

Д.Б. ПОТОЛОВА¹, Т.А. ДОВБОНОС²¹КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»²Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

CADASIL і церебральна венозна ангиома. Клінічний випадок та огляд літератури

Представлено огляд наукової літератури та опис клінічного випадку поєднаної артеріальної та венозної цереброваскулярної патології — церебральної автосомно-домінантної артеріопатії з підкірковими інфарктами й лейкоенцефалопатією (CADASIL) і венозної ангиоми мозку. CADASIL належить до рідкісних захворювань нервової системи, але водночас є найпоширенішою моногенною ангиопатією головного мозку, що призводить до раннього виникнення гострих і хронічних розладів мозкового кровообігу. Висвітлено сучасні погляди на епідеміологію, етіопатогенез, клініку, діагностику та менеджмент зазначеної патології. Представлені оновлені дані щодо поширеності типових і атипичних мутацій гена *NOTCH3*, значення накопичення в судинній стінці змінених білків для розвитку селективної вазоконстрикції та інших етапів каскаду патологічних судинних порушень, а також щодо ролі перичитів у розвитку генетично детермінованої васкулопатії. Наведено результати досліджень корелятивних зв'язків між варіантами мутацій гена *NOTCH3* та клінічною картиною захворювання, а також аналіз особливостей генотипу й фенотипу в пацієнтів із CADASIL у різних регіонах. Проведено ретроспективний аналіз становлення сучасних клінічних критеріїв CADASIL, які мають високу чутливість і специфічність та забезпечують швидкий скринінговий відбір пацієнтів для генетичного тестування з метою остаточної верифікації діагнозу. Використання клінічних критеріїв як діагностичного інструмента показано на прикладі власного клінічного спостереження. Описано еволюцію терапевтичних підходів і вторинної профілактики судинних уражень великого мозку за наявності CADASIL.

Ключові слова: CADASIL, церебральна автосомно-домінантна артеріопатія, підкіркові інфаркти, лейкоенцефалопатія, *NOTCH3*, церебральна венозна ангиома, перичит, підкіркова судинна деменція.

Церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL) належить до рідкісних захворювань нервової системи, але це найпоширеніша моногенна васкулопатія головного мозку, що асоціюється з 1—5 % випадків інсульту [1, 2, 58]. Відомо, що після 65 років 80 % пацієнтів із цією генетично детермінованою ангиопатією мають певні неврологічні порушення, які впливають на якість їхнього життя та родинні стосунки [60]. За деякими даними, церебральний кровотік у хворих на CADASIL може знижуватися на 6 % протягом кожних двох років спостереження, що пояснює часте раннє виникнення ішемічних вогнищ і гострих

порушень мозкового кровообігу. Так, у 75 % випадків діагностованої CADASIL повторні інсульти або транзиторні ішемічні атаки (TIA) виникають, починаючи з 40—50 років. Наявність CADASIL асоціюється зі статистично значущим скороченням тривалості життя хворих порівняно із загальною популяцією [16]. Тому в світовій літературі в останні десятиріччя зберігається інтерес до цієї патології, але лише окремі праці висвітлюють сучасний стан проблеми CADASIL у вітчизняних літературних джерелах [1, 2].

Розвиток CADASIL пов'язують із патологічними варіантами гена *NOTCH3* на хромосомі 19p13.12, який кодує великий трансмембранний рецептор [33, 34, 37, 55]. *NOTCH3* складається із 33 екзонів, але близько 98 % спадкових або спорадичних мутацій відбуваються в екзонах 2—25, які кодують

Стаття надійшла до редакції 16 вересня 2024 р.
Статтю прийнято до друку 28 жовтня 2024 р.

34 послідовності, подібні до епідермального фактора росту (EGFR), на позаклітинному домені [46, 58]. У більшості випадків CADASIL виявляють місенс-мутації гена *NOTCH3* (нині відомо понад 280) у позаклітинному домені, які призводять до надлишку цистеїну в межах певного домену трансмембранного білка, що змінює його третинну структуру та функцію [35].

Останніми роками зроблено спроби визначити вплив виду мутації на клінічні вияви та перебіг захворювання [18, 26]. Так, J.W. Rutten та співавт. виявили кореляцію між генотипом і фенотипом у хворих на CADASIL залежно від положення мутації вздовж 34 доменів EGFR. Відповідно до результатів цього дослідження в осіб з 1—6 патологічними варіантами EGFR спостерігається розвиток інсульту на 12 років раніше, більше вогнищ ураження на магнітно-резонансних томограмах головного мозку та нижчі показники виживання порівняно з випадками наявності мутацій в 7—34-му домені EGFR [46]. У решті (2—5 %) пацієнтів розвиток CADASIL пов'язують із так званими атиповими мутаціями (зі збереженням нормальної кількості цистеїну, гомозиготна, нульова мутація та зміни інших асоційованих генів) [1, 36]. Y. Cao та співавт. провели порівняльний аналіз фенотипу CADASIL, асоційованого з типовими й атиповими мутаціями гена *NOTCH3*. За даними про 298 випадків мутацій гена *NOTCH3*, що зберігають цистеїн, шляхом клініко-нейровізуалізаційного порівняння виявлено вищу частоту когнітивних порушень і церебральних мікрокрововиливів, менше ураження білої речовини в передньополукульних ділянках скроневі частки та зовнішній капсулі порівняно з виявами CADASIL у разі типових мутацій гена *NOTCH3* [10].

Низка досліджень останніх років присвячені вивченню особливостей генотипу та фенотипу в популяціях окремих регіонів Європи, Азії та Америки [41, 61]. Установлено, що в азіатських країнах частіше виявляють мутації генів *R544C* і *R607C*, а пацієнти схильніші до церебральних ішемічних уражень та когнітивних розладів [30, 35]. В осіб європеїдної раси частіше трапляються мутації генів *R1006C* і *R141C*, а в клінічній картині здебільшого спостерігаються напади мігрені та нейропсихічні порушення [41]. У грецькій популяції виявлено поширеність мутацій генів *R169C* і *R182C* з подібністю клінічної симптоматики CADASIL до маніфестації хвороби в інших європейських країнах [43].

Специфічною патологічною ознакою CADASIL, за даними електронно-мікроскопічного дослідження, є відкладення гранулярних осміофільних включень і позаклітинного домену *NOTCH3* усередині або поряд із базальною мембраною гладеньких м'язових клітин та перичитів. Вважається, що ці накопичення патологічно змінених білків підсилюють чутливість судинної стінки до ангіотензину II, провокуючи селективну системну мікросудинну вазоконстрикцію, а також експресію колагену I типу

шляхом активації передачі сигналів трансформувального фактора росту- β . Каскад наступних патологічних судинних змін — це пошкодження ендотелію, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра, потовщення судинних стінок унаслідок всотування плазматичних білків і проліферації компонентів базальної мембрани. Розвиток гіалінової дегенерації та фіброзу артеріол призводить до звуження їхнього просвіту і, як наслідок, до виникнення перфузійних та мікроциркуляторних розладів, здебільшого в білій речовині головного мозку [11, 51, 57]. Ці патогенетичні механізми пояснюють особливу чутливість пацієнтів із CADASIL до підвищення системного артеріального тиску, що частіше призводить до розвитку як ішемічних, так і геморагічних порушень мозкового кровообігу, ніж у хворих з артеріальною гіпертензією без спадкової артеріопатії [25, 29, 37]. Більшість пацієнтів, окрім генетично детермінованої патології, мають традиційні чинники ризику інсульту, вплив на які може міняти клінічну маніфестацію та прогресування цереброваскулярних порушень [24, 33]. Так, недавній проспективний аналіз у когорті з 555 пацієнтів із CADASIL продемонстрував суттєве зниження ризику розвитку інсульту та деменції в осіб, які відмовилися від куріння тютюну [49]. Це свідчить про доцільність суворішого дотримання рекомендацій щодо первинної та вторинної профілактики інсульту за наявності CADASIL шляхом впливу на його модифіковані предиктори.

Типові клінічні вияви CADASIL знайшли відображення в акронімі [28, 39, 42]. Огляд літератури переконливо демонструє домінування мігрені, нейропсихіатричних змін (розладів настрою, поведінки та когніції з прогресуванням до підкіркової деменції), повторних ТІА, лакунарних інфарктів, епілептичних нападів у клінічній маніфестації хвороби [6, 7, 27]. Новим поштовхом для дослідження CADASIL стала епідемія коронавірусної хвороби 2019 і збільшення кількості судинних подій на її тлі [3, 12, 52].

CADASIL трапляється в осіб обох статей з майже однаковою частотою (від 2 до 5 випадків на 100 тис.) незалежно від расової приналежності та географічного регіону. У літературі представлені випадки ранньої маніфестації цієї спадкової церебральної артеріопатії в чоловіків [2], хоча дебют захворювання до 50-річного віку вважається характернішим для пацієнтів жіночої статі [57]. Метааналіз, проведений L. Jiménez-Sánchez та співавт., із залученням 4 системних оглядів літератури з цієї тематики, виявив статистично значуще переважання помірних і тяжких виявів захворювання в осіб чоловічої статі [26].

На думку багатьох науковців, захворювання часто не діагностується або тривало неправильно діагностується, тому справжня частота CADASIL у загальній популяції може бути більшою [31, 55]. Відомо, що золотим стандартом діагностики CADASIL є дослідження гена *NOTCH3* в локусі 19p13, але

Т а б л и ц я 1

Оновлені японські критерії CADASIL (і. Mizuta et al.) (38)

Критерії

Клінічні	Вік початку: клінічні симптоми або ураження білої речовини з'являються у віці до 55 років. Клінічні вияви: наявність щонайменше двох із наступних ознак: а) субкортикальна деменція, ознаки ураження довгих шляхів або псевдобульбарний параліч; б) інсультподібні епізоди з вогнищевим неврологічним дефіцитом; в) розлади настрою; г) мігрень. Автосомно-домінантний тип успадкування. Нейровізуалізація: ураження білої речовини, що охоплюють передньоскроневі ділянки, виявлені на магнітно-резонансних та комп'ютерних томограмах. Заперечення інших причин ураження білої речовини (адренолейкодистрофія, метакроматична лейкодистрофія тощо)
Генетичні	Мутації гена <i>NOTCH3</i> , локалізовані в екзонах 2—24, що призводять до втрати або збільшення залишків цистеїну в домені, подібному до епідермального фактора росту. Випадки варіантів, які не зберігають залишки цистеїну, слід ретельно оцінювати за допомогою біопсії шкіри або досліджень сегрегації
Патологічні	Наявність гранулярного осміофільного матеріалу (GOM), виявленого за допомогою електронної мікроскопії, є ключовою ознакою CADASIL. Імуногістохімічне фарбування позаклітинного домену <i>NOTCH3</i> також є корисним

Т а б л и ц я 2

Градація достовірності діагнозу CADASIL за оновленими японськими критеріями (і. Mizuta та співавт.) (38)

Категорія	Критерії
Достовірний CADASIL	Ураження білої речовини за даними магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії. Клінічні критерії. Генетичні та/або патологічні критерії
Імовірний CADASIL	Відповідають клінічним критеріям 1—5
Можливий CADASIL	Наявність аномальних уражень білої речовини (Fazekas grade ≥ 2) і щонайменше один із таких критеріїв: • Вік ≤ 55 років. • Щонайменше один із симптомів клінічних критеріїв 2

відмова пацієнтів нерідко зумовлена високою вартістю дослідження та відсутністю таргетної терапії, що потребувало б верифікації діагнозу. З іншого боку, приводом для проведення ефективної генетичної діагностики є ретельний скринінг пацієнтів, що потребує обізнаності лікарів із клінічними критеріями генетично детермінованих форм хвороби малих судин.

Перша спроба розробки клінічної оцінки ризику наявності CADASIL була зроблена P. Davous у 1998 р. [15]. Запропонований метод визначення ймовірності захворювання передбачав аналіз результатів клінічного, нейровізуалізаційного, генеалогічного та генетичного досліджень (хоча застосування останнього не вважалося обов'язковим). Чутливість діагностики за цими критеріями не задовольняла багатьох науковців, оскільки ґрунтувалася на обов'язковому сімейному анамнезі та автосомно-домінантному типі успадкування, що не враховувало випадків спорадичних мутацій. Окрім того, згідно з цими критеріями не брались до уваги

дані хворих на CADASIL зі супутньою серцево-судинною патологією та традиційними набутими предикторами інсульту (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет тощо). Нейровізуалізаційним критеріям бракувало специфічності щодо локалізації уражень білої речовини головного мозку.

З огляду на виявлені обмеження I. Mizuta та співавт. у 2017 р. запропонували оновлені критерії CADASIL (табл. 1), які ґрунтуються на результатах дослідження 102 пацієнтів із CADASIL, в яких ідентифіковано 40 місенс-мутацій гена *NOTCH3* в Японії.

Наявність тих чи тих клініко-параклінічних результатів обстеження хворих дає змогу встановити діагноз CADASIL із різним ступенем достовірності (табл. 2).

За даними розробників, оновлені японські критерії мають чутливість 97,3 % і специфічність 80,6 %, яка знижується до 7,5 % у пацієнтів за відсутності виявлених мутацій. Однак самі автори вказували на те, що ці критерії створені шляхом аналізу результатів обстеження лише японських

Т а б л и ц я 3
Шкала CADASIL (F. Pescini та співавт.) (44)

	Бал
Мігрень	1
Мігрень з ауурою	3
TIA/інсульт	1
TIA/інсульт < 50 років	2
Психіатричні розлади	1
Когнітивне зниження/деменція	3
Лейкоенцефалопатія	3
Лейкоенцефалопатія, що поширюється до скроневого полюса	1
Лейкоенцефалопатія, що поширюється на зовнішню капсулу	5
Підкіркові інфаркти	2
Сімейна історія принаймні в одному поколінні	1
Сімейна історія* принаймні в двох поколіннях	2

Примітка. * Принаймні 1 із типових порушень (головний біль, TIA/інсульт, зниження когнітивних функцій, психічні порушення).

пацієнтів із CADASIL, що з огляду на виявлені відмінності генотипу та фенотипу захворювання в різних регіонах світу потребує подальших досліджень.

Клінічне застосування як простий і досить точний інструмент клінічного скринінгу знайшла також шкала CADASIL, упроваджена в 2012 році F. Pescini та співавт. [44] (табл. 3). Сумарна оцінка 15—25 балів свідчить на користь клінічного діагнозу CADASIL і є підставою для призначення генетичного тестування. Діагностика CADASIL за цією шкалою має чутливість 96,7 % і специфічність 74,2 %.

Диференційну діагностику проводять з багатовогнищевим ішемічним ураженням мозку на тлі гіперкоагуляції, MELAS, підкірковою артеріосклеротичною енцефалопатією, васкулітами, хворобою дрібних судин, асоційованою з COL4A1, HTRA1, катепсин А асоційованою артеріопатією з інсультами та лейкоенцефалопатією (CARASAL), хворобою спектра оптикомієліту [13, 34].

Менеджмент випадків ішемічного інсульту й TIA на тлі CADASIL проводять згідно з міжнародними рекомендаціями лікування та профілактики інсульту. У консенсусних рекомендаціях Європейської академії неврології 2020 року зазначено, що тромболізис не рекомендований у разі лакунарного інсульту в пацієнтів із CADASIL [32]. Рекомендації Європейської організації інсульту (ESO, 2021) не містять переконливих доказів проти внутрішньовенного тромболізу у випадку легких інсультів, хоча CADASIL у них не згадується [9]. Описані в літературі п'ять випадків тромболізу у хворих на гострий ішемічний інсульт із верифікованим CADASIL не супроводжувалися геморагічними ускладненнями та мали добрий клінічний

наслідок, що вказує на доцільність подальших спостережень [45].

S. Xiao та співавт. повідомили про клінічний випадок великовогнищевого церебрального інфаркту, спричиненого оклюзією в другому сегменті лівої середньої мозкової артерії, який виник через 4 міс після встановлення 52-річному пацієнту діагнозу CADASIL. Після оцінки користі та ризику хворому була проведена внутрішньочерепна судинна тромбектомія та балонна дилатаційна ангіопластика, потім — тримісячна подвійна антиагрегантна терапія з наступним переходом на застосування одного антитромбоцитарного засобу. Після лікування зареєстровано зменшення неврологічного дефіциту з 6 до 2 балів за шкалою NIHSS та відсутність геморагічних ускладнень за даними комп'ютерної томографії головного мозку в динаміці [54].

J. Murra та співавт. у ретроспективному дослідженні 455 випадків продемонстрували безпечний профіль застосування антиагрегантів щодо геморагічних ускладнень у хворих на CADASIL [40]. Про безпечність використання антитромбоцитарної терапії за наявності CADASIL повідомляли також інші дослідники [21]. Застосування антикоагулянтів має застереження більшості дослідників з огляду на потенційне збільшення ризику інтракраніального крововиливу, але є актуальним за наявності кардіоемболічних предикторів, що потребує оцінки користі та ризику в кожному випадку [49]. Вторинна профілактика шляхом контролю судинних чинників ризику інсульту, таких як артеріальна гіпертензія, діабет, гіперхолестеринемія, гіпергомоцистеїнемія та куріння, залишається наріжним каменем менеджменту пацієнтів із CADASIL [56].

На думку більшості дослідників, гострі напади мігрені слід лікувати за звичайними схемами [20, 22, 59]. Деякі застереження щодо недоцільності та небезпечності застосування триптанів у хворих на CADASIL з огляду на вазоконстрикторні механізми патогенезу захворювання не знаходять достатньої підтримки. Низка недавніх проведених випробувань не виявили суттєвого збільшення неврологічного дефіциту та ризику інсульту на тлі прийому триптанів за наявності CADASIL.

Нейрокогнітивні та психічні розлади є показанням для спостереження в психіатра чи психотерапевта залежно від ступеня їхньої виразності. Цілеспрямовані дослідження ефективності застосування психотропних препаратів обмежені, хоча є повідомлення про успішні випадки застосування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в пацієнтів із депресивними симптомами [2, 4].

Клінічний випадок

Пацієнтка П. віком 44 років була госпіталізована зі скаргами на нудоту, головний біль, запаморочення, хиткість при ході, які виникли гостро. Стан пацієнтки порушився напередодні ввечері, коли

підвищився артеріальний тиск до 180 мм. рт. ст, з'явився головний біль. По медичну допомогу відразу не звернулась. Лише наступного дня, коли родичі помітили у хворой зміну поведінки, уповільнену реакцію на мовні звертання, була викликана бригада екстреної медичної допомоги.

Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви чисті, набряки відсутні. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла 36,6 °С, пульс 88 уд./хв, ритмічний, артеріальний тиск — 125/80 мм рт. ст., дихання 18/хв, сатурація 95 %. Дихання везикулярне, тони серця ритмічні, звучні. Живіт безболісний під час пальпації, печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується, симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Неврологічний статус: свідомість ясна, за шкалою ком Глазго — 15 балів, орієнтована в часі, просторі та власній особистості. Менінгеальні ознаки відсутні. Мова не порушена, але на питання відповідає із затримкою, відзначається когнітивне зниження (Монреальський когнітивний тест (МОСА) — 30/23 бали), утруднення відтворення складних синтаксичних конструкцій, зниження короткочасної пам'яті, пригадування й абстрактного мислення. Очні щілини та зіниці симетричні, середнього розміру. Об'єм рухів очних яблук повний. Конвергенція збережена. Ністагм горизонтальний дрібнохвостатий у крайніх відведеннях очних яблук. Обличчя симетричне. Ковтання, фонація не порушені. Глотковий і піднебінний рефлекс збережені. Тест на дисфагію негативний. Язик по середній лінії. Сила м'язів кінцівок 5/5 балів. М'язовий тонус збережений. Анізорефлексія з рук та ніг S > D. Патологічні стопні рефлексі відсутні. Чутливих розладів не виявлено. Координаторні проби виконує з легким мимопопаданням у лівих кінцівках. У позі Ромберга незначне похитування. Функцію тазових органів контролює. Оцінка за шкалою NIHSS — 2 бали, модифікованою шкалою Ренкіна — 1 бал, індекс Бартеля — 80 балів, за шкалою Брайдена — 19 балів.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 152 г/л, еритроцити — $4,78 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $8,9 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли — 2 %, паличкоядерні — 4 %, сегментоядерні — 74 %, лімфоцити — 18 %, моноцити — 2 %, тромбоцити — $219 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 13 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза в крові — 5,8 ммоль/л, сечовина — 2,7 ммоль/л, загальний білірубін — 12,7 мкмоль/л, креатинін — 77 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 15 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 14 Од/л, холестерин — 5,1 ммоль/л.

Електроліти крові: натрій — 137 ммоль/л, калій — 4,2 ммоль/л, хлор — 98 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс — 108 %, фібриноген — 2,99 г/л.

Тести на RW та ВІЛ-інфекцію негативні.

Аналіз сечі в межах норми.



Рис. 1. МРТ головного мозку пацієнтки П. МР-картина вогнища гострої ішемії в правій скроневій частці на DWI (стрілка)

Електрокардіограма: ритм синусний, регулярний, синусова тахікардія.

Рентгенографія органів грудної порожнини: без патологічних змін.

За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку виявлено МР-картину вогнища гострої ішемії в правій скроневій частці (рис. 1), перенесених лакунарних інфарктів у лобних, тім'яних і скроневих частках, проєкції базальних ядер в обох півкулях головного мозку (рис. 2), ознаки венозної ангіоми правої лобної частки (рис. 3).

З огляду на вік пацієнтки до 50 років, відсутність традиційних набутих предикторів цереброваскулярної патології, а також двобічні (майже симетричні) множинні гіперінтенсивні ураження білої речовини із залученням передньоскроневих ділянок (полюси скроневої частки) та проєкції зовнішньої капсули, а також уточнені анамнестичні дані про виявлення подібних нейровізуалізаційних змін і неврологічних порушень у батька пацієнтки проведено аналіз відповідності клініко-параклінічних даних діагностичним критеріям церебральної автосомно-домінантної артеріопатії із субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL). На основі клінічної картини, характерних МРТ-змін і даних сімейного анамнезу оцінка за шкалою CADASIL за критеріями F. Pescini та співавт. [44] становила 17 балів. Висока ймовірність CADASIL за клінічними критеріями є показанням для проведення генетичного обстеження для виявлення мутацій гена *NOTCH3* (метод аналізу послідовностей або пошуку генетичних делецій та дуплікацій). Однак пацієнтка відмовилась від генетичного тестування через його високу вартість.

Проведено диференційну діагностику з низкою патологій, переважно спектра хвороби дрібних судин, мітохондріальними та іншими рідкісними

Рис. 2. Ознаки перенесених лакунарних інфарктів у білій речовині лобних, тім'яних та скроневих часток із субкортикальною та перивентрикулярною локалізацією в обох півкулях головного мозку (у проекції променистого вінця, базальних ядер, внутрішньої та зовнішньої капсули)

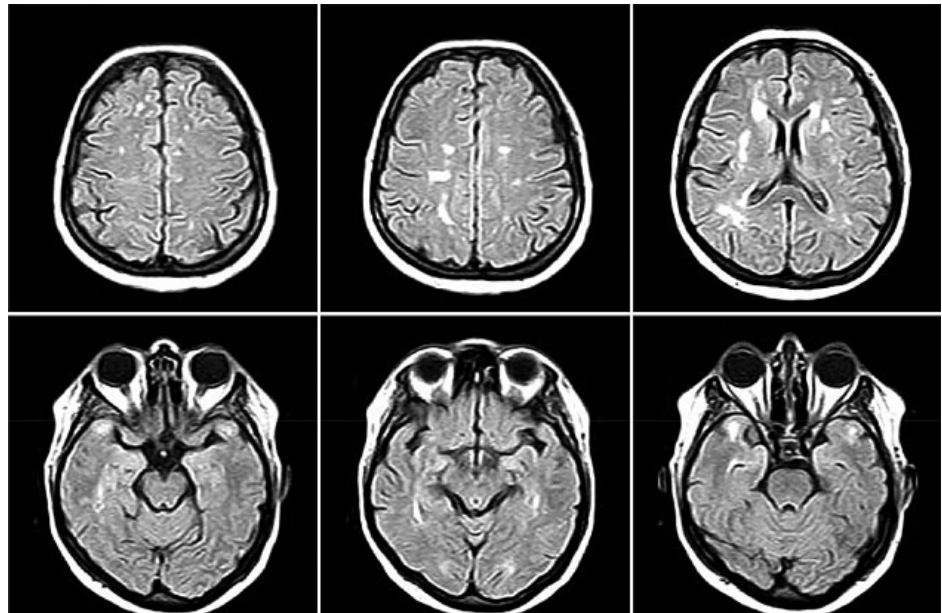
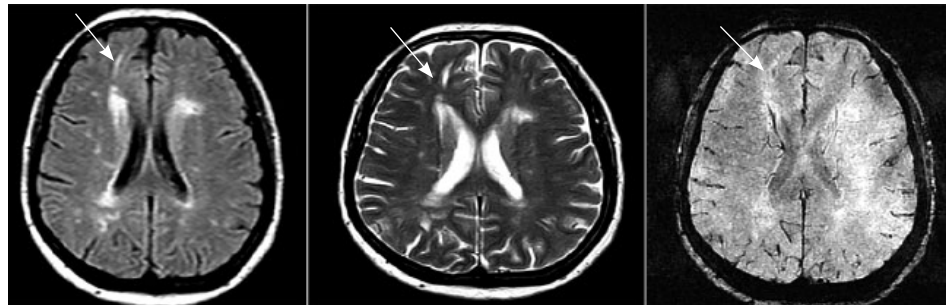


Рис. 3. МРТ головного мозку. Венозна ангиома правої лобної частки на T1, T2-зважених і VEN BOLD зображеннях (стрілка)



генетично детермінованими захворюваннями. Незначна тривалість (1—2 роки) та контрольованість артеріальної гіпертензії, відсутність ознак атеросклеротичного ураження церебральних судин, миготливої аритмії, цукрового діабету заперечували традиційний генез хронічних дисциркуляторних порушень і лакунарного інфаркту. Характеристика нейрокогнітивного статусу та зміни на МРТ головного мозку не були типовими для ранніх виявів деменцій при хворобі Альцгеймера, деменції з тільцями Леві, а також відсутність ендокринопатій заперечували діагноз мітохондріальної енцефалопатії MELAS. Жіноча стать і відсутність поліорганного ураження (серця, нирок, очей, шкіри тощо) свідчили про відсутність лізосомних хвороб накопичення, зокрема хвороби Фабрі. Перебіг захворювання та клініко-нейровізуалізаційні дані не відповідали критеріям розсіяного склерозу й хвороб спектра оптикомієліту.

Проведено стаціонарне лікування, що передбачало антиагрегантну, гіпотензивну та симптоматичну терапію. Пацієнтка виписана зі стаціонару з поліпшенням стану: регресували загальноомозкові симптоми (головний біль, запаморочення, нудота), відновилася рівновага та координація рухів.

Описаний клінічний випадок є першим повідомленням про поєднання CADASIL із венозною

ангіомою у доступних наукових джерелах. У літературі описані поодинокі випадки CADASIL за наявності кавернозної мальформації [8, 62] та хронічної венозної недостатності [56]. Рідкісність цих знахідок може свідчити про випадковість поєднання артеріальної та венозної патології головного мозку. З іншого боку, результати сучасних патоморфологічних досліджень у хворих на CADASIL дали підставу припустити ймовірну провідну роль пошкодження або дефіциту перицитів у патогенезі захворювання [23, 47]. Дослідники вважають, що критичним для розвитку цереброваскулярних розладів у разі CADASIL є патологія перицито-ендотеліальної взаємодії. Порушення мікроциркуляторного русла та секреторна дисфункція перицитів може призводити до поступової втрати нейронів і гліальних клітин в уражених ділянках мозку. Перицитарна недостатність спричиняє не лише зниження притоку крові до клітин мозку, а й церебральну венозну недостатність, про що можуть свідчити часто наявні розширення периваскулярних просторів Вірхова—Робіна у пацієнтів із CADASIL. Генетично детермінована патологія перицитів продемонстрована також у розвитку церебральних кавернозних мальформацій [14] і артеріовенозних мальформацій [53]. Тому випадки

поєднаної артеріально-венозної патології у хворих на CADASIL, асоційованої з дисфункцією перicyтів, можуть відкрити нові можливості у розумінні патогенезу захворювання та сприяти розробці в майбутньому відповідної таргетної терапії [17, 50].

Висновки

Упровадження в широку клінічну практику сучасних критеріїв діагнозу CADASIL сприятиме підвищенню якості діагностики та поліпшенню

менеджменту хворих із цією спадковою моногенною хворобою.

Перебіг CADASIL як найпоширенішої моногенної ангіопатії може також залежати від наявності та модифікованості супутніх неспадкових поліетіологічних цереброваскулярних розладів.

Необхідно провести дослідження клінічних випадків поєднання CADASIL із венозними аномаліями мозку для уточнення їхнього патогенетичного взаємовпливу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн — Т. Д.;

набір матеріалу та написання тексту — Д. П., Т. Д.; редагування — Т. Д.

Література

1. Довбонос ТА. Церебральна автосомно-домінантна артеріопатія із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL). Український неврологічний журнал. 2013;1:22-8.
2. Прокопів ММ, Орел МЯ, Вакулєнко ЛО, Коваленко НВ. Клінічний випадок синдрому CADASIL. Український медичний часопис. 2024;(5)IX/X. doi: 10.32471/umj.1680-3051.163.252316.
3. Aghetti A, Amsellem T, Hervé D, Chabriat H, Guey S. Border-zone cerebral infarcts associated with COVID-19 in CADASIL: A report of 3 cases and literature review. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2024;14(1):1-8. doi: 10.1159/000534975.
4. Aguilar-Fuentes V, Justo-Hernandez D, Arredondo-Dubois JM, et al. Palliative care in CADASIL: diagnosis is only the first step. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(11):1022-4. doi: 10.1055/s-0043-1777009.
5. Alqarni AA, Shirah B, Algahtani H, Almohiy H, Hassan A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Atypical clinical presentation with isolated frontotemporal dementia. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2023 Apr-Jun;14(2):371-3. doi: 10.25259/jnpr.88_2023.
6. Ameer MA, Bhutta BS, Asghar N, Haseeb MT, Abbasi RN. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Presenting as Migraine. *Cureus*. 2021 May;13(5):e15355. doi: 10.7759/cureus.15355.
7. Ashraf S, Allena N, Shrestha E, Dhalla M, Khaja M. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL): A rare cause of transient ischemic attack. *Cureus*. 2022 Oct;14(10):e30940. doi: 10.7759/cureus.30940.
8. Benedetti V, Canzonieri R, Perrelli A, et al. Next-generation sequencing advances the genetic diagnosis of Cerebral Cavernous Malformation (CCM). *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 29;11(7):1294. doi: 10.3390/antiox11071294.
9. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsvigoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6:L-XLII. doi: 10.1177/2396987321989865.
10. Cao Y, Zhang D-D, Han F, Jiang N, Yao M, Zhu Y-C. Phenotypes associated with NOTCH3 cysteine-sparing mutations in patients with clinical suspicion of CADASIL: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2024;25:8796. doi: 10.3390/ijms25168796.
11. Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Budrewicz S. Monogenic causes of strokes. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 23;12(12):1855. doi: 10.3390/genes12121855.
12. Cruciani A, Pilato F, Rossi M, Motolese F, Di Lazzaro V, Capone F. Ischemic stroke in a patient with stable CADASIL during COVID-19: a case report. *Brain Sci*. 2021 Dec 8;11(12):1615. doi: 10.3390/brainsci11121615.
13. D'Souza D, Sharma R, Ranchod A, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 11 Apr 2024). doi: 10.53347/rID-1027.
14. Dai Z, Li J, Li Y, Wang R, Yan H, et al. Role of pericytes in the development of cerebral cavernous malformations. *iScience*. 2022;25(12):105642. doi: 10.1016/j.isci.2022.105642.
15. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol*. 1998 May;5(3):219-33. doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x.
16. 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 Med*. 2017;15(1):41. doi: 10.1186/s12916-017-0778-8.
17. Ding R, Hase Y, Ameen-Ali KE, et al. Loss of capillary pericytes and the blood-brain barrier in white matter in poststroke and vascular dementias and Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2020;30:1087-101. doi: 10.1111/bpa.12888.
18. Dupé C, Guey S, Biard L, et al. Phenotypic variability in 446 CADASIL patients: Impact of NOTCH3 gene mutation location in addition to the effects of age, sex, and vascular risk factors. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023;43:153-66. doi: 10.1177/0271678X221126280.
19. Fiebig A, Krusche P, Wolf A, et al. Heritability of chronic venous disease. *Hum Genet*. 2010 Jun;127(6):669-74. doi: 10.1007/s00439-010-0812-9.
20. Glover PA, Goldstein ED, Badi MK, et al. Treatment of migraine in patients with CADASIL: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Clin Pract*. 2020 Dec;10(6):488-96. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000769.
21. Goh JW, Kundu S, Durairajan R. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL): A diagnosis to consider in atypical stroke presentations. *Cureus*. 2023 Oct;15(10):e46482. doi: 10.7759/cureus.46482.
22. Guey S, Mawet J, Hervé D, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia*. 2016 Oct;36(11):1038-47. doi: 10.1177/0333102415620909.
23. Gürlér G, Soyulu KO, Yemisci M. Importance of pericytes in the pathophysiology of cerebral ischemia. *Noro Psikiyatr Ars*. 2022 Dec 16;59(Suppl 1):S29-S35. PMID: 36578988; PMCID: PMC9767130.
24. Hack RJ, Cerfontaine MN, Gravesteyn G, et al. Effect of NOTCH3 EGFR Group, Sex, and Cardiovascular Risk Factors on CADASIL Clinical and Neuroimaging Outcomes. *Stroke*. 2022;53:3133-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.039325.
25. Huang H, Xie W, Hu F, Lv H, Wu Y, Cai B. Acute bilateral multiple subcortical infarcts as a manifestation in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurol Sci*. 2023 Dec;44(12):4391-9. doi: 10.1007/s10072-023-06949-9.
26. Jiménez-Sánchez L, Hamilton OKL, Clancy U, et al. Sex differences in cerebral small vessel disease: a systematic review and Meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:12. doi: 10.3389/fneur.2021.756887.
27. Karim R, Malik M, Cheema H, Aziz A, Khan R. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) in a 32-year-old male presenting with a Transient Ischemic Attack (TIA). *Cureus*. 2024 Oct;16(10):e70970. doi: 10.7759/cureus.70970.
28. Kim H, Lim YM, Lee EJ, Oh YJ, Kim KK. Clinical and imaging features of patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and cysteine-sparing NOTCH3 mutations. *PLoS One*. 2020;15:e0234797. doi: 10.1371/journal.pone.0234797.

29. Liao YC, Hu YC, Chung CP, et al. Intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prevalence, clinical and neuroimaging features and risk factors. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):985-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030664.
30. Lin H-J, Chen C-H, Su M-W, et al. Modifiable vascular risk factors contribute to stroke in 1080 NOTCH3 R544C carriers in Taiwan Biobank. *Int J Stroke*. 2024;19:105-13. doi: 10.1177/17474930231191991.
31. Locatelli M, Padovani A, Pezzini A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Front Pharmacol*. 2020 Mar 13;11:321. doi: 10.3389/fphar.2020.00321. PMID: 32231578; PMCID: PMC7082755.
32. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriet H, Debette S, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2020;27:909-27. doi: 10.1111/ene.14183.
33. Manini A, Pantoni L. CADASIL from bench to bedside: disease models and novel therapeutic approaches. *Mol Neurobiol*. 2021;58:2558-73. doi: 10.1007/s12035-021-02282-4.
34. Manini A, Pantoni L. Genetic causes of cerebral small vessel diseases: a practical guide for neurologists. *Neurology*. 2023;100:766-83. doi: 10.1212/WNL.000000000000201720.
35. Min J-Y, Park S-J, Kang E-J, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in 157 Korean CADASIL patients: a multicenter study. *Neurogenetics*. 2022;23:45-58. doi: 10.1007/s10048-021-00674-1.
36. Mizuno T, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Mukai M, Koizumi T. Clinical and genetic aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:91. doi: 10.3389/fnagi.2020.00091.
37. Mizuta I, Nakao-Azuma Y, Yoshida H, Yamaguchi M, Mizuno T. Progress to clarify how NOTCH3 mutations lead to CADASIL, a hereditary cerebral small vessel disease. *Biomolecules*. 2024 Jan 18;14(1):127. doi: 10.3390/biom14010127. PMID: 38254727; PMCID: PMC10813265.
38. Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, et al. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *J Neurol Sci*. 2017 Oct 15;381:62-7. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.009.
39. Muñoz E, Fernández-Cadenas I, Arboix A. Contribution of «omic» studies to the understanding of Cadasil. A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7357. doi: 10.3390/ijms22147357.
40. Muppa J, Yaghi S, Goldstein ED. Antiplatelet use and CADASIL: a retrospective observational analysis. *Neurol Sci*. 2023;44(8):2831-4. doi: 10.1007/s10072-023-06773-1.
41. Ni W, Zhang Y, Zhang L, Xie JJ, Li HF, Wu ZY. Genetic spectrum of NOTCH3 and clinical phenotype of CADASIL patients in different populations. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(11):1779-89. doi: 10.1111/cns.13917.
42. Pan AP, Potter T, Bako A, et al. Lifelong cerebrovascular disease burden among CADASIL patients: analysis from a global health research network. *Front Neurol*. 2023 Jul 14;14:1203985. doi: 10.3389/fneur.2023.1203985. PMID: 37521283; PMCID: PMC10375407.
43. Paraskevas GP, Stefanou MI, Constantinides VC, et al. CADASIL in Greece: Mutational spectrum and clinical characteristics based on a systematic review and pooled analysis of published cases. *Eur J Neurol*. 2022;29:810-9. doi: 10.1111/ene.15180.
44. Pescini F, Nannucci S, Bertaccini B, et al. The Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: a screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):2871-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665927.
45. Pescini F, Torricelli S, Squitieri M, et al. Intravenous thrombolysis in CADASIL: report of two cases and a systematic review. *Neurol Sci*. 2023 Feb;44(2):491-8. doi: 10.1007/s10072-022-06449-2.
46. Ruchoux MM, Kalaria RN, Rom n GC. The pericyte: A critical cell in the pathogenesis of CADASIL. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior*. 2021;2. <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2021.100031>.
47. Rutten JW, van Eijdsden BJ, Duering M, et al. The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL disease severity: NOTCH3 EGFr 1-6 pathogenic variants are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7-34 pathogenic variant. *Genet Med*. 2019;21:676-82. doi: 10.1038/s41436-018-0088-3.
48. Seyedaghamiri F, Geranmayeh MH, Ghadiri T, Ebrahimi-Kalan A, Hosseini L. A new insight into the role of pericytes in ischemic stroke. *Acta Neurol Belg*. 2023 Oct 7. doi: 10.1007/s13760-023-02391-y. Epub ahead of print. PMID: 37805645.
49. Sukhonpanich N, Koohi F, Jolly AA, et al. Changes in the prognosis of CADASIL over time: a 23-year study in 555 individuals (2024) *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* Published Online First: 15 November. doi: 10.1136/jnnp-2024-334823.
50. Sukhonpanich N, Markus HS. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors of intracerebral haemorrhage in CADASIL: a case series and systematic review. *J Neurol*. 2024 May;271(5):2423-33. doi: 10.1007/s00415-023-12177-0.
51. Wang J, Zhang L, Wu G, et al. Correction of a CADASIL point mutation using adenine base editors in hiPSCs and blood vessel organoids. *J Genet Genomics*. 2024 Feb;51(2):197-207. doi: 10.1016/j.jgg.2023.04.013.
52. Williams OH, Mohideen S, Sen A, et al. Multiple internal border zone infarcts in a patient with COVID-19 and CADASIL. *J Neurol Sci*. 2020 Sep 15;416:116980. doi: 10.1016/j.jns.2020.116980. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32574902; PMCID: PMC7280138.
53. Winkler EA, Birk H, Burkhardt JK, et al. Reductions in brain pericytes are associated with arteriovenous malformation vascular instability. *J Neurosurg*. 2018 Dec 1;129(6):1464-74. doi: 10.3171/2017.6.JNS17860. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29303444; PMCID: PMC6033689.
54. Xiao S, Ke M, Cai K, Xu A, Chen M. Treatment options for patients with CADASIL and large-scale cerebral infarction: mechanical thrombectomy and antiplatelet therapy-A case report. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1400537. doi: 10.3389/fneur.2024.1400537.
55. Yamamoto Y, Liao YC, Lee YC, Ihara M, Choi JC. Update on the epidemiology, pathogenesis, and biomarkers of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol*. 2023 Jan;19(1):12-27. doi: 10.3988/jcn.2023.19.1.12.
56. Yan X, Shang J, Wang R, Wang F, Zhang J. Mechanisms regulating cerebral hypoperfusion in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Journal of Biomedical Research*. 2022 Aug;36(5):353-7. doi: 10.7555/jbr.36.20220208.
57. Yuan L, Chen X, Jankovic J, Deng H. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease. *J Adv Res*. 2024;S2090-1232(24)00001-8.
58. Zhang K, Loong SSE, Yuen LZH, et al. Genetics in ischemic stroke: current perspectives and future directions. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Dec 13;10(12):495. doi: 10.3390/jcdd10120495. PMID: 38132662; PMCID: PMC10743455.
59. Zhang L, Zhang H, Zhou X, Zhao J, Wang X. Bibliometric analysis of research on migraine-stroke association from 2013 to 2023. *J Pain Res*. 2023 Dec 1;16:4089-112. doi: 10.2147/JPR.S438745.
60. Zhang R, Ouin E, Grosset L, et al. Elderly CADASIL patients with intact neurological status. *J Stroke*. 2022;24(3):352-62. doi: 10.5853/jos.2022.01578.
61. Zitzer-Koren J, Crossland D, Driscoll T, et al. Characterization of a large single-site USA CADASIL cohort (2437). *Neurology*. 2021;96:2437. doi: 10.1212/WNL.96.15_supplement.2437.
62. Zurrú MC, Casas Parera I, Moya G, Giovanelli C, Genovese O, Gatto E. CADASIL: un caso con diagnóstico molecular [Cadasil: a case with molecular diagnosis]. *Medicina (B Aires)*. 2002;62(1):48-52. Spanish. PMID: 11965850.

D.B. POTOLOKOVA¹, T.A. DOVBONOS²¹Kyiv City Clinical Hospital No. 4²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Cadasil and cerebral venous angioma. Clinical case and literature review

The article presents a review of scientific literature and a description of a clinical case of combined arterial and venous cerebrovascular pathology — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and venous brain angioma. CADASIL is a rare disease of the nervous system; however, it is also the most common monogenic angiopathy of the brain, leading to the early onset of acute and chronic cerebrovascular disorders. The work reflects modern views on epidemiology, etiopathogenesis, clinic, diagnosis, and management of the described pathology. Updated data on the prevalence of typical and atypical *NOTCH3* gene mutations, the significance of the accumulation of pathologically altered proteins in the vascular wall for the development of selective vasoconstriction and other stages of the cascade of pathological vascular disorders, as well as the role of pericytes in the development of genetically determined vasculopathy are presented. The results of studies of correlative relationships between *NOTCH3* gene mutation variants and the clinical picture of the disease, as well as analysis of genotype and phenotype features in patients with CADASIL in different regions of the world, are shown. A retrospective analysis of modern CADASIL clinical criteria was conducted, showing high sensitivity and specificity, facilitating rapid patient screening for genetic testing to confirm the diagnosis. The use of clinical criteria as a diagnostic tool is shown in the example of our own clinical observation. The evolution of therapeutic approaches and secondary prevention of cerebrovascular lesions in the presence of CADASIL is described.

Keywords: CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy, subcortical infarcts, leukoencephalopathy, *NOTCH3*, cerebral venous angioma, pericyte, subcortical vascular.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Потолюкова ДБ, Довбонос ТА. CADASIL і церебральна венозна ангіома. Клінічний випадок та огляд літератури. Український неврологічний журнал. 2024;4:51-59. doi: 10.30978/UNJ2024-4-51.

Potolokova DB, Dovbonos TA. (CADASIL and cerebral venous angioma. Clinical case and literature review). Ukrainian Neurological Journal. 2024;4:51-59. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-51>. Ukrainian.