

Синдром CADASIL и демиелинизация: dual pathology? (Описание клинического случая)

И.О. Штанг, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Синдром CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) — редкое наследственное заболевание, поражающее головной мозг, связанное с мутацией гена *NOTCH3* на 19-й хромосоме. Дополнительные трудности возникают при коморбидности синдрома CADASIL с другими болезнями головного мозга, поражающими белое вещество, например рассеянным склерозом или схожими с ним заболеваниями. В представленном клиническом случае, помимо генетически доказанного синдрома CADASIL, у пациентки имели место симптомы (неловкость в правой руке, ретробульбарный неврит), заставляющие заподозрить демиелинизирующее заболевание. Магнитно-резонансная томография выявила очаги в белом веществе головного мозга без накопления контрастного вещества и без инфратенториальных и стволовых очагов. Тип синтеза олигоклональных антител оказался характерным для рассеянного склероза. Также был незначительно повышен уровень антител к миелinovому гликопротеину олигодендроцитов (МОГ). Для уточнения диагноза и назначения правильного лечения пациентке показано дополнительное обследование.

Ключевые слова: CADASIL, рассеянный склероз, магнитно-резонансная томография, анти-МОГ

Для цитирования: Штанг И.О., Котов А.С. Синдром CADASIL и демиелинизация: dual pathology? (описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):77–80. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-77-80.

CADASIL syndrome and demyelination: dual pathology? (a case report)

I.O. Shtang, A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Aleksey Sergeevich Kotov alex-013@yandex.ru

CADASIL syndrome (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) is a rare hereditary disease affecting the brain associated with a mutation of the *NOTCH3* gene on the 19th chromosome. Additional difficulties arise with the comorbidity of CADASIL syndrome with other brain diseases that affect the white matter, for example, multiple sclerosis or similar diseases. In the presented clinical case, in addition to the genetically proven CADASIL syndrome, the patient had symptoms (awkwardness in her right hand, retrobulbar neuritis), which made us suspect a demyelinating disease. Magnetic resonance imaging revealed foci in the white matter of the brain without the accumulation of contrast and without infratentorial and stem foci. The type of synthesis of oligoclonal antibodies has been found to be typical of multiple sclerosis. The level of antibodies to MOG was also slightly increased. To clarify the diagnosis and prescribe the correct treatment, the patient is shown an additional examination.

Key words: CADASIL, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, anti-MOG

For citation: Shtang I.O., Kotov A.S. CADASIL syndrome and demyelination: dual pathology? (a case report). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):77–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-77-80.

Введение

Синдром CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy — церебральная аутосомно-доминантная

артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) — редкое наследственное заболевание, связанное с мутацией гена *NOTCH3* на 19-й хромосоме.

Типичными клиническими признаками синдрома служат мигренозные головные боли, аффективные нарушения, транзиторные ишемические атаки и повторные эпизоды инсульта с исходом в деменцию. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявляет характерное поражение белого вещества больших полушарий. Частота синдрома составляет 2 % случаев лакунарных инфарктов с лейкоареозом у пациентов моложе 65 лет и 11 % аналогичных случаев у пациентов моложе 50 лет. Пол на частоту встречаемости не влияет — с одинаковой частотой болеют как мужчины, так и женщины. Синдром передается по аутосомно-доминантному типу [2]. Дополнительные трудности возникают при коморбидности синдрома CADASIL с другими болезнями головного мозга, поражающими белое вещество, например рассеянным склерозом или схожими с ним заболеваниями [3]. Мы представляем описание подобного клинического случая.

Клинический случай

Пациентка 1975 г.р. (44 года на момент первичного осмотра). Согласно данным анамнеза, с юности страдала сильными головными болями, по описанию похожими на мигрень, однако в связи с редкой периодичностью головных болей к врачам за помощью не обращалась. Следует отметить, что, по словам пациентки, у ее матери и ее сына также на протяжении многих лет отмечались и продолжают головные боли.

В возрасте 19–20 лет пациентка отметила эпизод слабости в правой руке (не могла ничего написать), состояние длилось примерно 1 мес (смутно помнит данный период), симптоматика купировалась самостоятельно и больше не повторялась. В октябре 2018 г. (в возрасте 43 лет) отметила пелену в обоих глазах, боли при движении правым глазом, снижение остроты зрения на правый глаз, ощущение зрительного дискомфорта, все это сопровождалось головной болью, ухудшением общего состояния, шаткостью походки. Была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом «ретробульбарный неврит справа». На фоне проводимого лечения (ретробульбарные инъекции с дексаметазоном, витаминотерапия) отмечала положительную динамику в виде улучшения общего состояния, снижения зрительного дискомфорта. В неврологическом статусе отмечались симметричное оживление сухожильных рефлексов, небольшая шаткость при ходьбе, анизокория. Было рекомендовано выполнение МРТ головного мозга с контрастированием.

По данным МРТ головного мозга от ноября 2018 г.: картина очагов более характерна для синдрома CADASIL, менее типична для демиелинизирующего процесса. Признаков нарушения целостности гематоэнцефалического барьера нет.

После получения данных МРТ в январе 2019 г. был проведен медико-генетический анализ с целью поиска мутаций в гене NOTCH3, ассоциированном с развитием

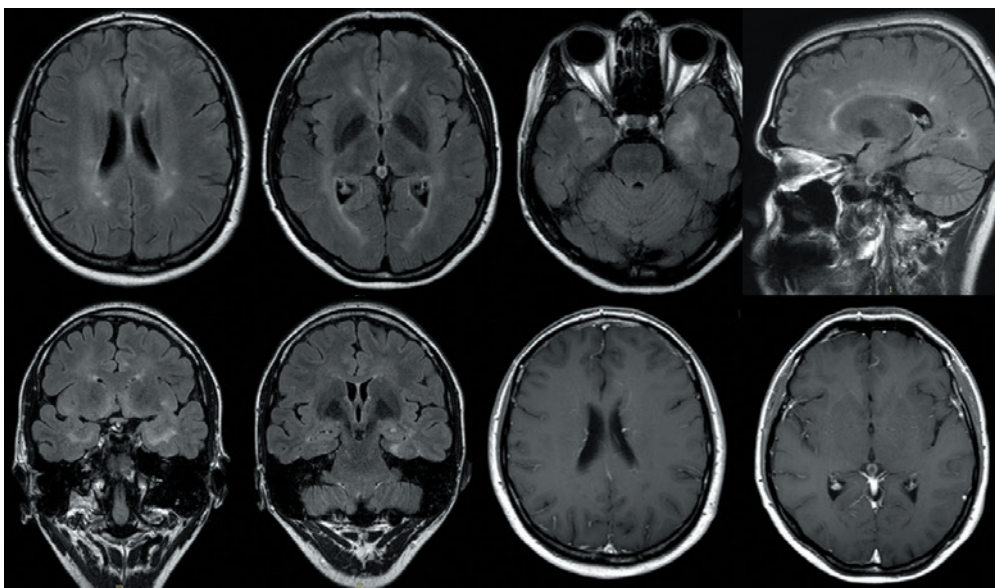
синдрома CADASIL. Методом прямого автоматического секвенирования были проанализированы 3–6-й экзоны гена NOTCH3. В 4-м экзоне выявлена мутация R133C (приводящая к радикальной замене аргинина на цистеин) в гетерозиготном состоянии. После анализа пациентка проконсультирована врачом-генетиком. Диагноз: синдром CADASIL. Данное заболевание является наследственным, неуклонно прогрессирующим, не подлежащим излечению. Риск для потомства составляет 50 %. Рекомендованы симптоматическая терапия и динамическое наблюдение врача-генетика.

В августе 2019 г. у пациентки впервые в жизни возник судорожный приступ, который был зафиксирован камерой видеонаблюдения, — билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным началом. Врачом по месту жительства был назначен карбамазепин в дозе 200 мг 2 раза в день. Пациентка была направлена на МРТ головного мозга с контрастированием (см. рисунок).

На полученных изображениях головного мозга в коре и субкортикальных отделах полушарий большого мозга, преимущественно в перивентрикулярном белом веществе, визуализируются множественные разнокалиберные очаги гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях, FLAIR изоинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях. Большинство очагов сливного характера, расположены вокруг желудочков мозга. Отдельные очаги паравентрикулярной локализации перпендикулярны сагиттальной плоскости. Отмечается патологическая зона в парасинусальной извилине левой височной доли. В мозолистом теле и стволовых структурах мозга очаги патологической плотности не определяются. После внутривенного контрастирования очаг повышения сигнала от вещества головного мозга не определяется. По сравнению с предыдущими исследованиями, форма и размеры очагов — без динамики. Заключение: МР-картина многоочагового поражения вещества головного мозга с супратенториальной локализацией очагов без вовлечения в процесс мозолистого тела, без признаков нарушения гематоэнцефалического барьера.

После проведения МРТ для уточнения диагноза у пациентки был определен тип синтеза олигоклональных антител в лаборатории INVITRO — 2-й тип синтеза (характерный для рассеянного склероза). Клинический анализ ликвора не выявил патологических отклонений.

На основании полученных данных специалистом центра рассеянного склероза был установлен диагноз: «Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии», рекомендован глатирамера ацетат. Помимо определения типа синтеза олигоклональных антител пациентка сдала анализы на антитела к аквапориному 4 также в INVITRO (титр в пределах нормы) и на антитела к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (MOG) в Научном центре неврологии методом ELISA типа Sandwich с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp (США) — 16 пг/мл при норме 0–15 пг/мл.



Магнитно-резонансная томография пациентки (август 2019 г.)
Magnetic resonance imaging of the patient (August 2019)

Обсуждение

С учетом семейного анамнеза, клинических и радиологических данных, а также результатов ДНК-диагностики диагноз синдрома CADASIL у пациентки сомнений не вызывает.

Эпизоды неловкости в руке, наблюдавшиеся в течение 1 мес в возрасте 19–20 лет, и особенно снижения зрения и боли при движении глазным яблоком в возрасте 43 лет более типичны для демиелинизирующего заболевания. Патологический тип синтеза олигоклональных антител свидетельствует в пользу рассеянного склероза. В то же время МРТ не выявила типичных для рассеянного склероза изменений: инфратенториальных и стволовых очагов, поражения мозолистого тела и зрительных нервов. Дополнительную путаницу вносит незначительно повышенный уровень антител к МОГ, так как при синдроме анти-МОГ типичны поражение зрительных нервов и боль при движении глазных яблок, нередко выявляются очаги демиелинизации в белом веществе больших полушарий, в клинической картине могут встречаться эпилептические приступы [1]. В то же время сочетание рассеянного склероза и синдрома анти-МОГ представляется маловероятным, так как при последнем 2-й тип синтеза антител встречается, в отличие от рассеянного склероза, очень редко [4], а уровень повышения антител к МОГ в данном клиническом случае лишь на 1 единицу превышает верхнюю границу нормы, что можно трактовать как «серую зону» анализа.

Что можно предпринять в данной ситуации для уточнения диагноза и помощи пациентке? Руководствуясь базовым принципом медицины “primum non nocere”, по нашему мнению, на данный момент

следует ограничить медикаментозную терапию применением ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут (терапия синдрома CADASIL) и карбамазепина 200 мг 2 раза в день (хотя эта доза явно ниже тех, что рекомендованы для лечения эпилепсии у взрослых, но у пациентки приступы не повторяются, и оснований для увеличения дозы антиэпилептических препаратов нет).

Для уточнения вопроса о наличии у пациентки демиелинизирующего заболевания целесообразно через 6 мес повторно провести МРТ головного мозга с контрастированием, а также МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга с контрастированием, что может позволить выявить очаги демиелинизации на спинальном уровне, а также повторить исследование на тип синтеза олигоклональных антител в той же лаборатории (INVITRO). В отношении антител к МОГ целесообразно определение уровня этих антител более точным методом клеточной презентации (данную методику сейчас осваивают в лаборатории гемокоррекции и гемостаза Научного центра неврологии).

Заключение

Лавинообразное увеличение объема медицинских знаний в последнее время делает классический постулат «один мозг — одна болезнь» не всегда применимым. Нередко мы видим, что у пациента имеются два (или даже более) заболевания, оказывающие свое патологическое влияние как «независимо» друг от друга, так и «интерферируя» (концепция “dual pathology”). Дополнительные трудности возникают при потенциальной схожести клинических и/или радиологических проявлений различных патологических процессов.

В представленном случае только динамическое наблюдение и полноценное дополнительное обследование покажут, имеется ли у пациентки параллельно проте-

кающее вместе с синдромом CADASIL демиелинизирующее заболевание, что, в свою очередь, определит стратегию медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котов А.С. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019;11(1): 84–8. [Kotov A.S. Anti-MOG syndrome: two case reports. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2019;11(1):84–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88.
2. 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.
3. 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.
4. Weber M.S., Derfuss T., Metz I., Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. Ther Adv Neurol Disord 2018;11:1756286418762083. DOI: 10.1177/1756286418762083.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>
И.О. Штанг / I.O. Shtang: <https://orcid.org/0000-0003-0355-9443>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient signed an informed consent for the publication of the data.