



## Pacjent z CADASIL – wyzwanie diagnostyczne

### Patient with CADASIL – a diagnostic challenge

Julia Węgrzynek<sup>1</sup>, Agnieszka Tomaszewska<sup>2</sup>, Angelika Wawrzek-Witkowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach / Students' Scientific Club, Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>2</sup>Poradnia Genetyczna i Diagnostyki Prenatalnej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. Stanisława Szyszko Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach / The Independent Public Clinical Hospital No.1 Prof. Stanisław Szyszko of the Medical University of Silesia, Katowice, Poland

#### STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Mózgowa autosomalnie dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* – CADASIL) jest uwarunkowaną genetycznie i dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący chorobą małych naczyń. Jej wystąpienie wiąże się z mutacją w genie *NOTCH3*. Pierwsze objawy kliniczne pojawiają się w 3. lub 4. dekadzie życia, a poprzedzone są zmianami leukodegeneracyjnymi, które najlepiej uwidacznia rezonans magnetyczny (RM). Częstość występowania choroby określa się na 2–5 osób na 100 000. Obraz kliniczny pacjentów z CADASIL jest heterogenny. Najczęstsze objawy to nawracające udary, przemijające ataki niedokrwienne, przyczyniające się do deficytów poznawczych, oraz migreny z aurą. Pomimo coraz powszechniejszej znajomości CADASIL choroba ta wciąż stanowi wyzwanie diagnostyczne.

**OPIS PRZYPADKU:** 60-letni mężczyzna został skierowany do poradni genetycznej z podejrzeniem CADASIL. Pierwsze symptomy choroby pojawiły się u niego prawdopodobnie w wieku 40 lat (1998 r.) w postaci zmian radiologicznych. Rezonans magnetyczny ujawnił wówczas okołokomorowe obszary hiperintensywnego sygnału w sekwencji T2-za-łejnej. W kolejnych latach na podstawie wykonywanych RM pacjenta diagnozowano w kierunku stwardnienia rozsianego oraz ostrego rozsianego zapalenia mózgu. W wieku 58 lat pacjent został przyjęty na oddział neurologii po napadzie padaczkowym. Rezonans magnetyczny wykazał okołokomorowe i nadnamiotowe zmiany istoty białej oraz lakuny poudarowe. Wysłano podejrzenie, że przyczyną jest CADASIL. W poradni genetycznej diagnozę potwierdzono badaniami genetycznymi. Wykryto wariant patogenny NM\_000435: c.268C > T (p.Arg90Cys).

**WNIOSEK:** W diagnostyce różnicowej CADASIL należy brać pod uwagę choroby demielinizacyjne. Postawienie właściwej diagnozy ułatwia dokładny wywiad rodzinny oraz zestawienie go z wynikami badań obrazowych.

#### SŁOWA KLUCZOWE

CADASIL, *NOTCH3*, stwardnienie rozsiane, ostre rozsiane zapalenie mózgu, udar, leukoencefalopatía, arteriopatía, rezonans magnetyczny

Received: 24.04.2022

Revised: 22.05.2022

Accepted: 13.03.2023

Published online: 13.09.2023

**Adres do korespondencji:** Julia Węgrzynek, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 38, 41-808 Zabrze, tel. +48 32 272 26 83, e-mail: s76508@365.sum.edu.pl



Artykuł opublikowany w modelu Open Access i udostępniony na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa-Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY-SA 4.0), określającej zasady jego wykorzystania. Dozwolone jest kopiowanie, zmienianie, rozprowadzanie i przedstawianie utworu w dowolnym celu, także komercyjnym, pod warunkiem oznaczenia autorstwa i wykonanych modyfikacji utworu, jeśli takie zostały wykonane, a przetwarzając lub tworząc na podstawie utworu, należy udostępnić swoje dzieło na tej samej licencji co oryginał. Pełny tekst licencji dostępny na stronie <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.pl>.

Wydawca: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a genetically determined and hereditary cerebral small vessel disease caused by mutations in the *NOTCH3* gene. The onset is in the 3rd and 4th decade of life and is preceded by leukodegenerative changes, which are best visualized by magnetic resonance imaging (MRI). The prevalence of CADASIL is estimated at 2 to 5 people in 100,000. The clinical picture is heterogenous. The main clinical features include recurrent subcortical ischemic events, mood disturbances, progressive cognitive impairment and migraines with aura. Despite the growing recognition of CADASIL, this disease is still a diagnostic challenge.

**CASE REPORT:** A 60-year-old man was referred to the genetic clinic for suspected CADASIL. The initial clinical symptoms probably occurred at the age of 40 in the form of radiological changes. The MRI performed then revealed periventricular zones of a T2 hyperintense signal. Based on follow-up MRIs, the patient was diagnosed with multiple sclerosis or acute disseminated encephalomyelitis. At the age of 58, following a seizure attack he was admitted to hospital and a performed MRI that revealed periventricular white matter degeneration and lacunes. CADASIL was suspected to be the cause. The diagnosis was confirmed by molecular testing. A pathogenic variant NM\_000435: c.268C > T (p.Arg90Cys) was detected.

**CONCLUSIONS:** It is relevant to pay attention to radiological findings and family history in the diagnostic process of a patient presenting symptoms which may suggest CADASIL to differentiate this genetic condition from demyelinating diseases.

## KEYWORDS

CADASIL, *NOTCH3*, sclerosis multiplex, acute disseminated encephalomyelitis, stroke, leukoencephalopathy, arteriopathy, magnetic resonance imaging

## WSTĘP

Mózgowa autosomalnie dominująca arteriopatja z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* – CADASIL) jest dziedziczną autosomalnie dominującą chorobą małych naczyń mózgowych (*small vessel disease* – SVD), obecnie uważaną za jedną z powszechniejszych przyczyn udarów i ośpienia naczyniopochodnego o podłożu genetycznym u osób dorosłych. Częstość występowania choroby określa się na 2–5 osób na 100 000, jednak uważa się, że jest to wartość niedoszacowana, gdyż wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych lub diagnoza jest niewłaściwa. Do 2019 r. zgłoszono ponad 230 przypadków CADASIL [1]. Obecnie diagnostyka choroby opiera się na właściwie przeprowadzonym wywiadzie rodzinnym oraz obrazowaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (RM), a diagnoza potwierdzana jest badaniami genetycznymi. Uważana kiedyś za złoty standard biopsja skóry, pozwalająca na wykrycie złogów gęstego osmofilnego materiału (*granular osmiophilic material* – GOM), jest stosowana coraz rzadziej [2].

Do głównych objawów klinicznych CADASIL należą migreny z aurą, przemijające ataki niedokrwienne (*transient ischemic attacks* – TIA), nawracające udary niedokrwienne oraz związany z nimi postępujący spadek funkcji poznawczych i demencja, a także zmiany nastroju [3]. Obok nawracających udarów najczęstszym objawem są migreny. Szacuje się, że występują u ponad 75% chorych [4]. Rzadko prezentowanymi przez pacjentów objawami są napady padaczkowe, ostra encefalopatia, krwotoki śródmózgowe i parkinsonizm [5]. Pierwsze symptomy kliniczne CADASIL

pojawiają się zwykle w 3. lub 4. dekadzie życia. Procesy leukodegeneracyjne rozpoczynają się jednak wcześniej i są widoczne w badaniach radiologicznych, stanowiących jeden z kluczowych elementów w procesie diagnostycznym. W badaniu za pomocą RM można zaobserwować hiperintensywne zmiany istoty białej (*white-matter hyperintensities* – WMHs), najczęściej lokalizujące się w obszarach torebki wewnętrznej, płata skroniowego i okołokomorowo. Do innych zmian uwiadcznianych radiologicznie należą udary lakunarne w obszarze wzgórza, jąder podstawy i mostu oraz mikrokrewawienia w obrębie istoty białej mózgu [6].

Wystąpienie CADASIL związane jest z mutacją w genie *NOTCH3* położonym na chromosomie 19p13.2–p13. Kodowane przez niego białko notch3 jest transbłonowym receptorem ulegającym ekspresji na komórkach mięśni gładkich naczyń (*vascular smooth muscle cells* – VSMCs) i perycytach. Najpowszechniejszym typem mutacji w genie *NOTCH3* jest heterozygotyczna mutacja zmiany sensu (*missense mutation*), która skutkuje dodaniem lub usunięciem reszt cysteinowych w białku notch3 w obrębie 1–34 powtórzeń naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor repeats* – EGFrs) [3,7]. Gen *NOTCH3* składa się z 33 eksonów, spośród których eksony 2–23 charakteryzują się największą częstością występowania wariantów patogennych [8]. Powszechnie prezentowanym w literaturze wariantem jest c.268C > T, zlokalizowany w eksonie 3. Mutacja prowadzi do zamiany argininy na cysteinę w pozycji 90 (p.Arg90Cys). U wielu spośród przedstawianych pacjentów posiadających ten wariant patogenny pierwszym objawem klinicznym była migrena z aurą. W badaniu kohortowym porównującym objawy u 11 członków rodziny z Chile chorujących na CADASIL prawie połowa cierpiała na migreny, które zaczynały się w wieku średnio 26 lat [1].



W 2021 r. ukazała się analiza obejmująca opublikowane już wcześniej dane czternastu rodzin z CADASIL w Grecji. Zaobserwowano podobny średni wiek wystąpienia migren i większą częstość ich występowania w populacji greckiej w porównaniu z kaukaską [9]. Migrena pojawiła się również u chorych z Chin i Izraela [5,6].

Prezentujemy opis przypadku pacjenta z wariantem patogennym NM\_000435: c.268C > T (p.Arg90Cys), u którego nie wystąpiły migreny. Wariant ten jest pierwszym opisywanym w Polsce.

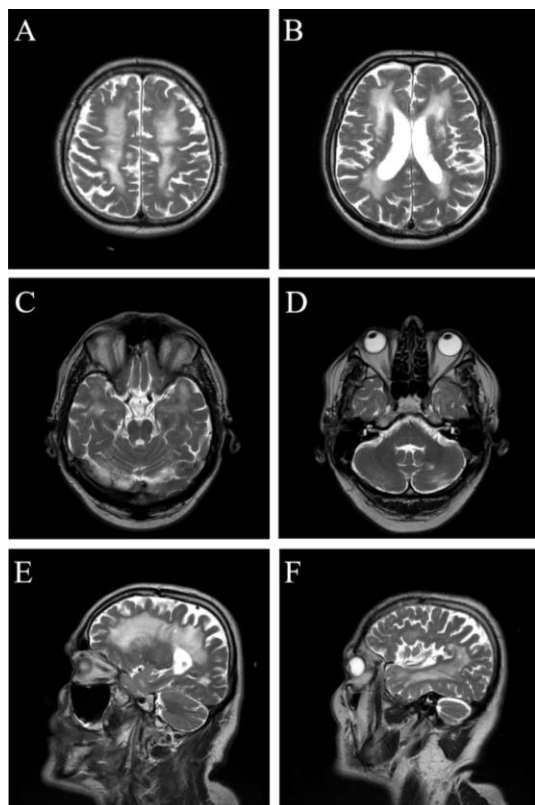
## OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna, 60-letni, został skierowany do poradni genetycznej z podejrzeniem CADASIL. W 1998 r. był hospitalizowany z powodu zaburzeń psychiatrycznych wywołanych ostrą encefalopatią i wówczas, w wieku 40 lat, wykonano u niego pierwszy RM głowy. W istocie białej obu półkul opisano przykomorowe zlewne ogniska podwyższonego sygnału w T2, nie wzmacniające się pokontrastowo. W 2000 r. na podstawie tomografii komputerowej (TK), a następnie RM wysunięto podejrzenie stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex* – SM), jednak nie postawiono jednoznacznej diagnozy. Podczas kolejnej hospitalizacji w 2003 r. rozważano ostre rozsiane zapalenie mózgu (*acute disseminated encephalomyelitis* – ADEM) jako możliwą przyczynę objawów radiologicznych. W 2018 r. w wieku 58 lat pacjent był hospitalizowany na oddziale neurologicznym z powodu napadu padaczkowego. Po przeprowadzeniu badania neurologicznego stwierdzono czterokończynowo wygórowane odruchy ścięgniaste z niewielką przewagą po stronie prawej, obustronnie obecne objawy patologiczne w kończynach górnych i dolnych. Pacjent był zdezorientowany allopsychicznie i częściowo autopsychicznie. W trakcie konsultacji psychologicznej wykonano skrócone badanie funkcjonowania poznawczego za pomocą testów ACE-III (Addenbrooke's Cognitive Examination III – *Skala funkcjonowania poznawczego Addenbrooke'a III*) oraz MMSE (Mini-Mental State Examination – *Krótką skalę oceny stanu umysłowego*), w których uzyskano odpowiednio wyniki 61/100 i 22/30. Na tej podstawie stwierdzono obniżenie zdolności uczenia się i odtwarzania materiału słuchowo-werbalnego, obniżenie pamięci semantycznej, fluencji słownej, praktyki konstrukcyjnej z zacho-

wanymi podstawowymi funkcjami językowymi. Ponadto stwierdzono obecność perseweracji. W wykonanej na oddziale TK (2018 r.) opisano liczne zmiany degeneracyjne istoty białej, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym, oraz zmiany mogące świadczyć o przebytych udarach w lewej półkuli mózdku. Rezonans magnetyczny wykazał okołokomorowe i nadnamiotowe rozlane zmiany istoty białej (opisywane już w RM z 1998 r.) oraz lakuny poudarowe, co nasuwało podejrzenie arteriopatii. Wyniki badań obrazowych z 2018 r. wskazywały na progresję zmian w porównaniu z uwidocznionymi we wcześniejszych badaniach. W obrębie mózgowia oraz rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym nie stwierdzono cech demielinizacji typowych dla SM/ADEM. Elektroencefalografia uwidoczniła zapis nieprawidłowy o charakterze napadowym, ze zmianami uogólnionymi. W badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych nie stwierdzono zwężeń. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) nie wykazało istotnych odchyśleń od normy. Stwierdzono nieznacznie podwyższony poziom białka całkowitego (527,03 mg/l przy normie 150–450 mg/l). Wykonano również testy lateksowe w kierunku zakażeń bakteryjnych, uzyskując wyniki ujemne.

Na podstawie wywiadu oraz badań pacjenta skierowano do poradni genetycznej z podejrzeniem zespołu CADASIL. Diagnozę potwierdzono badaniami genetycznymi za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing* – NGS). Ujawniły one obecność wariantu patogennego NM\_000435: c.268C > T (p.Arg90Cys) w genie *NOTCH3* w układzie heterozygotycznym. Kolejny RM wykonany w 2020 r. wykazał progresję zmian. Widoczne były cechy rozległej degeneracji istoty białej oraz zmiany patologiczne w mózdku o charakterze arteriopatii (ryc. 1).

Wywiad rodzinny pacjenta pozwala przypuszczać, że nosicielem mutacji genetycznej była jego matka, która zmarła z powodu udaru niedokrwiennego w wieku 67 lat. U 58-letniego brata probanta zdiagnozowano otępienie i padaczkę. Jest także niepełnosprawny ruchowo. W RM głowy w 2016 r. zaobserwowano u niego rozległą leukodegenerację istoty białej okołokomorowej z ogniskami naczyniopodobnymi półkul mózgu, w tym lakunami poudarowymi. U 38-letniej córki pacjenta występują migreny. CADASIL nie został u nich potwierdzony badaniami genetycznymi, ponieważ córka probanta nie wyraziła zgody na ich wykonanie.



**Ryc. 1.** Rezonans magnetyczny mózgowia 60-letniego pacjenta z CADASIL (2020 r.) w sekwencji T-2 zależnej, prezentujący charakterystyczne zmiany: A – rozległe obustronne obszary hiperintensywne w obrębie istoty białej i podkorowo zlewające się w jedną rozległą zmianę, uogólnione zaniki korowe; B – rozległe obustronne okołokomorowe zmiany hiperintensywne, uogólnione zaniki korowe; C – hiperintensywne zmiany w obrębie przednich części płatów skroniowych; D – punktowe zmiany hiperintensywne mózdzku po stronie lewej; E – rozległe obszary hiperintensywne w obrębie głębokiej istoty białej i podkorowo, uogólnione zaniki korowe (płaszczyzna strzałkowa); F – hiperintensywne zmiany w obrębie przedniej części płata skroniowego, uogólnione zaniki korowe (płaszczyzna strzałkowa). CADASIL – mózgowia autosomalnie dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*).

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of brain of a 60-year-old patient with CADASIL (2020) in T-2-weighted sequence showing characteristic changes: A – extensive bilateral hyperintense areas within white matter and subcortical areas merging into one extensive lesion, generalized cortical atrophy; B – extensive bilateral periventricular hyperintense changes, generalized cortical atrophy; C – hyperintense changes within anterior parts of temporal lobes; D – spot hyperintense lesions of left cerebellum; E – extensive hyperintense areas within deep white matter and subcortex, generalized cortical atrophy (sagittal plane); F – hyperintense changes in anterior part of temporal lobe, generalized cortical atrophy (sagittal plane). CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

## DYSKUSJA

Obecnie CADASIL jest coraz częściej diagnozowany. Z objawów klinicznych na początku obserwuje się zwykle migreny oraz zdarzenia naczyniowo-mózgowe. Proces diagnostyczny w dużej mierze oparty jest na wynikach badania radiologicznego, pozwalającego na wykrycie zmian już we wczesnych etapach choroby. Oprócz RM kluczową rolę odgrywa dokładny wywiad rodzinny, charakterystyczny dla schorzeń monogenowych o autosomalnie dominującym modelu dziedziczenia. Przedstawiony przypadek stanowił wyzwanie diagnostyczne, co widać po długim odstępie czasowym dzielącym pierwsze objawy od postawienia diagnozy (22 lata). Pacjent diagnozowany był w kierunku ADEM i SM. Podobne problemy diagnostyczne zostały opisane w literaturze.

Mała dostępność testów genetycznych do 2000 r. mogła stanowić przyczynę niektórych pomyłek, w wyniku których CADASIL był diagnozowany m.in. jako SM [10]. Przeprowadzone w 2015 r. badanie ankietowe skierowane do osób z potwierdzoną diagnozą CADASIL wykazało, że 20 z 50 chorych było diagnozowanych w kierunku SM, a 8 z nich otrzymywało leczenie immunomodulujące [11]. Podobny problem diagnostyczny pojawił się u 50-letniej pacjentki, którą udało się zdiagnozować dopiero po 6 latach [12]. Seria opisów przypadków z 2020 r. ukazuje 3 pacjentów diagnozowa-

nych przez około 20 lat w kierunku SM. Objawy pacjentów były heterogenne, jednak u każdego z nich obecne były migreny, postępujące zaburzenia funkcji poznawczych, w tym pamięci, oraz zaburzenia nastroju w postaci depresji. Badania za pomocą RM wykazywały cechy charakterystyczne dla CADASIL, takie jak symetryczne, okołokomorowe obszary podwyższonego sygnału T2, hiperintensywne zmiany w obrębie płatów skroniowych, lakuny poudarowe oraz zaniki korowe. Zmiany te były opisywane wielokrotnie w toku procesu diagnostycznego i ulegały pogłębieniu. W wywiadzie rodzinnym każdego z tych pacjentów występowały ponadto migreny lub przedwczesne udary, co ponownie zwraca uwagę na konieczność przeprowadzenia dokładnego wywiadu w kierunku schorzeń uwarunkowanych genetycznie [13].

Przedstawieni pacjenci podobnie jak probant diagnozowani byli w kierunku ADEM lub SM, co pozwala sądzić, że CADASIL wciąż stanowi duży problem diagnostyczny, zwłaszcza w różnicowaniu z SM.

Zarówno CADASIL, jak i SM rozpoczynają się w wieku dorosłym [5,14]; ADEM występuje częściej w populacji dziecięcej [15]. Przebieg CADASIL jest zazwyczaj przewlekły, postępujący, SM najczęściej rzutowo-remisyjny, natomiast ADEM jednofazowy i poprzedzony zakażeniem. Wywiad rodzinny ma kluczowe znaczenie w diagnostyce chorób genetycznych, więc dokładne jego przeprowadzenie ułatwia odróżnienie ich od schorzeń demielinizacyjnych. Spośród obja-



wów klinicznych istotne w różnicowaniu są migreny z aurą, często występujące w CADASIL. Jednak na podstawie przedstawionego opisu przypadku należy pamiętać, że ich brak nie wyklucza tej choroby. Bóle głowy w SM pojawiają się rzadko, a przypadku ADEM mogą być obecne na początku choroby, wraz z gorączką, złym samopoczuciem, nudnościami i wymiotami. Deficyty poznawcze oraz zaburzenia zachowania, w tym depresja, mogą stwarzać problemy diagnostyczne, ponieważ występują zarówno w CADASIL, jak i w SM. Do badań dodatkowych ułatwiających rozpoznanie należy badanie PMR, w którym można wykryć prążki oligoklonalne charakterystyczne dla pacjentów z SM [2,14,15,16].

Najistotniejsza w przypadku pacjentów z zespołem CADASIL o nietypowym przebiegu wydaje się obecność określonych zmian radiologicznych. Obraz występujący u tych pacjentów obejmuje zwykle trzy typy patologii. Po pierwsze są to obustronne i symetryczne zmiany hiperintensywne istoty białej w charakterystycznych lokalizacjach, takich jak obszar okołokomorowy i głęboka istota biała. Proces degeneracji dotyka głównie okolicy płata czołowego, ciemieniowego, przedniej części płata skroniowego oraz torebki zewnętrznej. Zmiany te nie wzmacniają się po podaniu środka kontrastującego. Drugi typ odchyłań to zawały lakunarne w obrębie środka półowalnego, wzgórza, jąder podstawy i mostu. Ponadto można zaobserwować ogniska świadczące o przebytych mikrokrwawieniach [7,16]. Zarówno zawały lakunarne, jak i mikrokrwawienia stanowią cechę odróżniającą CADASIL od SM i ADEM. Podobnie obecność patologii w obrębie istoty białej w okolicy płata skroniowego i torebki zewnętrz-

nej. W diagnostyce różnicowej należałoby również zwrócić uwagę na wzmocnienie zmian po podaniu środka kontrastującego oraz obecność odchyłań w innych lokalizacjach, bardziej typowych dla SM lub ADEM. Charakterystyczne dla SM jest niejednocześnie wzmocnienie zmian, spełniające kryteria rozsiania w przestrzeni, natomiast u pacjentów z ADEM prawie wszystkie zmiany mogą ulegać wzmocnieniu jednocześnie. W wynikach neuroobrazowania pacjentów z SM można zaobserwować położone prostopadle do ciała migdałowatego zmiany zwane „palcami Dawsona”. W regionie tym mogą być również obecne patologie u chorych na ADEM, jednak są one rzadsze i zwykle niewielkie. Bardziej typowe dla ADEM będą natomiast zmiany położone w obrębie istoty szarej oraz kory. Warto również zwrócić uwagę na obecność oraz rozległość patologii w obrębie rdzenia kręgowego, która stanowi istotną cechę różnicującą przedstawione choroby neurologiczne. Zajęcie mniej niż dwóch segmentów szyjnego odcinka rdzenia kręgowego stanowiłoby podstawę do przypuszczenia, że przyczyną objawów u pacjenta jest SM, natomiast rozległe, wielosegmentowe zmiany wskazywałyby na ADEM. Ponadto ADEM stanowi jednostkę chorobową, w której zmiany radiologiczne mogą być na początku nieobecne, a obraz może zmieniać się w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Świadomość tej różnorodności i zmienności również może być pomocna w ocenie badań radiologicznych [14,15,16,17].

Pomimo podobieństwa obrazu klinicznego opisane choroby neurologiczne charakteryzują znacząco różne objawy radiologiczne, stanowiące cenną wskazówkę diagnostyczną (tab. I).

**Table I.** Porównanie objawów klinicznych, przebiegu, cech charakterystycznych i obrazu radiologicznego CADASIL, SM oraz ADEM  
**Tabela I.** Comparison of symptoms, clinical course and radiological features of CADASIL, MS and ADEM

Charakterystyka	CADASIL	SM	ADEM
1	2	3	4
Czas wystąpienia pierwszych objawów	40–50 r.ż.	20–40 r.ż.	5–8 r.ż.
Przebieg	przewlekły, postępujący	najczęściej rzutowo-remisyjny, rzadziej postać wtórnie lub pierwotnie postępująca	monofazowy
Wywiad rodzinny	kluczowy, dziedziczenie autosomalnie dominujące	najczęściej niecharakterystyczny	bez znaczenia
Korelacja czasowa z infekcją wirusową/bakteryjną/szczepieniem	brak	brak	obecna
<b>Objawy kliniczne</b>			
Bóle głowy	często migrena z aurą	rzadko	bóle głowy z towarzyszącą gorączką, złym samopoczuciem nudnościami i wymiotami
Deficyty poznawcze i zmiany nastroju	obecne	obecne	nieobecne



1	2	3	4
<b>Badania laboratoryjne</b>			
Badanie PMR	prążki oligoklonalne nieobecne, białko całkowite podwyższone lub w normie	prążki oligoklonalne obecne, podwyższony poziom białka całkowitego	prążki oligoklonalne mogą być obecne, poziom białka całkowitego zazwyczaj podwyższony
<b>Typowe zmiany radiologiczne w RM</b>			
Charakterystyka zmian w obrębie istoty białej	zmiany obustronne, symetryczne; początkowo ogniskowe, stopniowo zlewające się	zmiany obustronne, owalne, dobrze odgraniczone	zmiany obustronne, asymetryczne, różnokształtne słabo odgraniczone
Wzmocnienie po podaniu środka kontrastującego	nieobecne	obecne jednoczasowe występowanie zmian wzmacniających się i nie ulegających wzmocnieniu	możliwe jednoczasowe wzmocnienie wszystkich zmian
Zajęcie płata skroniowego	zazwyczaj obecne	zazwyczaj nieobecne	zazwyczaj nieobecne
Zajęcie torebki zewnętrznej	zazwyczaj obecne	zazwyczaj nieobecne	zazwyczaj nieobecne
Zmiany okołokomorowe	obecne, obustronne i symetryczne	obecne, liczne, niesymetryczne	obecne, nieliczne, niesymetryczne
Zmiany w obrębie ciała migdałowatego	zazwyczaj nieobecne	zazwyczaj obecne, położone prostopadle; tworzą obraz „palców Dawsona”	zazwyczaj nieobecne lub niewielka liczba zmian
Zmiany w obrębie kory lub położone przykorowo	zazwyczaj nieobecne	zazwyczaj nieobecne	zazwyczaj obecne
Zmiany w obrębie rdzenia kręgowego	nieobecne	zazwyczaj obecne w odcinku szyjnym; zajmujące obszar < 2 segmentów	zazwyczaj obecne; zmiany wielopoziomowe
Zawały lakunarne	obecne	nieobecne	nieobecne
Mikrokrwawienia	obecne	nieobecne	nieobecne

CADASIL – mózgowia autosomalnie dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*); SM – stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*); ADEM – ostre rozsiane zapalenie mózgu (*acute disseminated encephalomyelitis*); r.ż. – rok życia; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy; RM – rezonans magnetyczny.

## WNIOSKI

W procesie diagnostycznym zespołu CADASIL istotna jest dokładna analiza obrazu radiologicznego z wy-

wiadem rodzinnym oraz prezentowanymi przez pacjenta objawami klinicznymi. Powinno to pomóc odróżnić CADASIL od chorób demielinizacyjnych, takich jak SM i ADEM.

## Author's contribution

Study design – J. Węgrzynek, A. Tomaszewska, A. Wawrzekiewicz-Witkowska

Manuscript preparation – J. Węgrzynek, A. Tomaszewska

Literature research – J. Węgrzynek, A. Tomaszewska

Final approval of the version to be published – J. Węgrzynek, A. Tomaszewska

## REFERENCES

- Gallardo A., Latapiat V., Rivera A., Fonseca B., Roldan A., Sandoval P. I wsp. *NOTCH3* gene mutation in a Chilean cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy family. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29(2): 104530, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104530.
- Ferrante E.A., Cudrici C.D., Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives. *Curr. Opin. Hematol.* 2019; 26(3): 193–198, doi: 10.1097/MOH.0000000000000497.
- 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.
- Joutel A., Vahedi K., Corpechot C., Troesch A., Chabriat H., Vayssière C. i wsp. Strong clustering and stereotyped nature of *Notch3* mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997; 350(9090): 1511–1515, doi: 10.1016/S0140-6736(97)08083-5.
- Chen X., Deng S., Xu H., Hou D., Hu P., Yang Y. i wsp. Novel and recurring *NOTCH3* mutations in two Chinese patients with CADASIL. *Neurodegener. Dis.* 2019; 19(1): 35–42, doi: 10.1159/000500166.
- Shahien R., Bianchi S., Bowirrat A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in an Israeli family. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011; 7: 383–390, doi: 10.2147/NDT.S19399.



7. Stojanov D., Vojinovic S., Aracki-Trenkic A., Tasic A., Benedeto-Stojanov D., Ljubisavljevic S. i wsp. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL). *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2015; 15(1): 1–8, doi: 10.17305/bjbms.2015.247.
8. Locatelli M., Padovani A., Pezzini A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL). *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 321, doi: 10.3389/fphar.2020.00321.
9. Paraskevas G.P., Stefanou M.I., Constantinides V.C., Bakola E., Chondrogianni M., Giannopoulos S. i wsp. CADASIL in Greece: Mutational spectrum and clinical characteristics based on a systematic review and pooled analysis of published cases. *Eur. J. Neurol.* 2022; 29(3): 810–819, doi: 10.1111/ene.15180.
10. Stojanov D., Grozdanović D., Petrović S., Benedeto-Stojanov D., Stefanović I., Stojanović N. i wsp. De novo mutation in the *NOTCH3* gene causing CADASIL. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014; 14(1): 48–50, doi: 10.17305/bjbms.2014.2297.
11. Sathe S., Nunziato E.C. How often is CADASIL diagnosed as multiple sclerosis? *Neurology* 2015; 84(Suppl 14): P4.076.
12. Carone D.A. CADASIL and multiple sclerosis: A case report of prolonged misdiagnosis. *Appl. Neuropsychol. Adult* 2017; 24(3): 294–297, doi: 10.1080/23279095.2016.1214132.
13. Khan A., Abedi V., Li J., Malik M.T., Esch M., Zand R. CADASIL vs. multiple sclerosis: Is it misdiagnosis or concomitant? A case series. *Front. Neurol.* 2020; 11: 860, doi: 10.3389/fneur.2020.00860.
14. Klineova S., Lublin F.D. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(9): a028928, doi: 10.1101/cshperspect.a028928.
15. Pohl D., Alper G., Van Haren K., Kornberg A.J., Lucchinetti C.F., Tenenbaum S. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl 2): S38–45, doi: 10.1212/WNL.0000000000002825.
16. Paraskevas G.P., Constantinides V.C., Kapaki E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy vs. multiple sclerosis. Either one or sometimes both? *Neuroimmunol. Neuroinflammation* 2018; 5: 49, doi: 10.20517/2347-8659.2018.50.
17. Adamczyk-Sowa M., Kalinowska A., Siger M., Kułakowska A., Rejda K., Potemkowski A. i wsp. Diagnostyka stwardnienia rozlanego: Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozlanego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol.* 2021; 17(4): 149–164, doi: 10.5603/PPN.2021.0028.