

# Haigusjuht.

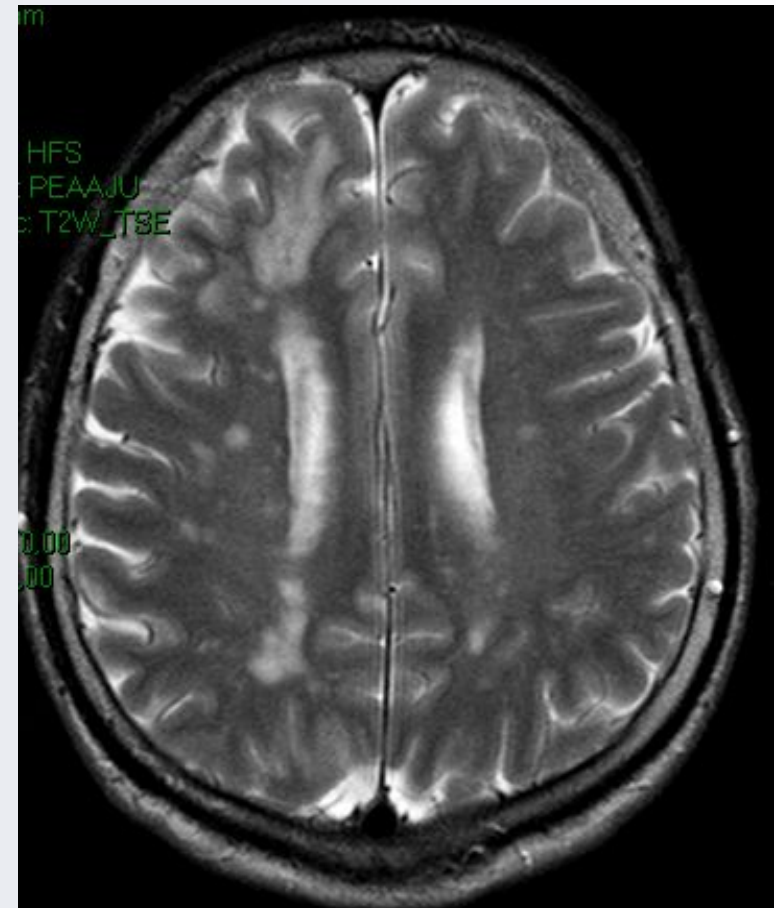
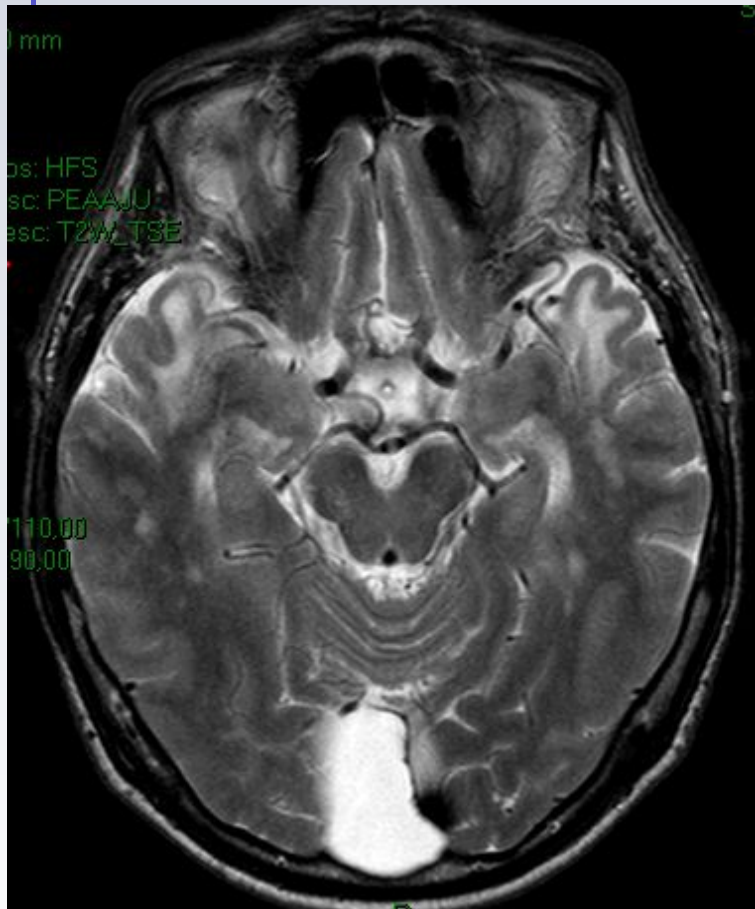
Valentin Ravin,  
II a. radiologia resident

Juhendaja: Dr. A. Nurmiste. DK/PERH

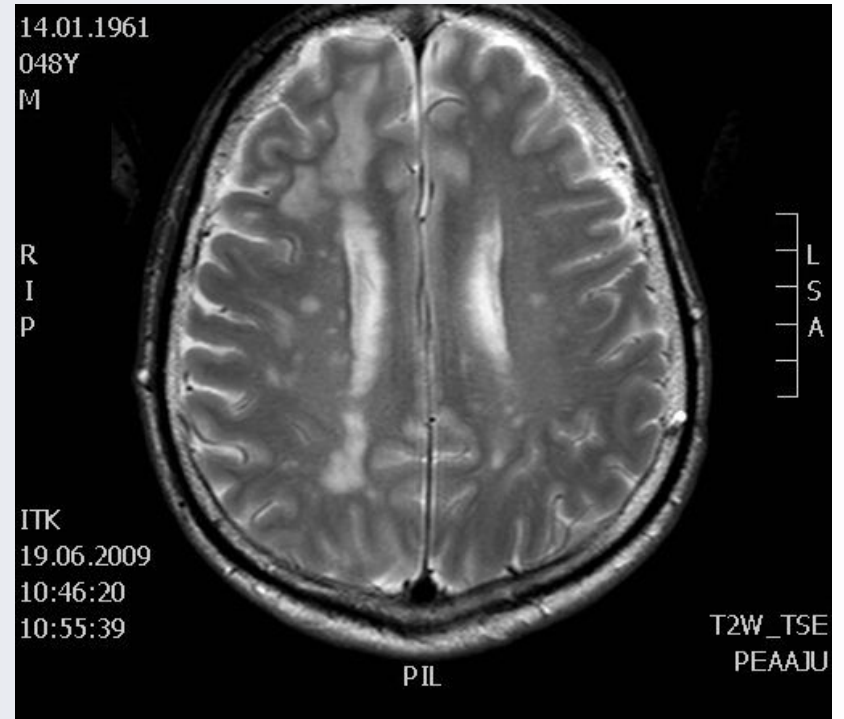
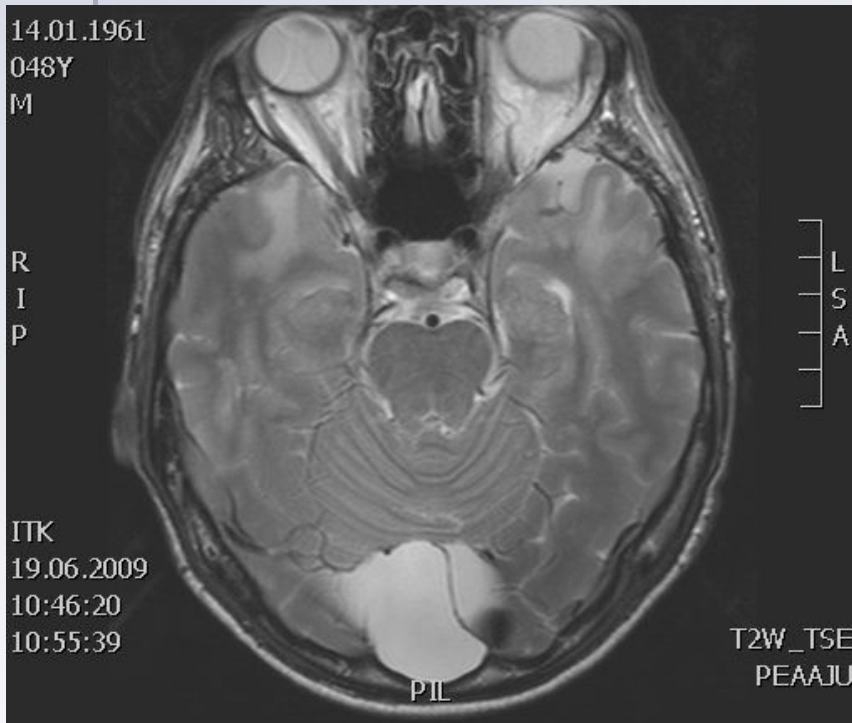
# Patsiendi kaebused

- 2007.a. suvest (patsient oli siis 47-aastane) olid tekkinud ühe kehapoole tuimuse episoodid vahelduvalt paremal või vasakul, kestusega 30 minutist kuni paari tunnini, millele järgnes peavalu
- Kaebab meeleolu alanemist, ärevuse ja hirmutunde episoodide, tuimustunde episoodide; kaalulangust viimase poole aasta jooksul
- Patsiendi perekonna anamnees: paljudel isapoolsetel lähisugulastel on olnud noores eas korduvad insuldid ja nad on surnud enne 70-ndat eluaastat

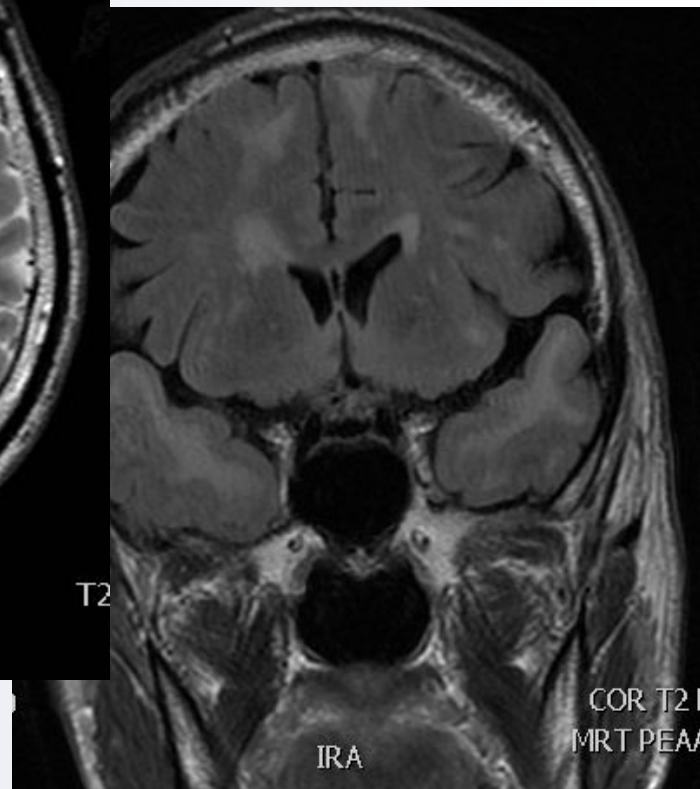
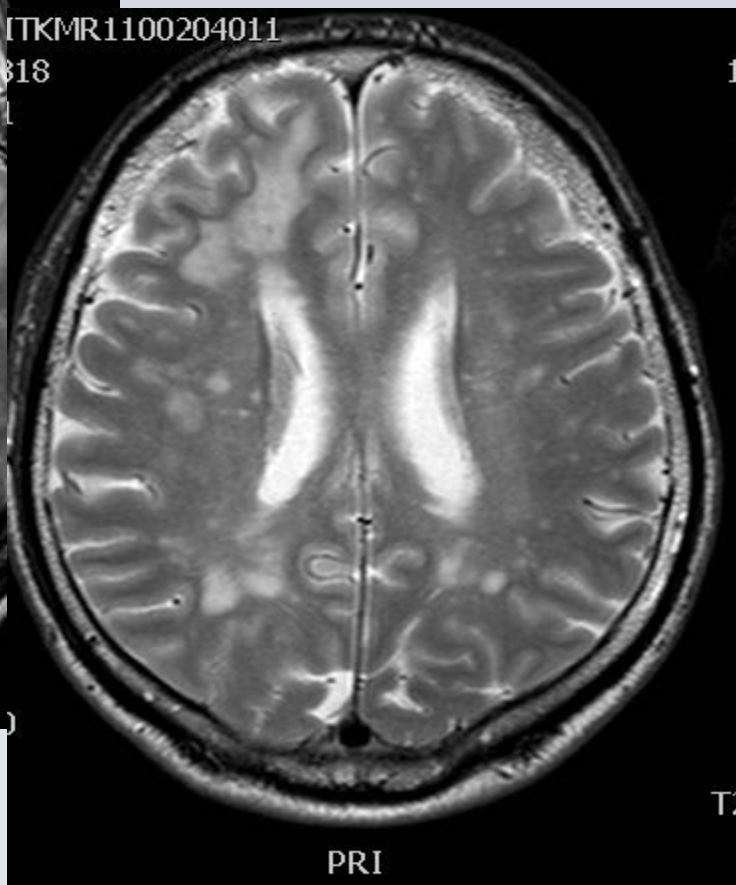
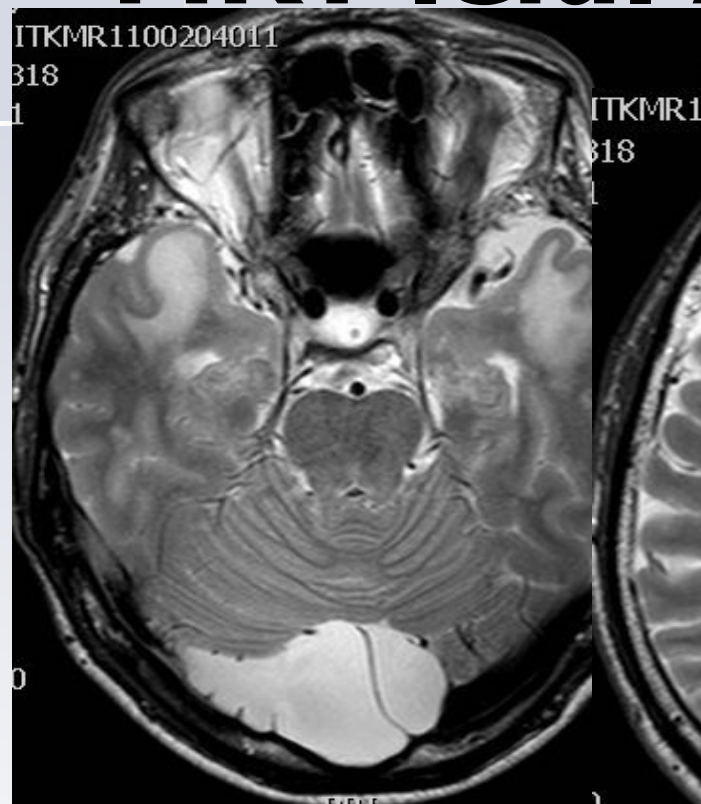
# MRT leid. Aasta 2008. ITK



# MRT leid. Aasta 2009. ITK



# MRT leid. Aasta 2010. PERH



...MRT pilte konsulteeriti PERH-i radioloogidega ning dr. Nurmiste arvates oli leid tüüpiline CADASIL-ile...

# Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy

**CADASIL (1993) - pärilik (väikese kaliibriga) arterite ja arterioolide haigus põhjustatud mutatsioonist NOTCH 3 geenis 19 kromosoomis**

- **Sagedasim pärilik insultide ja vaskulaarse dementsuse põhjus täiskasvanutel**
- **Sporaadiline väikeste arterite haigus (arteriopaatia)**
- **Kuulub leukodüstroofiate gruppi**
- **Kirjeldatud 1955 a. van Bogaert'i poolt: "Binswanger's disease with a rapid course in two sisters"**

# Epidemioloogia

- Levimus - 4-15:100000 inimese kohta
- $M=N$
- Maailmas kirjeldatud üle 500 perekonda
- Esineb ka uusi, sporaadilisi juhte
- Sagedasim pärilik insultide ja vaskulaarse dementsuse põhjus täiskasvanutel
- CADASIL:
  - 2%-l lakunaarsed infarktid ja leukoaraioos <65a. vanustel inimestel
  - 11%-l lakunaalsed infarktid ja leukoaraioos <50a. vanustel inimestel



# Kliiniline pilt

- **Korduvad isheemilised episoodid** (TIA-d, ajuinfarktid) – 70-80%
- **Migreen (auraga)** – 20%-40%
- **Kognetiivsed häired ja dementsus** – 30-50%
- **Meeleoluhäired ja apaatia** – 20-30%
- **Krambid** – kuni 10%
- **IVH** – kuni 10%

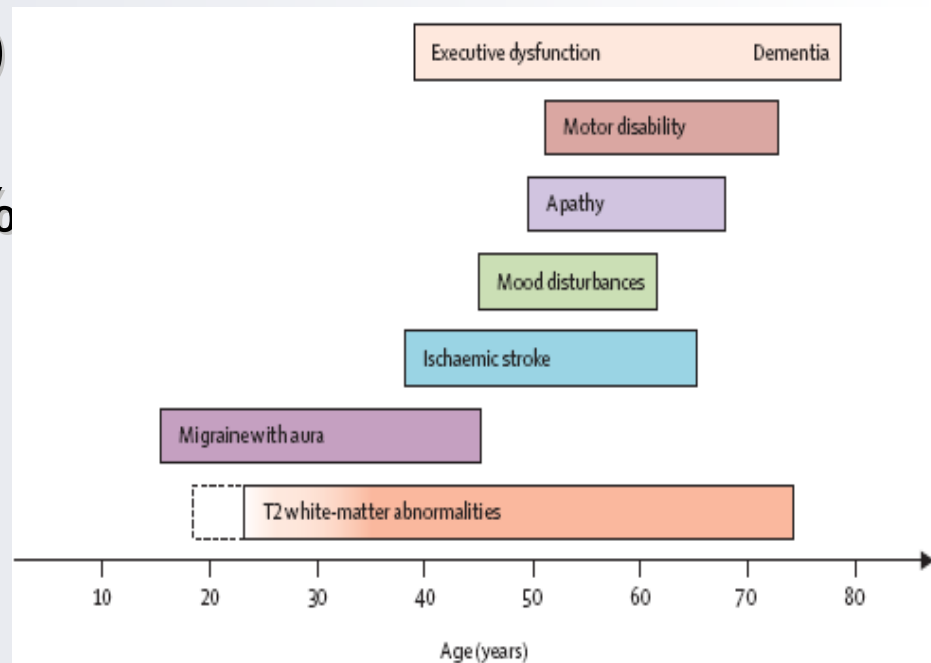


Fig 3. The natural history of CADASIL (redrawn from ref. 92). The main manifestations usually arise at different stages of the disease. Changes in magnetic resonance imaging (MRI) are also presented.



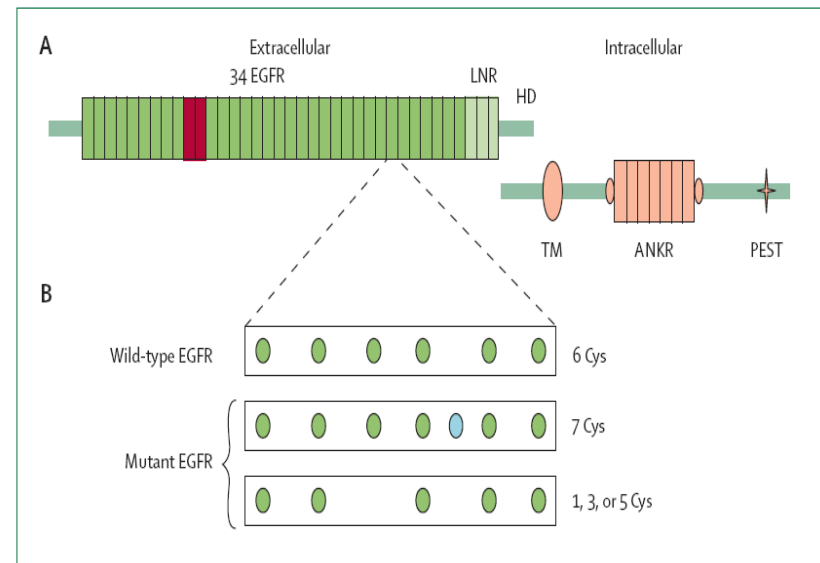
# Geneetika I

- AD pärandumine
- Tournier-Lasserve and al. (1993) - 800Kb regioon 19q.13.1 kromosoomis
- NOTCH-retseptorite geenide perekonda kuuluv geen
- Üle 80 NOTCH3 geeni punktmutatsiooni tuvastatud
- Patol. transmembraanne retseptor VSMC-de pinnal
- Mutatsioonid ekstratsellulaarses domäänis: **epidermal growth-like factor-repeats (EGF-repeats)**
- 34 (EGFR) kokku; igas on normis 6 Cys jääki
- NOTCH3 mutatsiooni kandjal Cys "saba" pikeneb

# Geneetika II.

## Patofüsioloogia

- NOTCH 3 geeni produktid koguvad silelihasrakkude pinnale >>
- Veresoonte seina fibroos >>
- Veresoonte seina elastsuse langus >>
- Vasodilatatsiooni häire >>
- Stressis ja rahuolekus CBF langus >>
- Kompensatoorse vasodilatatsiooni puudulikkus hüpoksia tingimustes



**Figure 6:** Schematic drawing of the NOTCH3 receptor and CADASIL mutations

(A) The different domains of the NOTCH3 receptor are shown. The mature protein is a heterodimer made of an extracellular part containing 34 EGFR, three LNR, and a HD, as well as a transmembrane-intracellular part containing a short TM, seven ANKR, and a PEST domain. EGFR 10 and 11, required for binding to the ligand, are shown in red. (B) Normal EGFR with its six cysteine residues (top) and mutated EGFR (bottom). Additional Cys residue shown in blue. CADASIL-causing mutations to the NOTCH3 receptor lead to an odd number of cysteine residues in the EGFR. ANKR=ankyrin repeats. CADASIL=cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. EGFR=epidermal growth factor-like repeat. HD=heterodimerisation domain. LNR=Lin12 repeats. NOTCH3=Notch homolog 3. PEST=sequence that is rich in proline (P), glutamic acid (E), serine (S), and threonine (T). TM=transmembrane domain.

# Tüüpilised muutused MRT-s I.

- Haiguse manifesteerumisel (20-30 aasta vanuses) MRT-leid on normis

- Leid MRT-s esineb 10-15 a. enne sümptom
- 35 a. vanuses kõikidel patsientidel on m

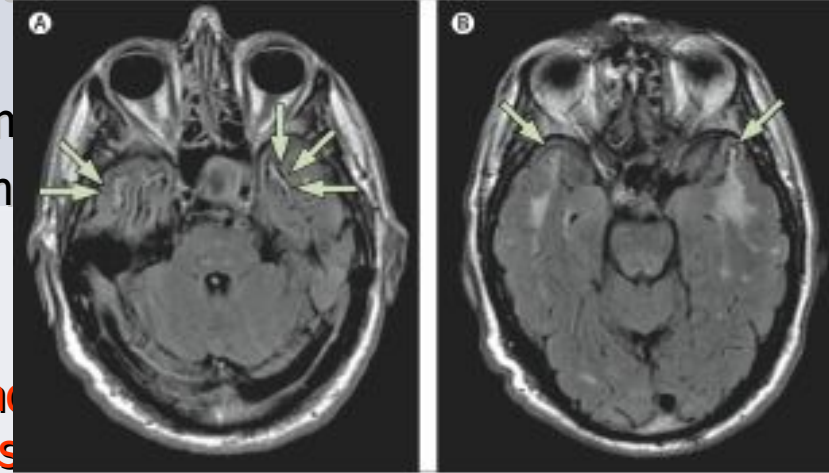
MRT-s

- T2 ja FLAIR:

- Difuussed, enamasti sümmeetrilised, laatuva hüperintensiivse signaaliga kolded valgeaines (leukoaraioos)
- Üksikud kõrgema signaaliga kolded (lakunaarsed infarktid)
- Lok-on: T sagara eesosa, capsula exrerna
- Kolded taalamustes, centrum semiovalis'tes, insulas's, basaltuumades, pons'is

- T2\*GRE:

- Väikesed hüpointensiivsed kolded (mikrohemorragiad)

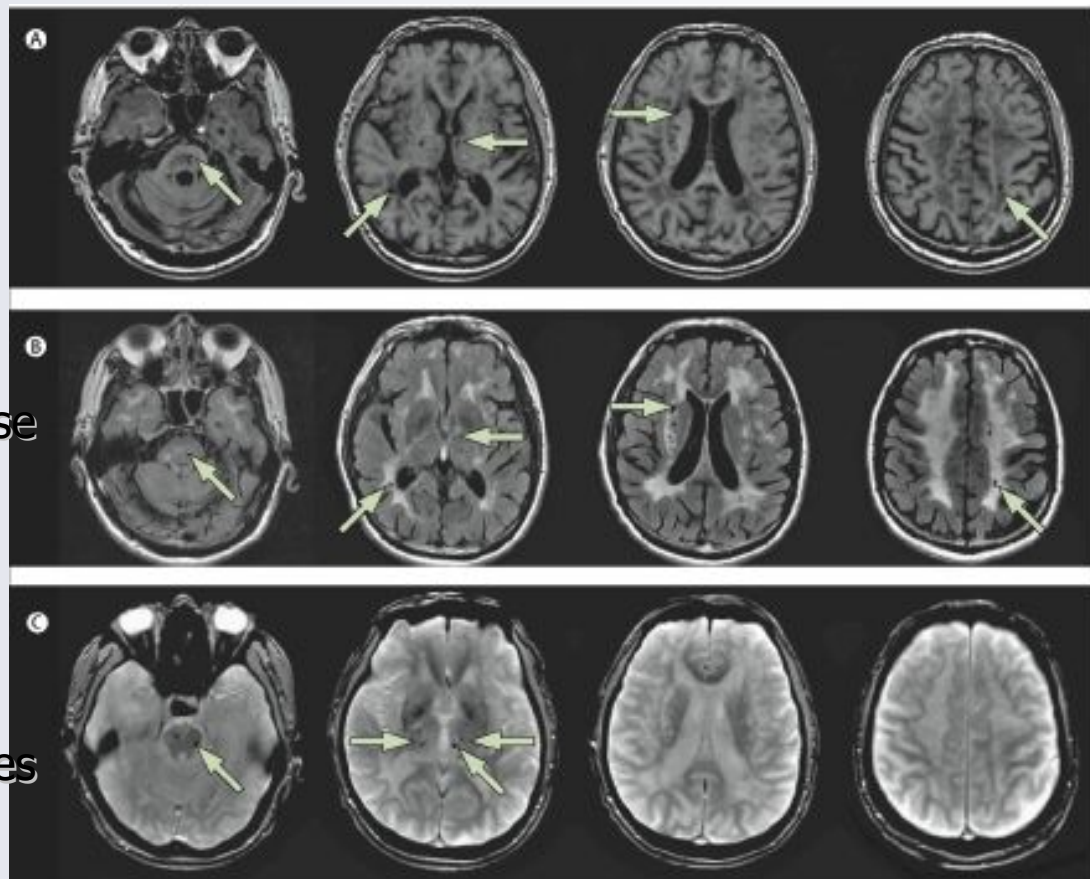


MRT FLAIR (a, b). Mitmed madala signaaliga kolded (dilateerunud Virchov-Robini ruumid) korteksi ja valgeaine piiril. Laatuva, sümmeetrilised kõrgenenud signaaliga kolded valgeaines, oimusagara eesosa piirkonnas

# Tüüpilised muutused MRT-s II.

## 61a. meespatsient. Ajuinfarkt, kõnnakuhäired, süvenevad mäluhäired.

- (A). T1WI. Lakunaarsed infarktid ajutüve ja pons'i piirkonnas talamustes, basaaltuumades.
- (B). FLAIR. Lakunaarsed infarktid. Difussed ja laatuva hüperintensiivse signaaliga muutused periventrikulaarses valgeaines ja oimusagarate eesosas.
- (C). T2\*GRE. Väikesed hüpointensiivsed kolded (mikrohemorragiad) taalamuses ja ajutüves



# Patoloogia

- Patol. uuringutel mikroangipaatiale tüüpilised muutused ajuparenhüümis:
  - Difuusne müelinisatsiooni "hõrenemine" valgeaines (valdavalt periventrikulaarsel ja *centrum semiovale's*)
  - U-kiudude degenerereerumine
  - Lakunaarsed infarktoidid valgeaines ja basaaltuumades
  - Dilateerunud Virchow-Robin ruumid
- Histoloogilisel uuringul:
  - Arterioolide seinte paksenemine, valendikute ahenemine
  - Mitte-amüloidne granulaarne osmofiilne materjal (GOM) arterite tunica media's ja adventicia's
  - Väljendunud veresoonte silelihaste kahjustused
  - Veresoonte silelihaste degeneratsioon
- Muutused ka maksas, põrnas, neerudes, südamelihases, reetinas, skeletilihastes; suurte arterite seinets

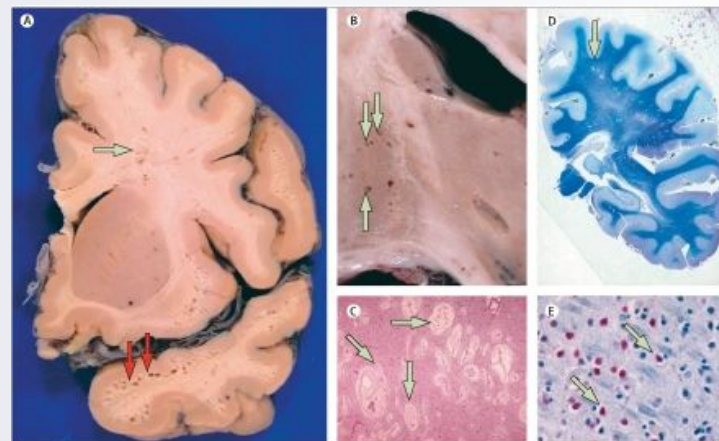


Fig. 1

## CADASIL-e iseloomulikud muutused arterioolide seintes.

Aju valgeaine arterioolide preparaadi immunofluor. uuring. Preparaati on lisatud 1E4 AK-d NOTCH3 geeni produkti ekstratsellulaarse domääni vastu. Arteriooli sein preparaati. Sein on paksenenud, silelihaste kiht on õhunenud, silelihaste kiudude ümber on defektse NOTCH 3 geeni produkti agregaadid.

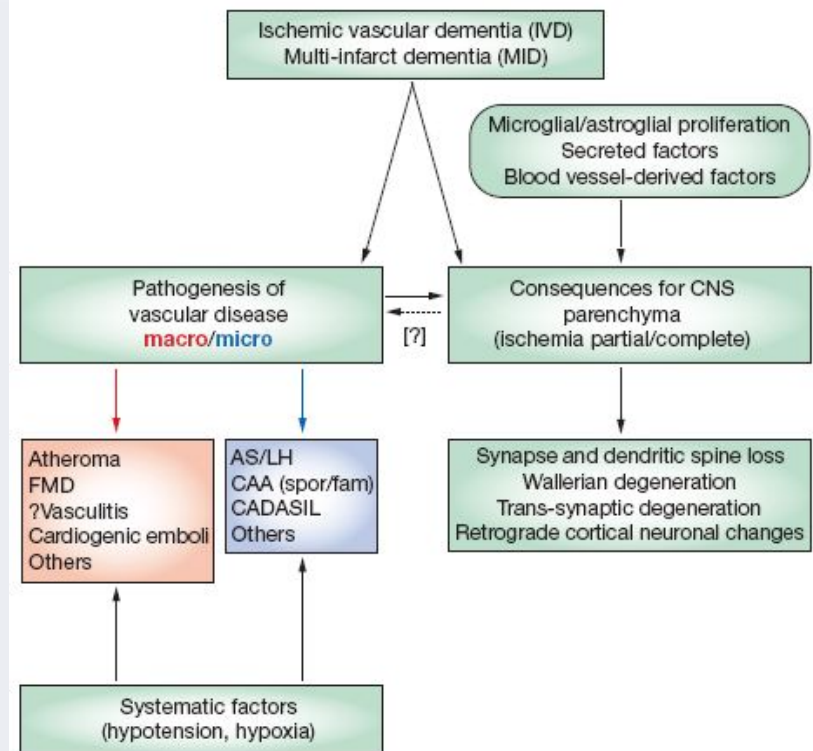
# CADASIL-i diagnostilised kriteeriumid

- **Tüüpiline kliiniline pilt:**
  - Subkortikaalsed infaktid (eriti noorematel)
  - Migreenid (auraga)
  - Progresseeruvad kognetiivsed häired / subkortikaalse dementsuse kliiniline pilt
- **Tüüpilised muutused MRT-s:**
  - **FT-I kahjustuskoldeid kõige rohkem**
  - **Lesioonid oimusagara eesmisel poolusel ja *insula's***
  - **Periventrikulaarne valgeaine ja *centrum semiovalis'ed***
  - *Capsula interna et externa*
  - **Basaaltuumad ja *pons***
- **Positiivne perekondlik anamnees: tüüpiline AD pärandumismuster**
- **NOTCH 3 geenis mutatsiooni tuvastamine - 100% kindel diagnoos**
- **(Diagnoos sai kinnituse Novembris 2010)**



# CADASIL-i diff.diagnostika

- Sporaadiline subkortikaalne arteriosklerootiline entsefalopaatia (Binswanger's disease)
- Amüloidangoipaatia
- MELAS-sündroom
- Primaarsed KNS-i vaskuliidid
- Hüperkoagulatiivsed seisundid:
  - Proteiin S ja C defitsiit
  - Faktor V defitsiit (Leiden)
  - Luupus
  - Antifosfolipiidsündroom jne.

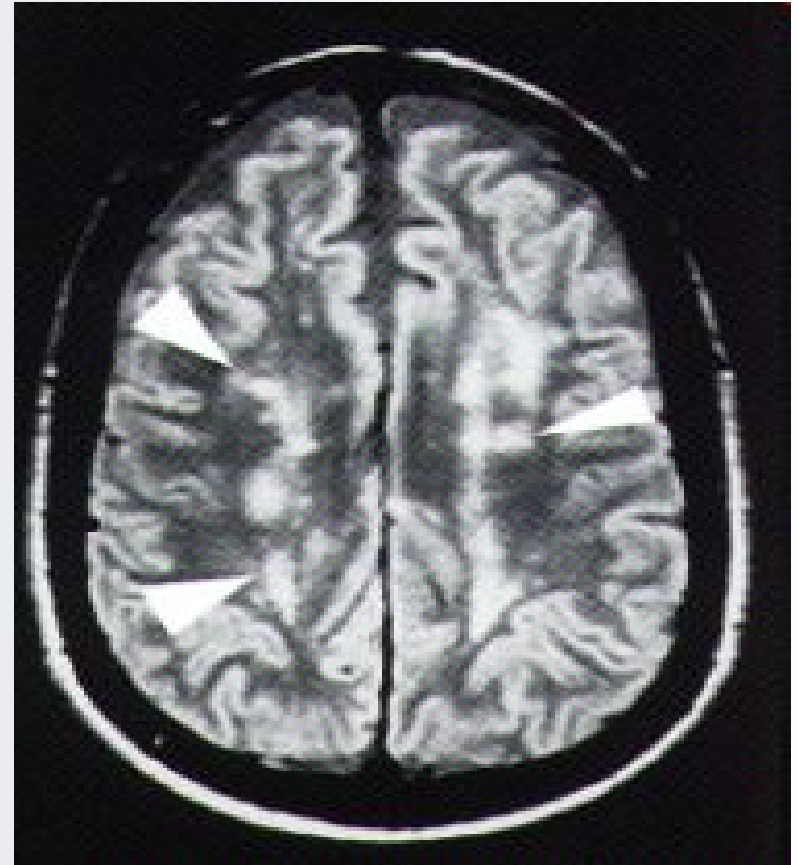


**Figure 1** Conceptual framework for etiology and pathogenesis of ischemic vascular dementia, taking into account cerebrovascular disease, systemic factors and ischemic necrosis of the brain, as well as retrograde or downstream effects of focal ischemic lesions. Abbreviations: AS, arteriosclerosis; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; FMD, fibromuscular dysplasia; LH, lipohyalinosis; spor/fam, sporadic/familial.



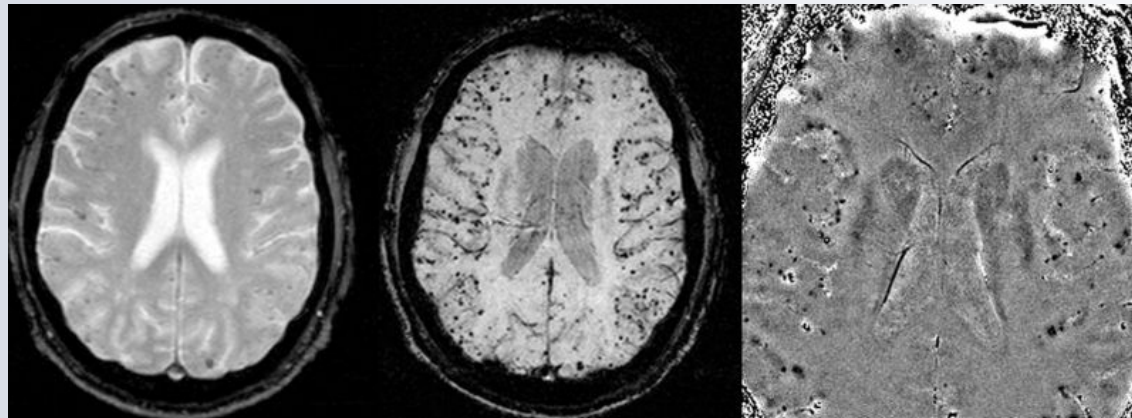
# CADASIL-i diff.diagnostika: Binswanger'i haigus

- Ajuveresoonte arterioskleroos
- Haigus manifesteerub võrdlemisi hiljem (55-65 a)
- Hüpertensioon - oluline riskifaktor
- Haiguse sümptomaatika, kulg ja MRT leid on üldjoontes sarnasred CADASIL-ile, **aga:**
- CADASIL-il intensiivsem signaal bilat. T-eesosas ja kõrgel F-l



# CADASIL-i diff.diagnostika: Amüloidangoipaatia

- CAA etioloogia ebaselge (autoimmuunne)?
- Konkordantsus Alzheimeri tõvega
- Fibrillaarse amüloidi ladestumine KNS-i veresoonte seintes (arterid ja veenid)
- SWI-s – mikrohemorraagilised kolded



# CADASIL-i diff.diagnostika: MELAS-sündroom

- Mitokondriaalne geneesiga haigus:
  - Müopaatia
  - Entsefalopaatia
  - LAktatsidoos
  - "Stroke like episodes"
- Valdavalt laste ja noorukite haigus
- Suured "infarct-like" kolded
- FLAIR: bilateraalselt multifokaalsed kortikaalsed hüperinensiivsed lesioonid
- Lok-n: krotikaalsel, enam PO-aladel
- Normal/kõrge ADC, "infarct-like" kolded konventsionaalses MRT-s
- Lesioonid kaovad mõne päevaga
- Diagnoos: lihase biopsia
- DD: Herpes entsefaliit



# Objektivne leid

- Patsient selge teadvusega, igati orienteeritud
- Nahk puhas, turseid ei ole
- AR 125/80, pulss 75 x/min, regulaarne
- Meeleolu ja mälu käepärasus veidi alanenud
- Esineb püsiv meeleolu alanemine, kirjelduse järgi esinevad aeg-ajalt paanikahood
- Selget neuroloogilist koldeleidu ei tähelda
- Minimental-test - 26 punkti
- Kõõlusperiostaalrefleksid külgühtlased, patoloogilisi reflekse ei ole...

# Tänan kuulamast!

