

Przegląd badań genetycznych i neuroobrazowych w diagnostyce udarów mózgu o rzadkiej etiologii

Joanna Pera

Katedra Neurologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Streszczenie

Praca ma charakter przeglądowy i dotyczy udarów mózgu – zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych, o rzadkich fenotypie i etiologii. Omówiono choroby uwarunkowane genetycznie, w których udar mózgu jest istotną częścią obrazu klinicznego. Oprócz krótkiej charakterystyki klinicznej przedstawiono także najistotniejsze badania diagnostyczne, w tym obrazowe, przydatne w rozpoznawaniu omawianych jednostek chorobowych.

Słowa kluczowe: udar mózgu, udar niedokrwienny, udar krwotoczny, genetyka, fenotyp

Przedrukowano za zgodą z: Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (1): 1–9

Wprowadzenie

Udar mózgu pod względem etiologii charakteryzuje się dużą heterogennością. Dotyczy to obu głównych typów udaru mózgu, tj. udaru niedokrwiennego i krwotocznego (śródmiaższowego i podpajęczynówkowego). Według klasyfikacji etiologicznej udarów niedokrwiennych TOAST (*Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment*) wyróżnia się udary związane: z chorobą dużych naczyń (zewnętrznych i wewnętrznych), z chorobą małych naczyń, z zatorowością sercowo-pochodną, tak zwane udary o innej etiologii oraz udary o nieokreślonej etiologii [1]. W każdej z tych kategorii dominują postaci sporadyczne, ale każda z wymienionych przyczyn może być uwarunkowana genetycznie (dziedziczenie mendelowskie). Ponadto niektóre z chorób monogenowych mogą powodować udary niedokrwienne i krwotoczne w mechanizmie na przykład choroby małych i dużych naczyń (tab. 1). Prawidłowe określenie etiologii udaru mózgu ma kluczowe znaczenie dla sposobu leczenia, prowadzenia profilaktyki, a w przypadku podejrzenia chorób uwarunkowanych genetycznie – także dla zaplanowania badań genetycznych.

Spektrum radszych przyczyn udaru mózgu, biorąc pod uwagę patomechanizm, jest bardzo szerokie. Obejmuje ono między innymi:

- zespoły nadkrzepliwości;
- waskulopatie naczyń różnego kalibru;
- przyczyny sercowo-zatorowe, w tym kardiomiopatie uwarunkowane genetycznie;
- choroby układowe;
- zakrzepicę zatok żylnych opony twardej i żył mózgowych.

W każdym z tych przypadków mogą występować choroby uwarunkowane genetycznie bądź schorzenia sporadyczne. Przykładowo choroba małych naczyń będąca przyczyną udaru mózgu może być uwarunkowana genetycznie (np.: arteriopatía mózgową dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią [CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*] czy choroba Fabry'ego) albo wiązać się z chorobą sporadyczną, taką jak zespół Sneddon. Podobnie malformacje naczyniowe, będące potencjalną przyczyną krwotoku śródmózgowego, mogą występować rodzinnie i mieć tło genetyczne albo charakter sporadycznej anomalii.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę tych rzadkich, ale istotnych klinicznie przyczyn udaru mózgu. W przypadkach, w których było to możliwe, podano numer bazy OMIM (*Online Mendelian Inheritance In Man*) oraz numer bazy chorób rzadkich ORPHANET, a w przypadku genów – ich locus.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Joanna Pera

Katedra Neurologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Botaniczna 3, 31–503 Kraków
tel. 12 424 86 00, faks 12 424 86 26, e-mail: pera@su.krakow.pl

Tabela 1. Przykłady chorób monogenowych przebiegających z udarem mózgu, z określeniem typu udaru i sposobu dziedziczenia

Choroba (gen)	Typ udaru	Dziedziczenie
CADASIL (<i>NOTCH3</i>)	SVD	AD
CARASIL (<i>HTRA1</i>)	SVD	AR
RVCL (<i>TREX1</i>)	SVD	AD
Choroba Fabry'ego (<i>GLA</i>)	SVD, LVD, CE	Sprzężona z chromosomem X
Zespół Ehlersa-Danlosa typ IV (<i>COL3A1</i>)	LVD	AD
<i>Pseudoxanthoma elasticum</i> (<i>ABCC6</i>)	LVD	AR
Choroba <i>moyamoya</i> (m.in. <i>ACTA2</i> , <i>RNF213</i> , <i>GUCY1A3</i>)	LVD, ICH	AR, inne?
Nieprawidłowości kolagenu typu IV (<i>COL4A1</i>)	SVD, ICH	AD
Zespół Marfana (<i>FBN1</i>)	CE	AD
Homocystynuria (<i>CBS</i> , <i>MHTFR</i>)	LVD, CE, SVD	AR
MELAS (wiele genów)	LVD	mt-DNA
Kardiomiopatie (wiele genów)	CE	Różne
Mózgowa angiopatia amyloidowa (<i>APP</i> , <i>CST3</i> , <i>ITM2B</i>)	Krwotoczny	AD
Mózgowe naczyniaki jamiste (<i>KRIT1</i> , <i>CCM2</i> , <i>PDCD10</i>)	Krwotoczny	AD

CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) – arteriopatia mózgowa dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią; SVD (*small vessel disease*) – choroba małych naczyń; AD – autosomalnie dominujące; CARASIL (*cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) – arteriopatia mózgowa dziedziczona w sposób autosomalny recesywny z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią; AR – autosomalnie recesywne; RVCL (*retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*) – waskulopatia siatkówki z leukodystrofią mózgową; LVD (*large vessel disease*) – choroba dużych naczyń; CE (*cardioembolic*) – sercowo-zatorowy; ICH (*intracerebral haemorrhage*) – krwotok śródmózgowy; MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) – encefalopatia mitochondrialna, kwasica metaboliczna, epizody udaropodobne; mt-DNA – mitochondrialne DNA

CADASIL

Arteriopatia mózgowa dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią, czyli CADASIL (OMIM #125310; ORPHA:136), jest najczęstszą mikroangiopatią dziedziczną. Częstość występowania wynosi 2–5/100 tys. Przyczyną choroby jest mutacja w genie *NOTCH3* zlokalizowanym na 19p13.2-13.1. Brakuje klinicznych kryteriów pozwalających na pewne rozpoznanie CADASIL – jest ono możliwe tylko dzięki badaniu genetycznemu. Należy pamiętać, że nie ma pojedynczej mutacji sprawczej, więc konieczne jest sekwencjonowanie genu. Istnieją jednak tak zwane miejsca gorące (*hot spots*), gdzie mutacje występują najczęściej (egzony 2–6), dlatego czasem badanie genetyczne rozpoczyna się od analizy właśnie tych egzonów. W obrazie klinicznym dominuje pięć głównych objawów: migrena z aurą (30–40% chorych), podkorowe udary niedokrwienne (60–80%), zaburzenia nastroju (300%), apatia (40%), zaburzenia poznawcze (10%). Opisano także napady padaczkowe, ostrą odwracalną encefalopatię i parkinsonizm. Pierwsze objawy związane z chorobą małych naczyń pojawiają się zwykle około 45. roku życia, ale migrena często występuje już u nastolatków oraz młodych dorosłych (średnio ok. 30. rż.) i może być pierwszym objawem klinicznym. Chorzy umierają zwykle po 10–25 latach od początku objawów choroby. W rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) widoczne są rozlane zmiany w istocie białej (hiperintesywne w obrazach T2-zależnych) obejmujące

też, co bardzo typowe, bieguny płatów skroniowych i torebkę zewnętrzną, mikrokrwotoki. Na ogół zmiany w istocie białej pojawiają się 10–15 lat przed wystąpieniem klinicznych objawów waskulopatii – w wieku 30–35 lat [2–6]. Wprawdzie ani obraz kliniczny, ani wynik MRI nie pozwala na ustalenie pewnego rozpoznania CADASIL, ale są podejmowane kolejne próby o skal klinicznych, które mogłyby być przydatne w badaniach przesiewowych. Jedną z takich propozycji jest CADASIL Scale [7]. Obejmuje ona wiele danych kliniczno-radiologicznych, takich, jak: obecność migreny, incydentów naczyniowo-mózgowych, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń poznawczych, leukoencefalopatii z ewentualnym zajęciem biegunów płatów skroniowych czy torebki zewnętrznej, udarów podkorowych, dodatniego wywiadu rodzinnego. Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania to 25, a wynik przekraczający 14 punktów uzasadnia podejrzenie zespołu. Pomocne w rozpoznaniu może być także wykonanie biopsji skórnej. Patognomoniczne dla CADASIL są widoczne w mikroskopii elektronowej złogi ziarnistego materiału osmofilnego, tak zwane GOM (*granular osmophilic material*), zlokalizowane w błonie mięśniowej tętnic. Obecnie nie ma swobodnego leczenia zespołu. Postępowanie obejmuje kontrolę naczyniowych czynników ryzyka. Należy też unikać wykonywania angiografii klasycznej z powodu ryzyka wystąpienia istotnych powikłań związanych z tą procedurą. Według badania z 1997 roku częstość neurologicznych powikłań związanych z angiografią wyniosła 69% u chorych z CADASIL, przy czym 13% miało charakter trwały. Opisano

między innymi dysfazję, zaburzenia widzenia/ślepotę korową, niedowład, zaburzenia czucia, napady padaczkowe, ból głowy [8]. W przypadku migreny skuteczny wydaje się acetazolamid [2].

CARASIL

Arteriopatia mózgowa dziedziczona w sposób autosomalny recesywny z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CARASIL, *cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*; OMIM #600142; ORPHA:199354) występuje głównie w populacji azjatyckiej (Japonia, Chiny), częściej u mężczyzn. Jest spowodowana mutacją w genie *HTRA1* (10q26.13), którego produkt hamuje przekazywanie mediowane przez transformujący czynnik wzrostu β (*TGF β , transforming growth factor β*). Początek objawów klinicznych przypada zwykle na 20.–30. rok życia i najczęściej mają one charakter postępujących zaburzeń chodu związanych z paraparezą spastyczną. Typowe są ponadto zaburzenia nastroju (depresja, irytacja) i zaburzenia poznawcze pojawiające się przed 50. rokiem życia, podobnie jak zespół rzekomoopuszkowy, ogniskowe objawy uszkodzenia układu nerwowego (niedowład, zaburzenia czucia) związane z udarami lakunarnymi, w końcowym stadium natomiast może to być także mutyzm akinetyczny. Do pozaneurologicznych, charakterystycznych dla tego zespołu objawów, należą: zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, wypadnięcie jądra miażdżystego krążka międzykręgowego, bóle krzyża, łysienie (może poprzedzać objawy neurologiczne). Obraz MRI jest podobny do zmian obserwowanych w CADASIL – ze zmianami w istocie białej, udarami lakunarnymi w obrębie półkul mózgowych oraz pniu mózgu i móżdżku, z relatywnym zaoszczędzeniem włókien U. Rozpoznanie jest możliwe na podstawie badania genetycznego – sekwencjonowania genu sprawczego. Nie ma swoistego leczenia przyczynowego [4, 5, 9].

Choroba Fabry'ego

Choroba Fabry'ego (OMIM #301500; ORPHA:324) dziedziczy się w sposób sprzężony z chromosomem X, dlatego chorują głównie mężczyźni. Częstość występowania wynosi około 1/3100 mężczyzn. Mutacja sprawcza dotyczy genu *GLA* (Xq22.1) kodującego enzym α -galaktozydazę A. Jej niedobór bądź brak prowadzi do zaburzeń metabolizmu glikosfingolipidów, a w efekcie do spichrzania globotriaosylceramidu i pochodnych sfingolipidów między innymi w komórkach śródbłonna, mięśnia sercowego i w neuronach. Tłumaczy to także szerokie spektrum objawów klinicznych obejmujących między innymi: neuropatię obwodową (w tym piekące bóle kończyn, głównie stóp i dłoni – akroparestezie), występowanie udaru niedokrwiennego i przejściowych

epizodów niedokrwiennych (TIA, *transient ischemic attack*), zmiany skórne o charakterze *angiokeratoma* (typowo zlokalizowane między pępkiem a kolanami, raczej symetryczne), teleangiektazje, pogrubienie warg, upośledzenie potliwości, przymglenie rogówki i soczewek, przerost lewej komory, wydłużone kręte naczynia i niewydolność nerek. Mimo że choroba jest dziedziczona w sposób sprzężony z chromosomem X, to objawy chorobowe mogą występować także u kobiet będących heterozygotycznymi nosicielkami mutacji. U większości chorych schorzenie ujawnia się stopniowo od dzieciństwa do 3. dekady życia, chociaż znane są również przypadki o późnym początku – nawet w 6. dekadzie życia. Objawy ze strony układu nerwowego są najczęstsze – dotyczą do 75% chorych mężczyzn. Incydenty naczyniowo-mózgowe występują przeciętnie u co 4. mężczyzny i co 5. kobiety-nosicielki. Do udaru mózgu może dojść w mechanizmie sercowo-zatorowym, w przebiegu zajęcia dużych (zwykle wskutek dolichoektazji w tylnym kręgu unaczynienia) albo małych naczyń (wskutek akumulacji glikosfingolipidów w ścianie tętnic). Choroba może występować w postaci klasycznej albo atypowej – jako wariant nerkowy bądź sercowy. W postaci klasycznej objawy zwykle pojawiają się w wieku przedszkolnym/wczesnoszkolnym, aktywność enzymu wynosi mniej niż 1% i mogą być obecne wszystkie wymienione wyżej objawy. W postaci nerkowej zachorowanie zazwyczaj następuje przed 25. rokiem życia – nie ma objawów z ośrodkowego układu nerwowego (OUN), natomiast stwierdza się niewydolność nerek i przerost lewej komory, a aktywność enzymu przekracza 1%. Z kolei postać sercowa ujawnia się do 40. roku życia – dominuje w niej przerost lewej komory, ewentualnie kardiomiopatia, a ponadto może wystąpić proteinuria; aktywność enzymu przekracza 1%. W badaniu MRI głowy najbardziej typowa dla choroby, oprócz cech choroby małych naczyń, jest hiperintensywność sygnału w poduszce wzgórze w sekwencji T1-zależnej oraz dolichoektazja tętnicy podstawnej mózgu. Rozpoznanie u mężczyzn można ustalić na podstawie stwierdzenia bardzo niskiej aktywności enzymu α -galaktozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub w osoczu. Ostateczne rozpoznanie, zwłaszcza u heterozygotycznych kobiet, u których aktywność enzymu może być prawidłowa, jest możliwe tylko dzięki badaniu genetycznemu – optymalnie zsekwencjonowaniu genu *GLA*. Istnieje możliwość prowadzenia terapii zastępczej enzymem (α -galaktozydaza β – *Fabrazyme*[®], α -galaktozydaza α – *Replagal*[®]). Istotną rolę ma także leczenie objawowe, zwłaszcza w przypadku bólu neuropatycznego, a przy zajęciu nerek preferuje się inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptora angiotensynowego, natomiast w schyłkowej chorobie nerek – dializoterapię. Zalecane są regularna kontrola czynności nerek, serca i słuchu oraz neuroobrazowanie [3, 4, 10].

Waskulopatia siatkówki z leukodystrofią mózgową

Waskulopatia siatkówki z leukodystrofią mózgową (RVCL, *retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*; OMIM #192315; ORPHA:249691) jest chorobą o autosomalnie dominującym sposobie dziedziczenia związaną z mutacją w genie *TREX1* (3p21.31). Początek objawów zwykle obserwuje się w wieku dorosłym, uszkodzenie OUN jest wynikiem migroangiopatii, a obraz kliniczny obejmuje postępujące zaburzenia poznawcze, dyzartrię, niedowład, ataksję i migrenę. W neuroobrazowaniu widoczne jest uszkodzenie istoty białej okołokomorowo, czasem z towarzyszącym obrzękiem i efektem masy sugerującym obecność guza. Do istotnych objawów pozaneurologicznych należą: postępujące upośledzenie widzenia, waskulopatia siatkówki w wysiękiem i wybroczynami, obrzęk plamki żółtej, mikroćtniaki, a ponadto objaw Raynaud, marskość wątroby i białkomocz. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania genetycznego. Nie ma leczenia przyczynowego; chorzy zwykle umierają po 5–10 latach od wystąpienia objawów [4, 11, 12].

Schorzenia związane z kolagenem typu IV α_1 i α_2

Schorzenia związane z kolagenem typu IV α_1 i α_2 swym spektrum obejmują między innymi chorobę małych naczyń mózgowych, różne nieprawidłowości narządu wzroku i objawy z innych narządów — nerek, serca czy mięśni. Są dziedziczone w sposób autosomalnie dominujący i dotyczą mutacji w genach *COL4A1* (13q34) i *COL4A2* (13q34). Do patologii w zakresie układu nerwowego należą między innymi: 1) rodzinna porencefalia typów 1 i 2 (OMIM #175780 i #614483; ORPHA:99810) z typowymi jamami porencefalicznymi w następstwie krwotoków śródmózgowych w życiu płodowym lub noworodkowym oraz z okołokomorową leukoencefaloopatią, mikrokrwotokami, udarami lakunarnymi i zwapnieniami widocznymi w neuroobrazowaniu; 2) choroba małych naczyń z krwotokami (OMIM #607595; ORPHA: 36383) o zróżnicowanym obrazie klinicznym z niedowładem połowicznym w okresie niemowlęcym, napadami padaczkowymi, migreną z aurą, pojedynczymi bądź nawrotowymi krwotokami śródmózgowymi przed 50. rokiem życia z radiologicznym obrazem choroby małych naczyń, często z towarzyszącymi objawami ocznymi (kręte naczynia siatkówki, zaćma wrodzona, anomalia przedniego odcinka oka typu Axenfelda-Riegera), rzadziej z kurczami mięśniowymi; 3) zespół dziedzicznej angiopatii z krętością naczyń siatkówki, nefropatią (ujawniającą się krwiomoczem lub torbielami), tętniakami oraz skurczami mięśni (HANAC, *hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps*; OMIM #611773; ORPHA:73229), w którym oprócz zmian typowych dla mikro-

angiopatii mózgowej stwierdza się obecność pojedynczych albo mnogich tętniaków tętnic wewnątrzczaszkowych, białkomocz, krwinkomocz, kurcze mięśni (początek przed 3. rż.) z podwyższonymi wartościami kinazy kreatynowej, kręte naczynia siatkówki. Nie ma leczenia przyczynowego, zaleca się jedynie kontrolę naczyniowych czynników ryzyka. Rozpoznanie jest możliwe na podstawie sekwencjonowania genów [4, 5, 13–15].

Mózgowa angiopatia amyloidowa

Mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*) to w zasadzie grupa stanów patologicznych, których wspólną cechą jest gromadzenie się złogów amyloidu, głównie w ścianie tętnic i tętniczek mózgowych. Angiopatia ta obejmuje choroby uwarunkowane genetycznie, i — znacznie częstsze — postaci sporadyczne. Te ostatnie mogą, choć nie muszą, współistnieć z chorobą Alzheimera. Opisane do tej pory genetycznie uwarunkowane przypadki to: CCA z mutacją w genie prekursorowego białka amyloidu (*APP*, 21q21.3) (OMIM #605714; ORPHA:85458) — znane są warianty holenderski, lowa, włoski, flamandzki i arktyczny; CAA z mutacją w genie cystatyny C (*CST3*, 20p11.21) (OMIM #105150; ORPHA:100008) — typ islandzki; rodzinny zespół otępienny w rodzinach brytyjskich oraz rodzinny zespół otępienny w rodzinach duńskich, w których mutacja dotyczy genu *ITM2B* (13q14.2) (OMIM #176500 i #117300; ORPHA:439254); wrodzona amyloidoza związana z transtretyną (*ATTR*, 18q12.1) (OMIM #105210; ORPHA: 85451); CAA związana z białkiem prionowym (*PRNP*, 20p13) (OMIM #176640; ORPHA:280397); rodzinna CAA typu fińskiego związana z gelsoliną (*GSN*, 9q33.2) (OMIM #105120; ORPHA:85448). Wszystkie te choroby są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący. Obraz kliniczny postaci genetycznie uwarunkowanych ogólnie jest podobny do postaci sporadycznej, tyle że z reguły wcześniejszy jest wiek zachorowania — nawet 3.–4. dekada. Klinicznie typowe są spontaniczne nawracające krwotoki śródmózgowe o płatowej lokalizacji, udary niedokrwienne w mechanizmie choroby małych naczyń, zaburzenia poznawcze, otępienie. W przypadku mutacji w genie *TTR* dominującym fenotypem jest rodzinna amyloidowa polineuropatia czuciowo-ruchowa, ale w niektórych mutacjach tego genu udokumentowano obecność CAA — na przykład w wariacie węgierskim i Ohio. W neuroobrazowaniu typowe są: udary krwotoczne korowe i podkorowe, udary lakunarne, leukoarajoza, mikrokrwotoki. W badaniu patologicznym stwierdza się złogi amyloidu w ścianach tętnic (na granicy błona mięśniowa – przydanka, aż do całkowitego zajęcia błony śródkowej), podwójne światło tętnic, martwicę włóknikową. Rozpoznanie angiopatii amyloidowych jest możliwe dzięki badaniu genetycznemu — optymalnie powinno zostać wykonane sekwencjonowanie genu [16–18]. W przypadkach sporadycznych pomocne są tak zwane kryteria bostońskie

z 1995 roku [19] z późniejszą modyfikacją [20]. Pewne rozpoznanie w postaciach sporadycznych jest możliwe tylko na podstawie badania histopatologicznego. Nie ma leczenia przyczynowego, należy natomiast kontrolować naczyniowe czynniki ryzyka, a w kontekście krwotoków śródmózgowych – unikać urazów głowy oraz leczenia przeciwkrzepliwego, o ile potencjalne korzyści z nim związane nie przeważają nad ryzykiem udaru krwotocznego. W nielicznej grupie chorych może dojść do rozwoju zapalenia związanego z CAA (CAA, *related inflammation*). Klinicznie cechuje się ono szybko postępującymi zaburzeniami poznawczymi, napadami drgawkowymi, bólem głowy, zaburzeniami świadomości. W obrazie MRI typowe są zmiany hiperintensywne w istocie białej w obrazach T2-zależnych, a w badaniu histopatologicznym – cechy zapalenia związanego z CAA. W 2016 roku zespół Stevena Greenberga zaproponował kryteria diagnostyczne rozpoznania tego zapalenia bez konieczności wykonywania biopsji mózgu [21]. W leczeniu stosuje się leki immunosupresyjne, rozpoczynając od dużych dawek glikokortykosteroidów.

MELAS

Zespół obejmujący encefalopatię mitochondrialną, kwasicę metaboliczną i epizody udaropodobne (MELAS, *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) jest cytopatią mitochondrialną (OMIM #540000, ORPHA:550). Defekt genetyczny polega na mutacji w obrębie genomu mitochondrialnego, więc dziedziczenie jest odmatczyne. Do tej pory zidentyfikowano wiele genów i wiele mutacji sprawczych tego zespołu. Najczęstszą mutacją (stwierdzaną u ok. 80% chorych) jest A3243G w genie *MT-TL1*, ale możliwe jest też zachorowanie na MELAS w przypadku mutacji znajdującej się w innych genach, na przykład: *MT-ND5*, *MT-TC*, *MT-TV*, *MT-TF*, *MT-TK*, *MT-TQ*, *MT-TS1*, *MT-TS2*, *MT-TW*, *MT-CO1*, *MT-CO2*, *MT-CO3*, *MT-CYB*, *MT-ND1*, *MT-ND3*, *MT-ND6*. Jest to choroba wieloukładowa, w której początek objawów klinicznych najczęściej przypada na okres dzieciństwa, choć okres wczesnego rozwoju psychomotorycznego jest prawidłowy. Wśród manifestacji klinicznych dominują: uogólnione napady padaczkowe toniczno-kloniczne, nawracające bóle głowy, nawracające wymioty, anoreksja, odbiorcze upośledzenie słuchu, epizody podobne do udaru mózgu ze zwykle przejściową ślepotą korową, niedowładem połowicznym. Mogą również wystąpić proksymalny niedowład kończyn, niski wzrost, zaburzenia psychiatryczne i poznawcze. W badaniach laboratoryjnych można stwierdzić podwyższone stężenie mleczanów we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) oraz podwyższone stężenie białka w CSF. W neuroobrazowaniu podczas epizodów udaropodobnych w MRI widoczne są hiperintensywne zmiany w obrazach T2-zależnych – typowo w tylnych częściach mózgowia, które nie odpowiadają terytoriom unaczynienia tętnic, natomiast – w przeciwień-

stwie do udaru niedokrwiennego – w sekwencji dyfuzyjnej (DWI, *diffusion-weighted imaging*) w mapach pozornego współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) stwierdza się wzmocniony sygnał, a nie obniżony. W tomografii komputerowej (TK) mogą być widoczne zwapnienia, na przykład jąder podstawy. W związku z możliwością zajęcia serca w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) można czasem stwierdzić cechy kardiomiopatii, preeksycytacji, niepełnego bloku przedsionkowo-komorowego. W badaniu neurofizjologicznym typowe są cechy procesu miogennego, neuropatii – zwykle aksonalnej. W biopsji mięśniowej mogą być obecne tak zwane czerwone włókna szmatowate (*red ragged fibers*). Rozpoznanie dokonuje się na podstawie badania genetycznego – należy przynajmniej rozpoczynać od najczęstszych mutacji w genie *MT-TL1* [3, 22–24]. Choć są też propozycje kryteriów diagnostycznych opartych na obrazie klinicznym [25, 26]. Nie ma leczenia przyczynowego. Powinno się unikać substancji działających toksycznie na mitochondria – na przykład antybiotyków aminoglikozydowych, alkoholu czy palenia tytoniu. W przypadku występowania napadów padaczkowych należy bezwzględnie unikać walproinianu z powodu istotnego ryzyka wystąpienia encefalopatii wątrobowej.

Pseudoxanthoma elasticum

Pseudoxanthoma elasticum (OMIM #177850; ORPHA:758) jest genetycznie uwarunkowanym schorzeniem tkanki łącznej o dziedziczeniu autosomalnie dominującym spowodowanym mutacją w genie *ABCC6* (16p13.11). Objawy kliniczne częściej występują u kobiet. Charakteryzuje się postępującym wapnieniem oraz fragmentacją włókien elastycznych w skórze, oczach, układzie sercowo-naczyniowym i pokarmowym, przy czym manifestacja kliniczna może być zróżnicowana i dotyczyć tylko jednego narządu. Na skórze typowo są widoczne żółtawe grudki, zlewające się w plaki, zwykle zlokalizowane na bocznej powierzchni szyi, w okolicach zgięć – łokcie, dołach podkolanowych, w okolicy pępka. Dodatkowo często skóra staje się nadmiernie luźna (szyja, pachy, pachwiny). Na dnie oka, typowo w okresie młodzieńczym, widoczna staje się tak zwana skórka pomarańczowa, a później – pasma naczyniowe (*angioid streaks*) w obrębie siatkówki związane z odwarstwieniem błony Brucha, nowotworzenie naczyń podsiatkówkowo z krwotokami, co może powodować zaburzenia widzenia, a nawet utratę widzenia centralnego. W obrębie układu sercowo-naczyniowego typowo dochodzi do zajęcia naczyń tętniczych średniego kalibru – mineralizacji wewnętrznej błony elastycznej, co prowadzi do zwężenia światła naczyń i może skutkować udarami mózgu (o fenotypie choroby małych naczyń), dusznicą bolesną lub zawałem serca, chromaniem przestankowym czy nadciśnieniem nerkopochodnym. Dla zajęcia przewodu pokarmowego charakterystyczne są krwawienia, głównie z górnego odcinka. Rozpoznanie jest

ustalane na podstawie badania genetycznego. Brakuje specyficznego leczenia, a opieka nad chorym zależy od objawów klinicznych i powinna być multidyscyplinarna [27, 28].

Zespół Ehlersa-Danlosa typ IV

Zespół Ehlersa-Danlosa typ IV (naczyniowy typ zespołu Ehlersa-Danlosa) (OMIM #130050; ORPHA:286) jest genetycznie uwarunkowanym schorzeniem tkanki łącznej dziedziczonym w sposób autosomalnie dominujący. Mutacja dotyczy genu dla prokolagenu typu III COL3A1 (2q32.2), który występuje między innymi w ścianie tętnic oraz przewodu pokarmowego. Objawy kliniczne dotyczą przede wszystkim tętnic średniego i dużego kalibru, chociaż mogą obejmować wszystkie części łożyska naczyniowego – typowe są rozwarstwienia tętnic kręgowych i szyjnych w zewnątrz- i wewnątrzczaszkowym ich odcinku, w tym przetoki szyjno-jamiste, a także zajęcie aorty i jej gałęzi. Udar mózgu ma zwykle charakter niedokrwienny o fenotypie choroby dużych naczyń, ale u około 4% chorych stwierdza się krwotok śródczaszkowy, który może być konsekwencją pęknięcia tętniaka. Innym częstym objawem jest perforacja przewodu pokarmowego – zwykle esicy. U kobiet w ciąży istotne jest także ryzyko pęknięcia macicy lub jej naczyń. Charakterystyczny jest wygląd chorych – szczupła twarz, z zapadniętymi policzkami i wydatnymi kośćmi jarzmowymi, wylupiane albo głęboko osadzone oczy, wąskie wargi i nos, cienka i blada skóra, z siniakami, z widocznymi żyłami podskórnymi, ale bez nadmiernej elastyczności, tak typowej dla klasycznych typów zespołu (I i II). Rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego umożliwiają kryteria opracowane w 1997 roku i opublikowane rok później [29]. Uwzględniają one przede wszystkim: 1) kruchość naczyń przewodu pokarmowego, macicy; 2) cienką, przezroczystą skórę, 3), łatwe siniaczenie się, 4) wygląd twarzy oraz wywiad rodzinny, akrogerię, pęknięcie ścięgien lub mięśni, spontaniczną odmę płucną lub *haemothorax*, nadmierną elastyczność drobnych stawów, stopę końsko-szpotawą, żyłaki występujące w młodym wieku. Jednak na pewne rozpoznanie pozwala jedynie badanie genetyczne – optymalnie oparte na sekwencjonowaniu genu. Nie ma obecnie żadnego leczenia przyczynowego. Zaleca się – o ile to oczywiście możliwe – unikanie sytuacji, w tym procedur medycznych, które mogą spowodować uraz ściany naczynia czy przewodu pokarmowego, takich jak na przykład angiografia klasyczna, kolonoskopia, zabiegi operacyjne czy nawet iniekcje domięśniowe [30, 31].

Choroba moyamoya

Choroba *moyamoya* (OMIM #252350, #300845, #607151, #608796, #614042, #615750; ORPHA:

2573) jest rzadką chorobą naczyń mózgowych, która polega na postępującym zwężeniu końcowych odcinków tętnic szyjnych wewnętrznych (najczęściej obu), aż do ich zamknięcia, z jednoczesnym tworzeniem sieci nieprawidłowych naczyń krążenia obocznego. Występuje głównie w Azji Wschodniej. Charakteryzuje się dwoma szczytami zachorowania – u dzieci (5–9 lat) oraz u dorosłych (ok. 40 rż.). Pod względem manifestacji klinicznej u części osób objawy nie występują, u części występują jedynie TIA, a niektórzy chorzy doznają udaru niedokrwiennego mózgu, zwykle nawracającego (o fenotypie choroby dużych naczyń) lub krwotocznego. Epizody niedokrwienne mogą być spowodowane przez hiperwentylację, odwodnienie, gorączkę. Rozpoznanie jest możliwe dzięki badaniom naczynioobrazującym. Opracowano także kryteria diagnostyczne [32]. Są one oparte na obrazie radiologicznym i podkreśla się w nich brak patologii w tylnym kręgu unaczynienia oraz raczej obustronne występowanie zmian w przednim kręgu unaczynienia. Zidentyfikowano dotychczas 6 *loci* genowych, w tym trzy znane geny, których mutacja jest przyczyną choroby *moyamoya*. Są to *RNF213* (17q25.3) oraz *ACTA2* (10q23.31), *GUCY1A3* (4q32.1). Obecnie nie jest znane żadne specyficzne leczenie, które by hamowało postęp choroby; zazwyczaj stosuje się leki przeciwplatekcyjne. W wybranych przypadkach podejmowane są próby rewaskularyzacji chirurgicznej [33].

Zespół Sneddona

Zespół Sneddona (OMIM #182410; ORPHA: 820) jest rzadką niezapalną zakrzepową waskulopatią, do której obrazu klinicznego należą zmiany skórne o charakterze *livedo reticularis* oraz naczyniowe incydenty mózgowo, tj. TIA i udar niedokrwienny, najczęściej w obszarach unaczynienia tętnic środkowych i tylnych mózgu. Bardzo rzadko dochodzi do udaru rdzenia kręgowego czy krwotoków śródmózgowych lub podpajęczynówkowych. Można wyróżnić trzy postacie zespołu Sneddona: 1) idiopatyczny, w którym nie stwierdza się innych nieprawidłowości; 2) w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego (obecny *lupus anticoagulant*); 3) w przebiegu innych schorzeń autoimmunizacyjnych (np. toczeń układowy trzewny, mieszana choroba tkanki łącznej). Zespół najczęściej występuje u kobiet. Zwykle jest to schorzenie sporadyczne – rodzinne występowanie należy do rzadkości. Podstawą rozpoznania jest przede wszystkim obraz kliniczny i wymaga ono uwzględnienia innych potencjalnych przyczyn stwierdzanych objawów. W prewencji udaru mózgu stosuje się zwykle leki przeciwkrzepliwie (antykoagulanty) lub przeciwplatekcyjne. Uważa się, że inhibitory ACE mogą być pomocne w leczeniu, hamując proliferację śródbłonna [34].

Zakrzepica zatok żylnych opony twardej i żył mózgowych

Kolejną rzadką przyczyną udaru mózgu o heterogennym obrazie klinicznym jest zakrzepica zatok żylnych opony twardej i żył mózgowych. Najczęstszymi objawami klinicznymi są: ból głowy (90%), zwykle narastający w ciągu kilku dni, rzadziej piorunujący, objawy ogniskowego deficytu neurologicznego, napady padaczkowe, zaburzenia świadomości. Do czynników ryzyka zakrzepicy żylnych należą: zespoły nadkrzepliwości (wrodzone i nabyte, w tym: mutacja czynnika V Leiden, niedobór białek C, S, antytrombiny III etc.), zespół nerczycowy, przewlekłe choroby zapalne (np.: toczeń układowy, choroby zapalne jelita), ciąża i połóg, czerwienica prawdziwa, napadowa nocna hemoglobinuria, zapalenie opon, ucha środkowego, zatok przynosowych, odwodnienie, homocystynuria, przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych [35–38].

Rodzinne mózgowe naczyniaki jamiste

Rodzinne mózgowe naczyniaki jamiste (OMIM #116860, #603284, #603285; ORPHA:221061) to malformacje naczyniowe występujące w mózgu i rdzeniu kręgowym, zbudowane z poszerzonych kapilar, pozbawionych mięśniówki gładkiej i elastycznej błony wewnętrznej, wyścielonych pojedynczą warstwą śródbłonna, nieposiadającego ścisłych połączeń, z towarzyszącym zwolnionym przepływem krwi. Taka budowa zwiększa ryzyko krwawienia z malformacji. W postaciach rodzinnych (ponad połowa wszystkich przypadków) dotychczas zidentyfikowano trzy geny sprawcze, tj. *CCM1* (7q21.2), *C7orf22* (7p13) i *PDCD10* (3q26.1), a dziedziczenie jest autosomalnie dominujące. U niektórych osób (ok. połowy) malformacje te pozostają bezobjawowe, a u pozostałych mogą się manifestować napadami padaczkowymi, krwotokami śródmózgowymi (w tym nawracającymi), bólami głowy, ogniskowym deficytem neurologicznym. Malformacje mogą być pojedyncze lub mnogie. Optymalną metodą obrazowania jest MRI – sekwencje gradientowe lub typu SWI, które może ujawnić złogi hemosyderyny po przebytych krwawieniach. U niektórych chorych należy rozważyć leczenie operacyjne lub radioterapię/zastosowanie noża gamma (zwłaszcza w przypadku głębokiej lokalizacji czy umiejscowienia w pniu mózgu). Oprócz zajęcia OUN opisano występowanie naczyniaków jamistych w skórze, siatkówce, wątrobie, nerkach, a nawet mięśniach. Podejście rodzinnych naczyniaków jamistych można wysunąć u chorych z mnogimi malformacjami lub gdy występuje jedna malformacja i co najmniej u jednego z krewnych stwierdzono co najmniej jednego takiego naczyniaka. Do ostatecznego potwierdzenia niezbędne jest oczywiście badanie genetyczne [39–41].

Finansowanie

Praca powstała bez udziału środków finansowych.

Piśmiennictwo

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35–41, indexed in Pubmed: 7678184.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. CADASIL. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7): 643–653, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9, indexed in Pubmed: 19539236.
- Sharma P, Yadav S, Meschia JF. Genetics of ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(12): 1302–1308, doi: 10.1136/jnnp-2012-304834, indexed in Pubmed: 23620417.
- Choi JC. Genetics of cerebral small vessel disease. *J Stroke*. 2015; 17(1): 7–16, doi: 10.5853/jos.2015.17.1.7, indexed in Pubmed: 25692103.
- Haffner C, Malik R, Dichgans M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36(1): 158–171, doi: 10.1038/jcbfm.2015.71, indexed in Pubmed: 25899296.
- Rutten J, Oberstein SAJ. CADASIL. *GeneReviews*® [Internet]. 1993–2017.
- Nannucci S, Pescini F, 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; 43(11): 2871–2876, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665927, indexed in Pubmed: 22996955.
- Dichgans M, Petersen D. Angiographic complications in CADASIL. *Lancet*. 1997; 349(9054): 776–777, doi: 10.1016/S0140-6736(05)60202-4, indexed in Pubmed: 9074584.
- Onodera O, Nozaki H, Fukutake T. CARASIL. *GeneReviews*® [Internet]. 1993–2017.
- Mehta A, Hughes DA. Fabry disease. *GeneReviews*® [Internet]. 1993–2017.
- Weil S, Reifenberger G, Dudel C, et al. Cerebroretinal vasculopathy mimicking a brain tumor: a case of a rare hereditary syndrome. *Neurology*. 1999; 53(3): 629–631, indexed in Pubmed: 10449133.
- Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet*. 2007; 39(9): 1068–1070, doi: 10.1038/ng2082, indexed in Pubmed: 17660820.
- Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke*. 2010; 41(8): e513–e518, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581918, indexed in Pubmed: 20558831.
- Jeanne M, Gould DB. Genotype-phenotype correlations in pathology caused by collagen type IV alpha 1 and 2 mutations. *Matrix Biol*. 2017; 57-58: 29–44, doi: 10.1016/j.matbio.2016.10.003, indexed in Pubmed: 27794444.
- Plaisier E, Ronco P. COL4A1-related disorders. *GeneReviews*® [Internet]. 1993–2017.
- Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies.

- Acta Neuropathol. 2009; 118(1): 115–130, doi: 0.1007/s00401-009-0501-8., indexed in Pubmed: 19225789.
17. Rostagno A, Holton JL, Lashley T, et al. Cerebral amyloidosis: amyloid subunits, mutants and phenotypes. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67(4): 581–600, doi: 10.1007/s00018-009-0182-4, indexed in Pubmed: 19898742.
 18. Lee JH, Bacskai BJ, Ayata C. Genetic animal models of cerebral vasculopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012; 105: 25–55, doi: 10.1016/B978-0-12-394596-9.00002-0, indexed in Pubmed: 22137428.
 19. Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 1995; 38(2): 254–259, doi: 10.1002/ana.410380219, indexed in Pubmed: 7654074.
 20. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010; 74(17): 1346–1350, doi: 10.1212/WNL.Ob013e3181dad605, indexed in Pubmed: 20421578.
 21. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of Clinicoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol.* 2016; 73(2): 197–202, doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078, indexed in Pubmed: 26720093.
 22. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *Arch Neurol.* 2010; 67(1): 19–24, doi: 10.1001/archneurol.2009.309, indexed in Pubmed: 20065125.
 23. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, et al. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr.* 2015; 73(11): 959–967, doi: 10.1590/0004-282X20150154, indexed in Pubmed: 26517220.
 24. DiMauro S, Hirano M. MELAS. *GeneReviews® [Internet].* 1993–2017.
 25. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord.* 1992; 2(2): 125–135, indexed in Pubmed: 1422200.
 26. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. Taro Matsuoka for MELAS Study Group in Japan. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1820(5): 619–624, doi: 10.1016/j.bbagen.2011.03.015, indexed in Pubmed: 21443929.
 27. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig MS, et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54(2): 272–285, doi: 10.1016/j.survophthal.2008.12.006, indexed in Pubmed: 19298904.
 28. Terry SF, Bercovitch L. Pseudoxanthoma elasticum. *GeneReviews® [Internet].* 1993–2017.
 29. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998; 77(1): 31–37, indexed in Pubmed: 9557891.
 30. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 32, doi: 10.1186/1750-1172-2-32, indexed in Pubmed: 17640391.
 31. Pepin MG, Murray ML, Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *GeneReviews® [Internet].* 1993–2017.
 32. Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases.. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012; 52(5): 245–266, indexed in Pubmed: 22870528.
 33. Guey S, Tournier-Lasserre E, Hervé D, et al. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet.* 2015; 8: 49–68, doi: 10.2147/TACG.S42772, indexed in Pubmed: 25733922.
 34. Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 215, doi: 10.1186/s13023-014-0215-4, indexed in Pubmed: 25551694.
 35. Agrawal K, Burger K, Rothrock JF. Cerebral sinus thrombosis. Headache. 2016; 56(8): 1380–1389, doi: 10.1111/head.12873, indexed in Pubmed: 27350588.
 36. Shlebak A. Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review. *J Clin Pathol.* 2016; 69(4): 337–343, doi: 10.1136/jclinpath-2015-203077, indexed in Pubmed: 26424813.
 37. Patel SI, Obeid H, Matti L, et al. Cerebral venous thrombosis: current and newer anticoagulant treatment options. *Neurologist.* 2015; 20(5): 80–88, doi: 10.1097/NRL.000000000000049, indexed in Pubmed: 26566039.
 38. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(Suppl 1): S238–S244, doi: 10.1111/jth.12945, indexed in Pubmed: 26149030.
 39. Salman RS, Hall J, Horne M, et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *The Lancet Neurology.* 2012; 11(3): 217–224, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70004-2.
 40. Cavalcanti DD, Kalani MY, Martirosyan NL, et al. Cerebral cavernous malformations: from genes to proteins to disease. *J Neurosurg.* 2012; 116(1): 122–132, doi: 10.3171/2011.8.JNS101241, indexed in Pubmed: 21962164.
 41. Morrison L, Akers A. Cerebral cavernous malformation, familial. *GeneReviews® [Internet].* 1993–2017.