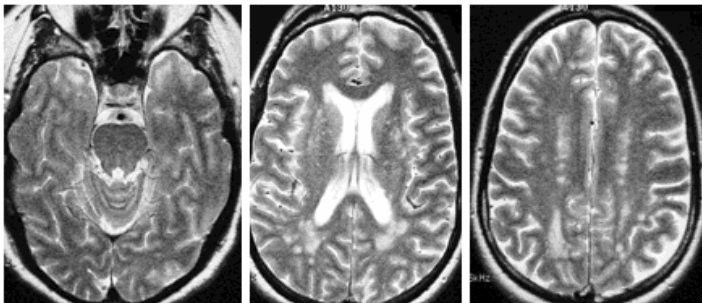
2003 popsán případ koincidence s AN (Thijs et al.).

- postihuje relativně **mladší jedince** (max.32-40 let) bez rozdílu pohlaví, smrt v průměru 12 let od prvních příznaků.
- v anamneze častá **migréna** (22%), často sdružená (aura v 65%), s časným začátkem (20-40%)
- recidivující CMP – **subkortikální infarkty lacunárního typu** (70-90%)
- **subkortikální demence (vždy)**
- **neuropsychiatrické příznaky** – afektivní poruchy, psychotické (u subtypu II + III: 12 – 24%), epileptiformní záchvaty (6-10%)
- poruchy chůze, pseudobulbární symptomatika, ataxie, bradykinese, inkontinence, poruchy řeči, zraku, sluchu, thalamické bolesti.
- nemoc bývá často v počátečních stádiích považována za RS
- na rozdíl od amyloidosy není rychlá progresse

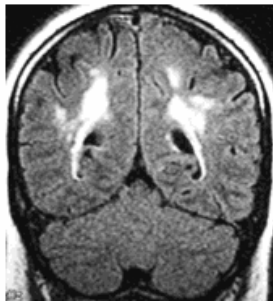
- Mnohočetné **infarkty malých arterií** v hloubi bílé hmoty
- Charakteristické změny – lacunární infarkty téměř vždy v capsula externa, obvykle v bazálních gangliích, thalamu, ale i kmeni a velmi typicky temporopolárně.



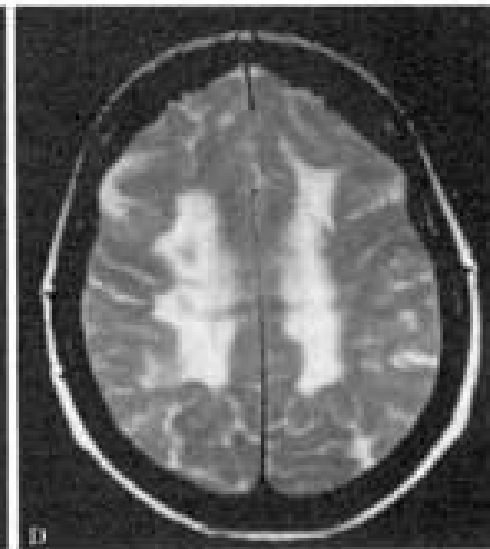
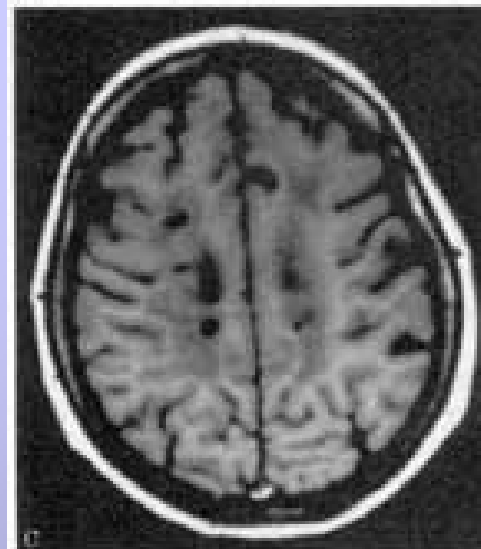
CADASIL - MRI brain



T2 - axial



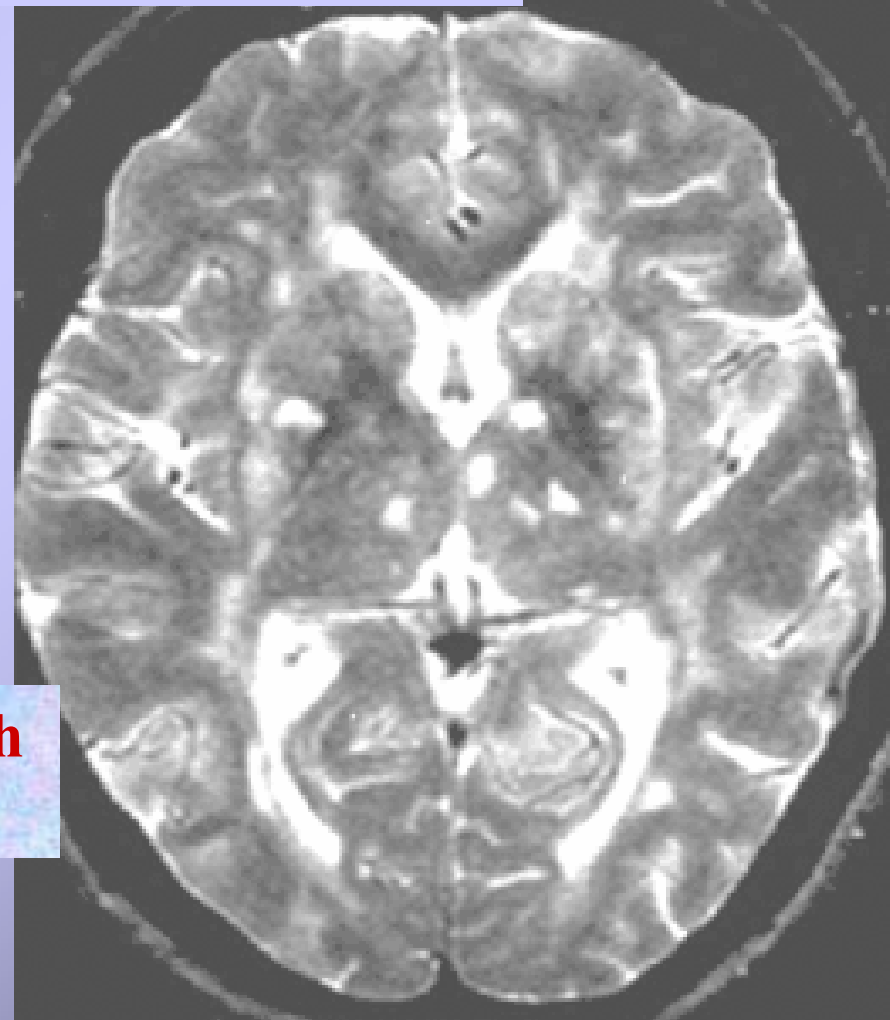
FLAIR - coronal



Incidence:

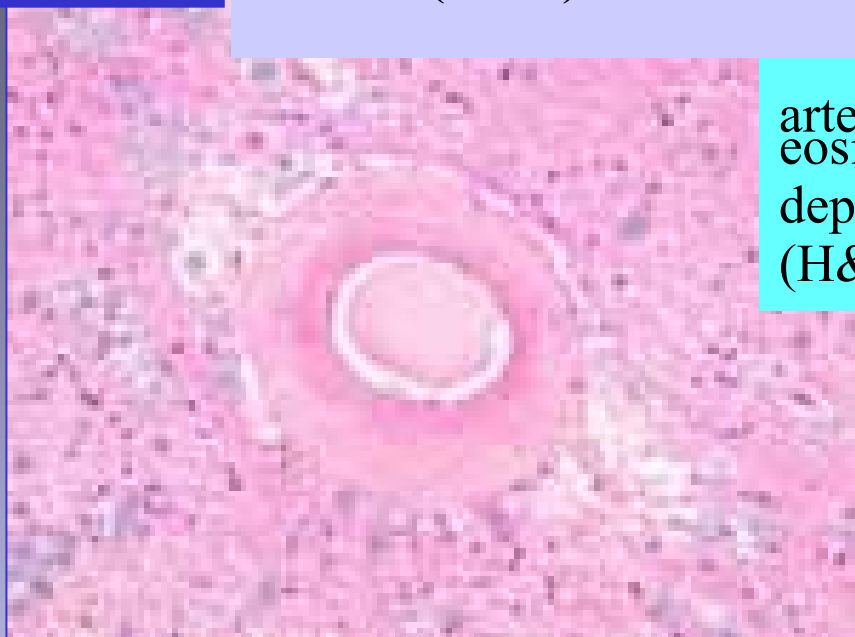
údajně v USA postihuje 38 - 60% migreniků s aurou (!)

**skutečný výskyt v našich podmínkách
výrazně podhodnocen !**



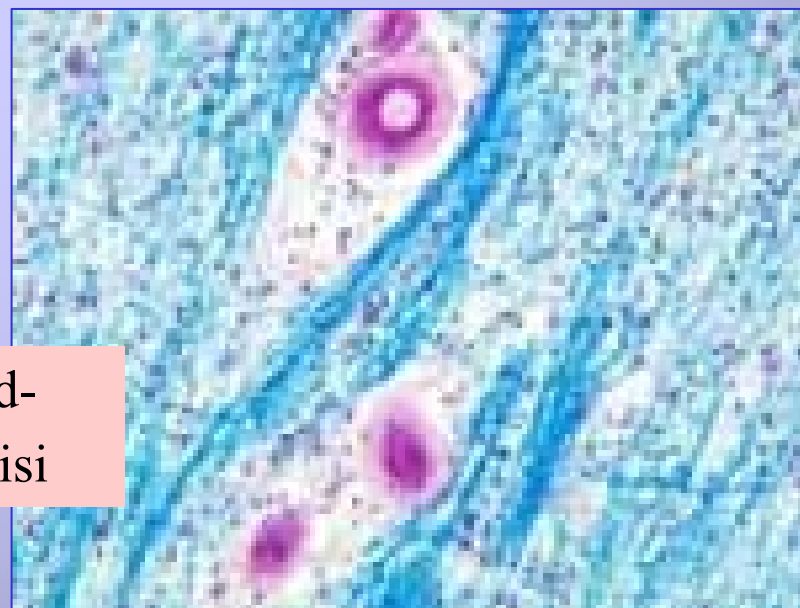
CADASIL

Kožní biopsie – stěna cévní obsahuje GOM – granulární osmofilní materiál (PAS+) v tunica media, bez ztlustění bazální laminy.



arterial thickening secondary to an eosinophilic deposit of unknown origin (H&E, 160X). Courtesy of Dr. J. Parisi

the arterial deposit shows PAS (Periodic Acid-Schiff) positivity, 40X. Courtesy of Dr. J. Parisi

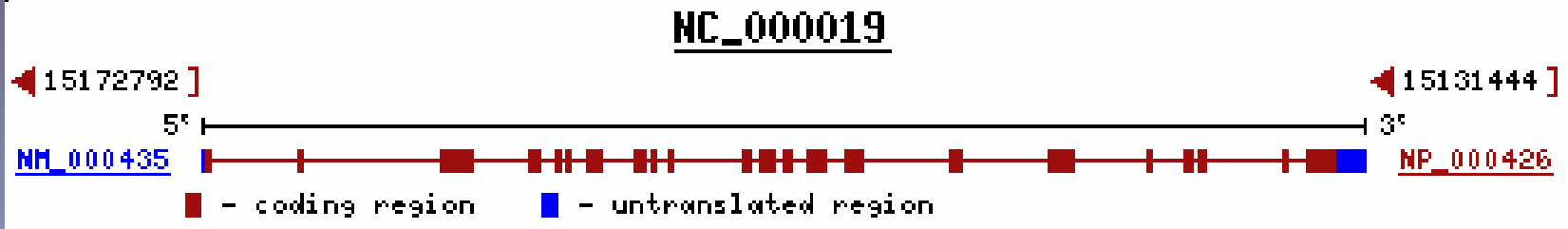


(Mayo Clinic, Rochester, MN).

NOTCH 3

Tournier - Laserve et al. 1993

19p13.13-19p13.12



CADASIL

5' NOTCH3 1K 2K 3K 4K 5K 6K 7K 8091 3'

Notch homolog 3

Legend:

- CDS
- gene
- region/SNP
- sequence fragment shown

Sequence:

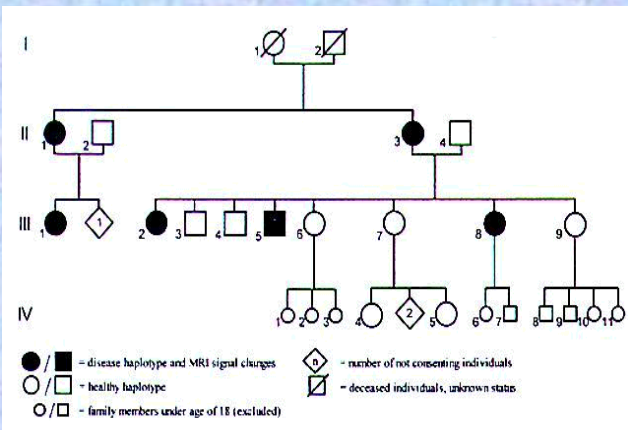
```
3841 GCCTCGAGAG CTTACGGGGC CCGCAGTGCC AGACGCTGCT GGATTGGTGC AGCCGCCAGC NOTCH3
      L E S F T G P Q C Q T L V D W C S R Q P Notch homolog 3
3101 CTTGTCAAAA CGGGGGTGCG TGCCTCCAGA CTGGGGCCTA TTGCCCTTGT CCCCCTGGAT NOTCH3
      C Q N G G R C V Q T G A Y C L C P P G W Notch homolog 3
3161 GGAGCCGAGC CCTCTGTGAC ATCCGAGCT TGCCTGCAG GGAGGCCGCA GCCCGATCC NOTCH3
      S G R L C D I R S L P C R E A A A Q I G Notch homolog 3
3221 GGGTCCGGCT GGAGCAGCTG TGTACGGCGG GTGGGCAGTG TGTGGATGAA GACAGCTCCC NOTCH3
      V R L E Q L C Q A G G Q C V D E D S S H Notch homolog 3
3281 ACTACTGCCT GTCCCCAGAG GCCGCTACTG GTAGCCACTG TGACAGGAG GTGGACCCCT NOTCH3
      Y C V C P E G R T G S H C E Q E V D P C Notch homolog 3
3341 GCTTGGCCCA GCCCTGCCAG CATGGGGGGA CCTGCCGTGG CTATATGGGG GCCTACATGT NOTCH3
      L A Q P C Q H G G T C R G Y M G G Y M C Notch homolog 3
3401 GTGAGTGTCT TCCTGGCTAC AATGGTGATA ACTGTGAGGA CGACGTGGAC GAGTGTGCCCT NOTCH3
      E C L P G Y N G D N C E D D V D E C A S Notch homolog 3
3461 CCCAGCCCTG CCAGCAGGGG GGTTCATGCA TTGACCTCCT GGCCCGCTAT CTCTGCTCCT NOTCH3
      Q P C Q H G G S C I D L V A R Y L C S C Notch homolog 3
3521 GTCCCCCAGG AACGCTGGGG GTGCTCTGCG AGATTATGTA GGATGACTGC GGCCAGGCC NOTCH3
      P P G T L G V L C E I N E D D C G P G P Notch homolog 3
3581 CACCGTGGA CTCAGGGCCC CCGTGCCTAC ACATGGCAC CTGCGTGSAC CTGCTGGGTS NOTCH3
      P L D S G P R C L H N G T C V D L V G G Notch homolog 3
3641 GTTTCGGCTG CACCTGTCCC CCAGATACA CTGGTTTGGC CTGCGAGGCA GACATCARTG NOTCH3
      F R C T C P P G Y T G L R C E A D I N E Notch homolog 3
3701 AGTGTCCGTC AGGTGCCTGC CACGGGGCAC ACACCCGGGA CTGCGTGCAG GACCCAGGCC NOTCH3
      C R S G A C H A A H T R D C L Q D P G G Notch homolog 3
3761 GAGGTTTCCG TTGCCCTTGT CATGCTGGCT TCTCAGGTCC TCGCTGTCAG ACTGTCCCTGT NOTCH3
      G F R C L C H A G F S G P R C Q T V L S Notch homolog 3
3821 CTCCTCCGCA GTCCAGCCA TGCCAGCATG GAGGCCAGTG CCGTCTAGC CCGGTCCTG NOTCH3
      P C E S Q P C Q H G G Q C R P S P G P G Notch homolog 3
3881 GGGTGGGCT GACCTTCACC TGTACTGTG CCCAGCCGTT CTGGGTCGG CGTTCCGAGC NOTCH3
```

dbSNP:18498676

Vazba na chromozom 19 – 3 subtypy (Mellis et al; 2004)

subtyp 1: TIA, lakunární infarkty, demence, migréna: mutace na genu notch 3 CADASIL locus

subtyp 2: Demence + migréna: Zatím popsána jedna rodina v Německu



Popsány 4 markery na chromozomu 19. (D19S226, D19S199, D19S244, D19S253). Na Notch 3 žádná mutace nezjištěna!

subtyp 3: Migréna s časným začátkem a frekventními záchvaty, afektivní poruchy a psychotické projevy. Onemocnění se pojí s postižením p13.1 na 19. chromozomu. (genetické markery D19S221, D19S226, D19S199)

Diagnóza CADASIL :

možná:

- věk >50 let
- TIA, demence
- st. lacunaris na zobrazovacích metodách (– zjm. typická distribuce na MRI)
- možná genetická vazba (nekompletní údaje)

pravděpodobná:

- kožní biopsie – průkaz GOM v tunica media
- genetická vazba – kompletní údaje

prokázaná:

- mutace NOTCH 3, (19p13.13-19p13.12)

Laboratories offering clinical testing:**Berlin, Germany****Alfred Cornelis Looman, Dr, PhD****Leiden University Medical Center, Department of Clinical Genetics****Leiden, Netherlands****Egbert Bakker, PhD****London Health Sciences Centre****London, Ontario, Canada****Peter J Ainsworth, BSc, PhD, MBChB, FRCPC****Royal Devon & Exeter Hospital****Exeter, United Kingdom****Sian Ellard, BSc, PhD, MRCPATH**

CADASIL

terapie :

Acetazolamid - 17mg/kg (Stroke:Chabriat et al;200)

EISAI (červen 2005) CADASIL STUDY:
multicentrická studie ověřující efektivitu
a bezpečnost terapie Donepezilem.

Sjezd Sekce Kognitivní Neurologie ČLS JEP

DE-2-MENTIA 21.10. 2005 Pardubice

WWW.kognice.cz

kognitivneurologie@seznam.cz

