

Rzadkie – monogenetyczne – przyczyny udaru mózgu związanego z małymi naczyniami

Uncommon – monogenetic – causes of small-vessel stroke

Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, USK im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-546 Łódź, e-mail: centurio@mp.pl, magda-kacperska@o2.pl

Praca finansowana z grantów UM w Łodzi nr 502-03/5-062-01/502-54-102 oraz 502-03/5-062-01/502-54-111

Pierwszy i drugi autor zgłaszają równoważny wkład pracy w przygotowanie artykułu

Streszczenie

Udar mózgu to najczęstsza przyczyna niepełnosprawności i trzeci co do częstości powód zgonów wśród osób dorosłych. Wskutek udaru corocznie umiera na świecie około 6,15 mln ludzi. Według wciąż aktualnej i powszechnie stosowanej definicji WHO udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowego lub uogólnionego zaburzenia czynności mózgu, które trwa dłużej niż 24 godz. i wynika wyłącznie z przyczyn naczyniowych. Szacuje się, że nawet około 85–90% udarów mózgu ma etiologię niedokrwienną, resztę stanowią udary krwotoczne i SAH (*subarachnoid haemorrhage*, krwotok podpajęczynówkowy). Celem pracy jest przybliżenie rzadkich – ale spotykanych w praktyce – genetycznych przyczyn udaru mózgu związanych z mutacjami w pojedynczych genach. Omówione jednostki chorobowe wpisują się w szerokie spektrum tzw. chorób małych naczyń mózgowych niezwiązanych z nadciśnieniem. Ich występowaniu często towarzyszą inne patologie ośrodkowego układu nerwowego, takie jak postępujące zaburzenia poznawcze czy przewlekłe zespoły bólowe kręgosłupa. Niepokoić powinna także mnogość zaburzeń ze strony innych, pozornie niepowiązanych funkcjonalnie narządów, chociaż według piśmiennictwa znane są przypadki skąpoobjawowe. Dodatkowo w wielu przypadkach niejednoznaczny obraz radiologiczny sugeruje potrzebę rozszerzenia diagnostyki. Warto, by klinicyści pamiętali, że należy szczególnie wnikliwie poszukiwać przyczyny udaru mózgu u osób młodych bez ewidentnego wywiadu w kierunku nadciśnienia tętniczego oraz z nawracającymi epizodami naczyniowymi i odchyleniami w badaniu fizykalnym – wskazującymi na obecność określonych zespołów. Jednocześnie współistnienie typowych czynników ryzyka, czyli stosowania leków wpływających na hemostazę, nadciśnienia tętniczego czy zaburzeń metabolicznych, nie zwalnia z obowiązku rozważania chorób rzadkich. W diagnostyce tych jednostek chorobowych nieoceniona wydaje się interdyscyplinarna współpraca specjalistów z dziedziny kardiologii, nefrologii, dermatologii i genetyki.

Słowa kluczowe: udar mózgu, choroby małych naczyń, przyczyny monogenetyczne, CADASIL, CARASIL, choroba Fabry'ego, mikroangiopatia związana z mutacjami genu *COL4A1*, angiopatia amyloidowa

Summary

A brain stroke is the most common cause of disability and the third cause of mortality among adults. Every year 6.15 million people in the world die of stroke. According to a current and commonly used WHO definition, the stroke is a rapid occurrence of focal or global neurological deficit of strictly cerebrovascular cause that persists beyond 24 hours. It is estimated that even up to 85–90% of strokes is caused by an ischaemic aetiology, the remainder by haemorrhagic or subarachnoid bleeding. The aim of the paper is to acquaint clinicians with rare, nevertheless occurring in practice genetic causes of strokes connected with single gene mutation. The mentioned disorders are included in a wide spectrum of so called nonhypertensive, cerebral small-vessel diseases. Commonly they occur with concomitant syndromes such as progressive cognitive disturbances or spinal chronic pain syndromes. The multitude of disorders of theoretically unrelated organs also should be alarming although, according to the literature, there are known some oligosymptomatic cases. Additionally, in many cases, unclear

radiological image seems to suggest the need for further investigations. After reading this article, clinicians should keep in mind that they especially inquisitively need to search for the reason of stroke in young patients without obvious hypertension in anamnesis, with recurrent vascular episodes, with abnormalities on physical examination that suggest the presence of certain complex of syndromes. Simultaneously, coexistence of typical risk factors such as using drugs affecting thrombosis, arterial hypertension or metabolic disorders should not excuse ignoring the rare diseases. An interdisciplinary team-work of specialists of cardiology, nephrology, dermatology or genetics seems to be invaluable for establishing the diagnosis in these cases.

Key words: brain stroke, small vessel disease, monogenetic disorders, CADASIL, CARASIL, Fabry's disease, microangiopathy related with *COL4A1* gene mutation, amyloid angiopathy

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia z powodu udaru mózgu umiera każdego roku około 6,15 mln ludzi, co stanowi 10,8% wszystkich przyczyn zgonów. W krajach wysoko i średnio rozwiniętych udary są drugą przyczyną zgonów i ustępują jedynie chorobie niedokrwiennej serca. Z kolei w krajach słabo rozwiniętych udary to szósta z najczęstszych przyczyn – po infekcjach dolnych dróg oddechowych, biegunkach, HIV/AIDS, chorobie niedokrwiennej serca i malarii⁽¹⁾. Prognozy obejmujące okres do 2030 roku przewidują wzrost liczby osób umierających z powodu choroby niedokrwiennej serca i udaru – wskutek starzenia się populacji i przemiany ekonomicznej krajów słabo rozwiniętych. Te ostatnie będą powoli przyjmowały charakterystykę epidemiologiczną krajów rozwijających się i rozwiniętych⁽²⁾. Polska należy do niewielkiej grupy państw Europy Wschodniej, w których notuje się wzrostowy współczynnik umieralności z powodu udarów⁽³⁾. Wyniki rodzimych badań są niejednoznaczne. Badania z okolic Poznania⁽⁴⁾ i Krakowa⁽⁵⁾ wskazują na spadkową tendencję umieralności, ale w tych dotyczących Warszawy spadku nie zaobserwowano^(6,7). Rozbieżność tę da się wytłumaczyć różnicami wiekowej struktury ludności i poziomu cząstkowych współczynników zgonów w poszczególnych grupach wiekowych⁽⁸⁾.

Według wciąż aktualnej i powszechnie stosowanej definicji WHO udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowego lub globalnego zaburzenia czynności mózgu, które trwa dłużej niż 24 godziny i wynika wyłącznie z przyczyn naczyniowych. Powyższa definicja wprowadza kryterium czasu, pośrednio służące do zdefiniowania innego zaburzenia o charakterze naczyniowym – przemijającego ataku niedokrwiennej (*transient ischaemic attack*, TIA)⁽⁹⁾. Termin *udar* obejmuje: krwawienie podpajęczynówkowe (około 5% przypadków), krwotok śródmózgowy (około 15%) i udar niedokrwienno (około 80%)⁽¹⁰⁾.

Etiologia udaru niedokrwiennej i rokowania są różne. Wyróżnia się chorobę dużych naczyń, spowodowaną zmianami miażdżycowymi w głównych naczyniach tętniczych mózgu, udar sercowo-zatorowy, chorobę małych naczyń (udary lakunarne), udary o innej określonej

etiologii oraz udary o niezdefiniowanej etiologii^(11,12). Najlepiej rokuje udar lakunarny, a najgorzej – krwotok śródmózgowy i krwawienie podpajęczynówkowe^(10,13). Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku chorób naczyniowych mózgu jest czynnikiem ryzyka udaru krwotocznego i niedokrwiennej, z wyjątkiem sercowo-pochodnego⁽¹⁴⁾. Już wcześniej badania na bliźniętach jednojajowych i dwujajowych dowiodły, że czynniki genetyczne mają udział w patogenezie udarów⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, a inne badania – że podłoże genetyczne okazuje się istotniejsze w przypadku dziedziczenia w linii żeńskiej⁽¹⁸⁾. Celem pracy jest przybliżenie najlepiej poznanych spośród rzadkich (niemniej spotykanych w praktyce) genetycznych przyczyn udaru mózgu związanych z małymi naczyniami i mutacjami w pojedynczych genach.

CADASIL (CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY)

To najczęstsza genetycznie uwarunkowana choroba małych naczyń związana z udarami i naczyniopochodnym otępieniem^(19,20). CADASIL wynika z mutacji genu *NOTCH3*⁽²¹⁾, zlokalizowanego na ramieniu krótkim chromosomu 19. (19p13.1) i składającego się z 33 eksonów. Powstające białko liczy 2321 aminokwasów. Dotychczas rozpoznano ponad 169 mutacji w tym genie (www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php).

Nie wiadomo dokładnie, jak często występuje omawiana choroba, ponieważ nie jest ona prawidłowo rozpoznawana, a w niektórych izolowanych populacjach może występować zdecydowanie częściej niż w populacji ogólnej. Praca dotycząca epidemiologii w populacji ogólnej wskazuje, że CADASIL występuje z częstością 1:25 000–50 000⁽²²⁾.

Objawy choroby można sprowadzić do pięciu podstawowych grup, występujących w różnych konfiguracjach i u pacjentów w różnym wieku. Są to: ataki migreny z aurą zwykle wzrokową lub czuciową (20–40% chorych, zazwyczaj w wieku 20–40 lat), podkorowe udary niedokrwienne (60–85% chorych, zwykle w wieku 20–70 lat), zaburzenia nastroju i apatia (około 20% chorych),

zaburzenia poznawcze i otępienie⁽²³⁾ oraz inne – padaczka (10% pacjentów)⁽²⁴⁾, mikrokrwawienia (31–69%), sporadycznie udary krwotoczne⁽²⁵⁾ i objawy pozapiramidowe⁽²⁶⁾.

Zmiany radiologiczne w istocie białej to użyteczny radiologiczny „marker” tej choroby. Zwykle są umiejscowione podkorowo i okołokomorowo, szczególnie w płacie skroniowym (objaw O’Sullivan), torebce zewnętrznej, płacie czołowym i ciemieniowym⁽²⁷⁾. Zajęcie przedniej części płata skroniowego jest czułe na 89% i swoiste na 86%, a zajęcie torebki zewnętrznej – czułe na 94%, ale swoiste na 45%⁽²⁸⁾.

Makroskopowo mózgi pacjentów cierpiących na CADASIL prezentują zmiany typowe dla przewlekłej choroby małych naczyń mózgu. Zmiany te dotyczą istoty białej półkul mózgowych w okolicach okołokomorowych i jądrze półowalnym. Udary lakunarne są umiejscowione nie tylko w istocie białej, lecz także w jądrach podkorowych, dodatkowo występuje poszerzenie przestrzeni Virchowa–Robina. Zmiany patologiczne pojawiają się ponadto w istocie szarej, w której stwierdza się apoptozę neuronów, szczególnie dobrze widoczną w warstwach trzeciej i piątej^(29,30). Odpowiada za to stopniowa destrukcja komórek mięśniowych małych naczyń mózgu (*vascular smooth muscle cells*), prowadząca do postępującego zwężenia ścian naczyń i zwłóknienia⁽³¹⁾. Ultrastrukturalnie CADASIL charakteryzuje obecność osmofilowego ziarnistego materiału (*granular osmiophilic material*, GOM) – położonego zewnątrzkomórkowo w pobliżu powierzchni komórki mięśnia gładkiego. Materiał ten jest również znajdowany wewnątrz naczyń.

Chociaż objawy choroby wiążą się głównie z układem nerwowym, zmiany obserwuje się też w innych organach: śledzionie, wątrobie, nerkach, mięśniach oraz – co ważne dla klinicystów – w skórze⁽³²⁾. Z powodu łatwego dostępu do materiału biopsyjnego czułość rozpoznania choroby za pomocą biopsji skóry mieści się w przedziale 45–96%^(28,33).

CARASIL (CEREBRAL AUTOSOMAL RECESSIVE ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY)

Schorzeniem podobnym do wyżej omawianego, również związanym z uszkodzeniem małych naczyń, jest CARASIL – występujący głównie w Azji i zwany przez autorów japońskich zespołem Maeda^(34,35). Dokładnej częstości występowania zespołu dotąd nie rozpoznano, wiadomo jednak, że znaleziono mutację w populacji kaukaskiej⁽³⁶⁾. Choroba cechuje się występowaniem udarów niedokrwiennych i stopniową deterioracją funkcji mózgu, otępieniem, wczesnymi zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa (z napadowym silnym bólem w okolicy lędźwiowej) oraz przedwczesnym łysieniem, choć już opisano mutację, w której obrazie klinicznym nie stwierdza się

łysienia⁽³⁷⁾. Najbardziej charakterystyczny obraz rezonansu magnetycznego przedstawia rozlane zmiany istoty białej (hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i hipointensywne w obrazach T1-zależnych) oraz liczne udary lakunarne jąder podkorowych, wzgórze i pnia mózgu. Dodatkowo w obrazach kręgosłupa można uwioczyć liczne przepukliny jąder miażdżystych krążków międzykręgowych⁽³⁸⁾. Histopatologicznie CARASIL przejawia się arteriosklerozą małych przesywających naczyń, bez obecności osmofilnych ziarnistości depozytów amyloidu.

Za powstanie choroby odpowiadają mutacje w chromosomie 10q25 dla proteazy serynowej HTRA1⁽³⁹⁾. Skutkują one obniżoną aktywnością enzymu, a tym samym – brakiem hamowania szlaku sygnałowego związanego z TGF- β (*transforming growth factor- β*), który reguluje angiogenezę i przebudowę naczyń⁽³⁹⁾.

CHOROBA FABRY’EGO

Na udar mózgu związany z zajęciem małych naczyń wpływają również mutacje genu *GLA* (Xq22). Koduje on α -galaktozydazę A – znaczący deficyt jej aktywności prowadzi do choroby Fabry’ego (Andersona–Fabry’ego), dziedziczonej w sposób sprzężony z chromosomem X^(40,41). Dotychczas rozpoznano ponad 500 mutacji powodujących tę chorobę (www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php).

Do nagromadzenia glikosfingolipidów dochodzi w lizosomach endotelium naczyńniowego, mięśniach gładkich ścian naczyń, komórkach zwojów nerwowych, nerkach, sercu, oczach i innych tkankach⁽⁴²⁾. Skutkuje to występowaniem powikłań sercowo-naczyńniowych (zawałów), mózgowo-naczyńniowych (udarów i przemijających ataków niedokrwiennych) oraz nerkowych (białkomocz, niewydolność nerek) w młodym wieku⁽⁴³⁾ i zgonów z tego powodu już w przedziale wiekowym 30–40 lat⁽⁴⁴⁾. W populacji naszych zachodnich sąsiadów stwierdzono, że choroba Fabry’ego może odpowiadać za około 4% tzw. kryptogennych udarów niedokrwiennych – głównie w obrębie unaczynienia podstawno-kręgowego – w młodym wieku (18–55 lat), co stanowi według autorów 1,2% wszystkich udarów w tym przedziale wiekowym⁽⁴⁵⁾. Według innych badań choroba Fabry’ego odpowiada za 0,5% udarów w wieku 18–55 (mediana: 46) lat. Wśród tych incydentów naczyńniowych 76% przypadków to udary niedokrwienne, 8% – krwotoczne, 16% – TIA (*transient ischaemic attack*, przemijające ataki niedokrwienne mózgu)⁽⁴⁶⁾.

W północnej Anglii częstość występowania choroby szacuje się na 1:40 000⁽⁴⁷⁾. W szczególnych grupach chorych, np. z niewydolnością nerek, choroba stanowi niecały 1%⁽⁴⁸⁾. Ważniejsze wydaje się jednak zidentyfikowanie pozostałych członków rodziny, którzy jeszcze nie mają objawów i zaawansowanych zmian narządowych – takie osoby można skutecznie leczyć preparatem alfa-galaktozydazy⁽⁴⁹⁾ (Fabrazyme, Genzyme).

Rozpoznane potwierdza się na podstawie oznaczenia aktywności alfa-galaktozydazy A w surowicy i leukocytach krwi. U mężczyzn wartości te są znacząco obniżone, a u kobiet bywają nieznacznie obniżone lub prawidłowe i mogą nie korelować z klinicznym zaawansowaniem zmian⁽⁵⁰⁾.

Z punktu widzenia genetyki klasycznej i w świetle powyższej informacji dotyczącej dziedziczenia powinni chorować tylko mężczyźni, a zatem ciekawą obserwacją wydaje się występowanie objawów nawet u kobiet (heterozygotyczne kobiety), związane z przypadkową inaktywacją chromosomu X. Wieloośrodkowe europejskie badania wykazały ponadto, że czas od wystąpienia pierwszych objawów do ustalenia prawidłowego rozpoznania wynosi u mężczyzn średnio 13,7 roku, a u kobiet – 16,3 roku⁽⁵¹⁾.

Neurologiczna manifestacja choroby polega na występowaniu obwodowej polineuropatii, polineuropatii autonomicznej i powikłań mózgowych choroby serca. Najwcześniejsze objawy charakterystyczne dla tej choroby chłopcy podają w wieku 6–8 lat, a dziewczynki – w wieku około 9 lat. Są to: napadowe bóle kończyn i brzucha trwające od minuty do godziny, nasilane przez wysiłek, gorączkę i kąpiel, nietolerancja ciepła i zimna, przewlekłe zmęczenie. Wśród innych objawów wymienia się: brak potliwości (*anhidrosis*), zmiany skórne, głównie w okolicy pępka (*angiokeratoma*), szumy uszne i utratę słuchu, zmętnienie rogówki i soczewki, przerost mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, niedomykalność zastawek, przewlekłe biegunki, zaparcia, białko w moczu, postępującą niewydolność nerek, napady paniki, zaburzenia adaptacyjne, depresje⁽⁵⁰⁾.

W przypadku homozygot objawy mózgowie pojawiają się około 34. roku życia (33,8), a w przypadku heterozygot – nieco później, bo w wieku 40 lat (40,3)⁽⁵²⁾. Najczęstszymi objawami neurologicznymi są niedowłady połowicze i objawy z tzw. tylnego kręgu⁽⁵²⁾. Około 20% pacjentów z chorobą Fabry'ego miało TIA przed wystąpieniem udaru niedokrwinnego⁽⁴⁶⁾. Nie bez znaczenia dla lekarza praktyka jest ponadto doniesienie z Francji dotyczące zastosowania skutecznej (NIHSS przed podaniem 14p, trzy dni później – 4p) i niepowikłanej krwawieniem wewnątrzczaszkowym trombolizy dożylną u młodej pacjentki z chorobą Fabry'ego⁽⁵³⁾.

Zajęcie małych naczyń ośrodkowego układu nerwowego uwidacznia się nawet u pacjentów bez objawów neurologicznych – pod postacią rozsianych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych i T2-FLAIR. Zmiany te znajdują się głównie w płatach czołowych i ciemieniowych, w niektórych przypadkach w porównywalnym stopniu dotyczą istoty szarej i białej. W obrazach T1-zależnych obserwuje się hiperintensywne obszary w jądrach podstawy, głównie w poduszce⁽⁵⁴⁾. Początkowo uważano, że wynikają one z nagromadzenia glikosfingolipidów, ale bardziej prawdopodobną przyczyną jest obecność złogów wapnia⁽⁵⁵⁾. Pod wpływem terapii zmiany w ośrodkowym

układzie nerwowym (OUN) nie wycofują się, a nawet ulegają pejoryzacji, zwłaszcza u osób po 40. roku życia⁽⁵⁴⁾. Pacjenci z chorobą Fabry'ego mają większą średnicę tętnicy podstawnej (*ectasia*) niż osoby z udarami w młodym wieku i zdrowe, co można wykorzystać w badaniach skringingowych⁽⁵⁶⁾.

Jak wynika z amerykańskiego rejestru chorych, czas życia pacjentów z chorobą Fabry'ego jest krótszy niż w populacji ogólnej USA. Mężczyźni z tą chorobą żyją średnio 58,2 roku (74,7 – populacja ogólna), a kobiety – 75,4 (80,0). Do zgonu prowadzą najczęściej przyczyny sercowo-naczyniowe, nieznane, mózgowo-naczyniowe i nerkowe⁽⁴⁴⁾.

MIKROANGIOPATIA ZWIĄZANA Z MUTACJAMI GENÓW *COL4A1* I *COL4A2*

Gen *COL4A1* koduje łańcuch $\alpha 1$ IV typu kolagenu. Mutacje prowadzą do dziedziczonej autosomalnie dominująco porencefalii i niemowlęcego niedowładu połowiczego^(57,58), zespołu HANAC (*autosomal dominant hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps*)⁽⁵⁹⁾, odpowiadają za rozlaną leukoencefalopatię z oczną malformacją typu Axenfelda–Riegera⁽⁶⁰⁾ oraz powodują nawracające udary krwotoczne w młodym wieku bez porencefalii⁽⁶¹⁾. Zespoły te opisano również na terenie Europy – wykazują 100-procentową penetrację⁽⁶²⁾.

Mutacje dotyczą genu *COL4A1*, zlokalizowanego na chromosomie 13. (13q34) i złożonego z 52 eksonów, obejmujących obszar 158kbp⁽⁵⁷⁾. Gen *COL4A1* leży blisko genu *COL4A2*. Oba są regulowane przez ten sam promotor, dodatkowo w obrębie genu *COL4A2* znajduje się sekwencja wyciszająca ekspresję obu genów (*COL4 silencer*)⁽⁶³⁾. Znacząca większość mutacji lokalizuje się w części genu odpowiedzialnej za budowę domeny podobnej do potrójnej helisy kolagenu (*triple-helical collagen-like domain*), zwanej też segmentem głównym. Uważa się ją za konserwatywną i bogatą w glicynę, a mutacje typu zmiany sensu w tym obszarze powodują jej destabilizację⁽⁵⁷⁾. Typ IV kolagenu został uznany za podstawowy budulec błony podstawnej naczyń krwionośnych⁽⁶⁴⁾. Kolagen IV to białko długości około 400 nm. Składają się na nie dwa łańcuchy $\alpha 1$ (IV) i jeden $\alpha 2$ (IV). Obecnie rozróżnia się sześć rodzajów kolagenu IV: od $\alpha 1$ (IV) do $\alpha 6$ (IV).

Wyodrębniono 14 mutacji typu zmiany sensu oraz 1 mutację typu mikroinsercji (www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php), które prowadzą do choroby z zajęciem małych naczyń. Mutacje przyczyniają się prawdopodobnie do syntezy nieprawidłowego białka i niestabilności domeny zawierającej potrójną helisę (segment główny). Skutkuje to zahamowaniem sekrecji heterodimeru białkowego (*COL4A1* i *COL4A2*) w okolicę błony podstawnej naczyń i akumulacją wewnątrzkomórkową białek *COL4A1* i *COL4A2*⁽⁶⁵⁾. Wykazano również, że mutacje

w genie *COL4A2* mogą powodować fenotyp podobny do wywołanego przez mutacje genu *COL4A1*⁽⁶⁶⁾. Zmiany te (zarówno w *COL4A1*, jak i w *COL4A2*) modyfikują budowę i właściwości naczyń^(65,67), co może się objawiać m.in. nadmierną wrażliwością na czynniki środowiskowe, np. urazy. Taki mechanizm wykazano na modelu zwierzęcym⁽⁶⁸⁾.

Objawy kliniczne dotyczą głównie OUN. Niekiedy towarzyszą im zmiany oczne, nerkowe, w mięśniach szkieletowych i sercu. Symptomy związane z OUN to udary niedokrwienne i śródmózgowe udary krwotoczne, manifestujące się w badaniu RM lakunami, leukoarajoza i mikrokrwotokami⁽⁶⁹⁾. Zmiany oczne obejmują kręty przebieg naczyń tętniczych, cechy zaćmy, jaskry i anomalię (dysgenezję) przedniego odcinka gałki ocznej – anomalia Axenfelda–Riegera^(60,70).

Wymienione objawy to tylko część ogólnoustrojowej choroby, w której skład wchodzi też zmiany związane z dużymi naczyniami: tętniaki tętnicy szyjnej wewnętrznej, skurcze mięśniowe, objaw Raynauda, zaburzenia rytmu serca, zmiany w nerkach (hematuria, obecność białka w moczu, torbiele nerek)⁽⁶⁹⁾. Należy jednak zaznaczyć, że u danego pacjenta nie muszą występować wszystkie powyższe symptomy. Ekspresja objawów neurologicznych u nosicieli tej samej mutacji i w jednej rodzinie bywa odmienna, zależy od czasu ujawnienia się choroby⁽⁶¹⁾.

Klinicyści spotkają się zatem z różnym spektrum: niedowładem połowicznym w wieku niemowlęcym, padaczką, utratą wzroku, dystonią, udarem, pogorszeniem funkcji poznawczych i otępieniem. Pierwszorazowy lub nawrotowy udar krwotoczny może występować u pacjentów bez obciążenia nadciśnieniem tętniczym i poniżej 50. roku życia⁽⁷¹⁾. Z drugiej strony u 2 z 96 pacjentów z udarem krwotocznym o późnym początku stwierdzono mutacje genu *COL4A1*⁽⁷²⁾. Krwawienie śródmózgowe może również stanowić skutek urazu głowy w trakcie porodu⁽⁷³⁾. Ponadto opisano krwawienie wewnątrzczaszkowe jako rezultat leczenia przeciwkrzepliwego⁽⁷²⁾. Udar bardzo często staje się pierwszą manifestacją choroby w młodym wieku⁽⁷¹⁾.

U osób ze zmutowanym genem *COL4A1* w większości przypadków stwierdza się istotne nieprawidłowości w OUN, nawet jeśli te osoby są bezobjawowymi członkami rodziny. Z drugiej strony istnieje grupa nosicieli mutacji z prawidłowym obrazem rezonansu magnetycznego mózgu^(74,75). Porencefalia, czyli obecność jam w utkaniu mózgu – zwykle w okolicy okołokomorowej – w przypadku mutacji *COL4A1* i *COL4A2* jest konsekwencją krwawień wewnątrzczaszkowych w okresie przedporodowym^(57,58). Leukoencefalopatię odnotowuje się u większości rodzin z mutacją w genie *COL4A1* – występuje w okolicach okołokomorowych^(59,67,74,75). Bezobjawowe mikrokrwotoki lokalizują się głównie w jądrach podkorowych, podnamiotowo i w mózdzku^(61,74,76). U części rodzin stwierdzono występowanie tętniaków tętnic wewnątrzczaszkowych^(59,74).

MÓZGOWA ANGIOPATIA AMYLOIDOWA (CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, CAA)

Jak wykazały badania naukowe, drugą co do częstości przyczyną krwotoków śródmózgowych (*intracerebral haemorrhage*, ICH) – po nadciśnieniu tętniczym – może być angiopatia amyloidowa. CAA wiąże się z odkładaniem złogów beta-amyloidu w błonie środkowej i przydanie naczyń mózgowych⁽⁷⁷⁾.

Patologia ta dotyczy głównie naczyń tętniczych małego i średniego kalibru, chociaż najnowsze badania podkreślają obecność podobnych zmian w naczyniach żylnych i kapilarach. Zmiany obejmują korę mózgową, okolice podkorowe, a także opony miękkie: z predylekcją do płatów ciemieniowych, następnie – czołowych, skroniowych lub potylicznych. Częstość występowania zmian rośnie z wiekiem i jest szacowana na 10–40% u osób starszych oraz nawet 80% u pacjentów z chorobą Alzheimera⁽⁷⁸⁾. Jednakże w badaniu sekcyjnym złogi wykrywa się u niemal 50% bezobjawowych wcześniej pacjentów powyżej 80. roku życia – tworzenie się złogów ma bowiem związek z fizjologicznym procesem starzenia.

Choroba pojawia się najczęściej w postaci sporadycznej. Postać dziedziczna występuje rzadko, wcześniej daje pierwsze objawy, cechuje się cięższym przebiegiem klinicznym i gorszym rokowaniem. Do zachorowania predysponuje obecność alleli epsilon2 i epsilon4 APOE, co w około 70% przypadków wiąże się z obecnością płatowych krwotoków śródmózgowych w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku⁽⁷⁹⁾. W postaci rodzinnej angiopatii amyloidowej złogi amyloidu składają się z cystatyny C lub z białka ITM2B^(80,81).

Wśród postaci rodzinnych na uwagę zasługuje ta, w której prekursorem amyloidu jest transtyretyna⁽⁸²⁾, syntetyzowana głównie w wątrobie, ale także w splotach naczyniówkowych. Fizjologicznie pełni ona funkcję nośnika dla tyroksyny. Pojedyncze mutacje w genie dla transtyretyny mogą powodować zmianę jej struktury i powstanie formy nierozpuszczalnej, odkładanej w postaci złogów w ścianie naczyń⁽⁸³⁾.

Obecnie istnieją trzy podstawowe hipotezy na temat patogenezы CAA. Pierwsza zakłada, że rozpuszczalne prekursor białka amyloidowego przechodzą z krwi przez uszkodzoną barierę krew–mózg (*blood-brain barrier*, BBB) a to z kolei prowadzi do odkładania się nierozpuszczalnego beta-amyloidu w naczyniach krwionośnych i mózgu w postaci włókien⁽⁸³⁾. Druga hipoteza głosi, iż podstawowym źródłem amyloidu, który odkłada się i gromadzi w naczyniach, są mięśnie gładkie naczyń i perycyty⁽⁸⁴⁾. Zgodnie z trzecią hipotezą amyloid ma pochodzenie neuronalne^(83,84) i jest transportowany z płynu śródmiąższowego mózgu do krwi^(82,83).

Gen dla prekursorowego białka amyloidu (APP) znajduje się na chromosomie 21. Wyjaśnia to korelację między zwiększonym ryzykiem występowania omawianej choroby a trisomią chromosomu 21. Zwiększona

ekspresja APP prowadzi do kumulowania złogów amyloidu, klinicznego ujawniania CAA i wcześniejszego występowania zmian typowych dla choroby Alzheimera. Mimo oczywistej korelacji istnieje jedynie kilka opublikowanych opisów przypadków pacjentów z zespołem Downa, u których rozpoznano CAA^(85,86).

Mózgowa angiopatia amyloidowa jest klinicznie powiązana przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem udarów krwotocznych półkulowych i mikrokrwawień. Według części badań to również częsta przyczyna nieurazowych krwotoków podpajęczynówkowych. Obraz kliniczny zależy od rozległości i lokalizacji zmian krwotocznych. Spektrum objawów rozciąga się od mikrokrwotoków bezobjawowych, przez mnogość niespecyficznych dla CAA objawów ogniskowych (zależnych od lokalizacji zmian krwotocznych), po rozległe udary płątowe. Przyczyny uszkodzenia ściany naczyń upatruje się w ich kruchości i zmniejszonej plastyczności, spowodowanej odkładaniem kompozytów beta-amyloidu. Ponadto obecność złogów może wpływać na przebudowę ściany naczyń, powodować zwężenie ich światła i upośledzenie przepływu mózgowego w odpowiedzi na bodźce fizjologiczne. W tym mechanizmie CAA odpowiada za spektrum zmian o charakterze niedokrwiennym: od nagłych epizodów przemijającego niedokrwienia czy dokonanych udarów niedokrwiennych do zmian przewlekłych, prowadzących do otępienia o charakterze naczyniopochodnym⁽⁷⁸⁾. Klinicznie objawy choroby podstawowej mogą współistnieć z symptomami guza rzekomego (*amyloidoma*), zapaleniem naczyń, objawami choroby Alzheimera, otępienia z ciałami Lewy'ego, zespołem Downa.

Postacie rodzinne wyróżniają się wcześniejszym początkiem klinicznym, cięższym przebiegiem, większą dynamiką zmian. Uogólnione zmiany często przybierają formę rodzinnej amyloidowej neuropatii (*familial amyloid neuropathy*, FAP) z towarzyszącą kardiomiopatią oraz nawracającymi zmianami niedokrwiennymi i krwotocznymi w OUN⁽⁸⁷⁾.

Podstawowym badaniem diagnostycznym umożliwiającym wysunięcie podejrzenia CAA jest badanie rezonansu magnetycznego⁽⁸⁸⁾. Czasami jednak już obraz tomografii komputerowej – ogniska krwotoczne położone korowo, obwodowo, zwłaszcza w obrębie płatów ciemieniowych i potylicznych, lub ogniska mnogie, bez wywiadu w kierunku nadciśnienia tętniczego – powinien budzić wątpliwości diagnostyczne^(89,90). Dotychczas diagnostyka rezonansu magnetycznego opierała się na sekwencji GRE (*gradient-recalled echo*) i wykrywaniu hipointensywnych zmian związanych z obecnością hemosydeminy jako produktu rozkładu krwi i zaniku sygnału w sekwencji T2-zależnej⁽⁸⁸⁾. Ostatnio podkreśla się rolę sekwencji SWI (*susceptibility-weighted imaging*) jako bardziej czulej w obrazowaniu mikrokrwawień⁽⁹¹⁾. Są to jednak techniki umożliwiające pośrednio, objawowe wykrywanie patologii.

Jedyną nieinwazyjną techniką pozwalającą na wykrycie złogów beta-amyloidu jest PET (pozytonowa tomografia

emisyjna) z zastosowaniem PiB (*Pittsburgh compound B*) – związku wiążącego amyloid^(89,92). To nadal metoda nadal eksperymentalna, ale wydaje się, że jej udoskonalenie i upowszechnienie okazałyby się istotne dla przyżyciowej diagnostyki CAA. Na razie pewne rozpoznanie da się ustalić wyłącznie na podstawie badania pośmiertnego.

Obowiązujące kryteria bostońskie przewidują trzy stopnie prawdopodobieństwa rozpoznania na podstawie badania klinicznego, neuroobrazowania i badania histopatologicznego. Pewne rozpoznanie CAA staje się możliwe po stwierdzeniu w badaniu sekcyjnym następujących zjawisk:

1. obecności krwotoków płatowych, korowych lub korowo-podkorowych;
2. obecności zaawansowanej CAA z chorobą naczyń;
3. braku innych zmian patologicznych.

W razie braku potwierdzenia badaniem patologicznym rozpoznanie CAA można ustalić na podstawie danych klinicznych oraz:

1. zmian w rezonansie magnetycznym, a także obecności wielu krwotoków zlokalizowanych w płatach, korowo lub podkorowo;
2. wieku około 55 lat;
3. braku innych przyczyn wystąpienia krwotoku mózgowego^(93,94), zwłaszcza braku wzrostu ciśnienia tętniczego.

Dla lekarzy praktyków nie bez znaczenia pozostaje możliwość ustalenia tego rozpoznania przyżyciowo. Do tej pory diagnozy stawiane pośmiertnie nie pozwalały na wnikliwą ocenę kliniczną pacjenta. Ponadto wydaje się, że dawały mylne wyobrażenie o angiopatii amyloidowej jako chorobie ekstremalnie rzadkiej i niestanowiącej istotnej alternatywy w diagnostyce różnicowej krwotoków mózgowych. Obecnie nie ma standaryzowanych metod leczenia ani prewencji CAA opartych na badaniach klinicznych. Jak sugeruje badanie PROGRESS, kontrola ciśnienia tętniczego może obniżyć ryzyko krwotoku w przebiegu tej choroby⁽⁹⁵⁾. Istnieją niejednoznaczne doniesienia dotyczące terapii lekami przeciwplatekcyjnymi i statynami. Podejrzewa się, że wymienione rodzaje terapii mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Niezbędne są jednak dodatkowe badania, które pomogą oszacować bilans korzyści i ryzyka w profilaktyce zmian niedokrwiennych i krwotocznych u pacjentów z CAA. Postuluje się też pozytywną rolę kortykosteroidów w redukcji obrzęku naczyniowego towarzyszącego zapaleniu naczyń związanemu z CAA⁽⁸⁷⁾, ale brakuje jednoznacznych wytycznych odnoszących się do wymienionych metod farmakoterapii^(95,96).

PODSUMOWANIE

Omówione jednostki chorobowe wskazują na szeroką i jeszcze niezamkniętą etiologię choroby małych naczyń mózgowych, którą rozpoznaje się głównie w związku z przebiegiem nadciśnienia tętniczego.

Autorzy starali się podkreślić odrębności kliniczne i radiologiczne mogące naprowadzić praktyków na

prawidłowe rozpoznanie. Warto przypomnieć objaw O'Sullivan'a i obecność GOM położonego zewnątrzkomórkowo w przypadku CADASIL-u; bóle kostno-mięśniowe, zmiany typu angiokeratoma, białkomocz, niewydolność nerek i wzrost średnicy tętnicy podstawnej w przypadku choroby Fabry'ego; kręty przebieg naczyń siatkówki i wady przedniego odcinka gałki ocznej w przypadku mikroangiopatii związanej z mutacjami genów *COL4A1* i *COL4A2* oraz istnienie korelacji między angiopatią amyloidową a zespołem Downa.

Dodatkowo w pracy zwrócono uwagę na konieczność poszukiwania innej przyczyny udaru niedokrwienego lub krwotocznego niż samo nadciśnienie tętnicze. To szczególnie ważne u młodych pacjentów bez ewidentnego wywiadu w kierunku nadciśnienia. Co więcej, nawet w razie obecności czynników ryzyka – takich jak stosowanie leków wpływających na hemostazę, nadciśnienie, migrena, przebyte urazy głowy – nie należy zapominać o możliwości współistnienia patologii związanych z opisanymi tu chorobami.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- WHO: The Top Ten Causes of Death 2008. Fact sheet No 310, May 2011.
- Mathers C.D., Loncar D.: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
- Sarti C., Restenye D., Cepaitis Z., Tuomilehto J.: International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588–1601.
- Wender M., Lenart-Jankowska D., Pruchnik D., Kowal P.: Epidemiology of stroke in the Poznań district of Poland. *Stroke* 1990; 21: 390–393.
- Slowik A., Turaj W., Zwolińska G. i wsp.: Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41: 291–295.
- Członkowska A., Ryglewicz D., Weissbein T. i wsp.: A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke* 1994; 25: 547–551.
- Ryglewicz D., Barańska-Gieruszczak M., Lechowicz W., Hier D.B.: High case-fatality rates in the Warsaw stroke registry. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1997; 6: 421–425.
- Obraniak W.: Ludność Łodzi i innych wielkich miast w Polsce w latach 1984–2006. Urząd Statystyczny w Łodzi, Łódź 2007.
- Whisnant J.P.: Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637–676.
- Warlow C., Sudlow C., Dennis M. i wsp.: Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–1224.
- Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J. i wsp.: 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: 35–41.
- Goldstein L.B., Jones M.R., Matchar D.B. i wsp.: Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 2001; 32: 1091–1098.
- Ryglewicz D.: Epidemiologia udaru mózgu. W: Szczudlik A. (red.): Udar mózgu. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007.
- Polychronopoulos P., Gioldasis G., Ellul J. i wsp.: Family history of stroke in stroke types and subtypes. *J. Neurol. Sci.* 2002; 195: 117–122.
- Brass L.M., Isaacsohn J.L., Merikangas K.R., Robinette C.D.: A study of twins and stroke. *Stroke* 1992; 23: 221–223.
- Bak S., Gaist D., Sindrup S.H. i wsp.: Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. *Stroke* 2002; 33: 769–774.
- Christensen K., Gaist D., Vaupel J.W., McGue M.: Genetic contribution to rate of change in functional abilities among Danish twins aged 75 years or more. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 132–139.
- Touzé E., Rothwell P.M.: Heritability of ischaemic stroke in women compared with men: a genetic epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 125–133.
- Halim A., Sacco R.L.: Genetyka udaru mózgu. W: Rowland L.P., Pedley T.A. (red.): *Neurologia Merritta*. Urban & Partner, Wrocław 2000.
- Kalaria R.N., Vitanen M., Kalimo H. i wsp.: The pathogenesis of CADASIL: an update. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226: 35–39.
- Joutel A., Corpechot C., Ducros A.: Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707–710.
- Narayan S.K., Gorman G., Kalaria R.N. i wsp.: The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology* 2012; 78: 1025–1027.
- Chabriat H., Joutel A., Dichgans M. i wsp.: CADASIL. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 643–653.
- Velizarova R., Mourand I., Serafini A. i wsp.: Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure* 2011; 20: 502–504.
- Choi J.C., Kang S.Y., Kang J.H., Park J.K.: Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology* 2006; 67: 2042–2044.
- Ragno M., Berbellini A., Cacchiò G. i wsp.: Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL: a study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke* 2013; 44: 1147–1149.
- Singhal S., Rich P., Markus H.S.: The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 2481–2487.
- Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A. i wsp.: Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134–1138.
- Viswanathan A., Gray F., Bousser M.G. i wsp.: Cortical neuronal apoptosis in CADASIL. *Stroke* 2006; 37: 2690–2695.
- Gray F., Polivka M., Viswanathan A. i wsp.: Apoptosis in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007; 66: 597–607.
- Kalimo H., Ruchoux M.M., Vitanen M., Kalaria R.N.: CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol.* 2002; 12: 371–384.
- Ruchoux M.M., Chabriat H., Bousser M.G. i wsp.: Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke* 1994; 25: 2291–2292.
- Joutel A., Favrole P., Labauge P. i wsp.: Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001; 358: 2049–2051.
- Fukutake T.: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011; 20: 85–93.
- Nishimoto Y., Shibata M., Ododera O., Suzuki N.: Neurological picture. Neuroaxonal integrity evaluated by MR spectroscopy in a case of CARASIL. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 860–861.
- Mendioroz M., Fernández-Cadenas I., Del Rio-Espinola A. i wsp.: A missense *HTRA1* mutation expands CARASIL syndrome to the Caucasian population. *Neurology* 2010; 75: 2033–2035.

37. Nishimoto Y., Shibata M., Nihonmatsu M. i wsp.: A novel mutation in the *HTRA1* gene causes CARASIL without alopecia. *Neurology* 2011; 76: 1353–1355.
38. Zheng D.M., Xu F.F., Gao Y. i wsp.: A Chinese pedigree of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): clinical and radiological features. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16: 847–849.
39. Hara K., Shiga A., Fukutake T. i wsp.: Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1729–1739.
40. Peters F.P., Vermeulen A., Kho T.L.: Anderson-Fabry's disease: α galactosidase deficiency. *Lancet* 2001; 357: 138–140.
41. Tylki-Szymańska A.: Choroby lizosomalne – wprowadzenie. W: Liberski P.P., Papierz W. (red.): *Neuropatologia Mossakowskiego*. Czelej, Lublin 2005.
42. Okeda R., Nishihara M.: An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* 2008; 28: 532–540.
43. Aerts J.M., Groener J.E., Kuiper S. i wsp.: Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2008; 105: 2812–2817.
44. Waldek S., Patel M.R., Baniakazemi M. i wsp.: Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 2009; 11: 790–796.
45. Rolfs A., Böttcher T., Zschiesche M. i wsp.: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794–1796.
46. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U. i wsp.: Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013; 44: 340–349.
47. Brennan P., Parkes O.: Case-finding in Fabry disease: experience from the North of England. *J. Inher. Metab. Dis.* 2014; 37: 103–107.
48. Bekri S., Enica A., Ghafari T. i wsp.: Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephron Clin. Pract.* 2005; 101: e33–e38.
49. Beck M., Ricci R., Widmer U. i wsp.: Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 838–844.
50. Laney D.A., Bennett R.L., Clarke V. i wsp.: Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J. Genet. Couns.* 2013; 22: 555–564.
51. Mehta A., Ricci R., Widmer U. i wsp.: Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 236–242.
52. Mitsias P., Levine S.R.: Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 8–17.
53. Zenone T., Chan V.: Young woman with recurrent ischemic strokes diagnosed as Fabry disease: lessons learned from a case report. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2011; 113: 586–588.
54. Lidove O., Klein I., Lelièvre J.D. i wsp.: Imaging features of Fabry disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 1184–1191.
55. Takanashi J., Barkovich A.J., Dillon W.P. i wsp.: T1 hyperintensity in the pulvinar: key imaging feature for diagnosis of Fabry disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 916–921.
56. Fellgiebel A., Keller I., Martus P. i wsp.: Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 31: 294–299.
57. Gould D.B., Phalan F.C., Breedveld G.J. i wsp.: Mutations in *Col4a1* cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005; 308: 1167–1171.
58. Breedveld G., de Coo I.F., Leguin M.H. i wsp.: Novel mutations in three families confirm a major role of *COL4A1* in hereditary porencephaly. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 490–495.
59. Plaisier E., Gribouval O., Alamowitch S. i wsp.: *COL4A1* mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2687–2695.
60. Sibon I., Coupry I., Menegon P. i wsp.: *COL4A1* mutation in Axenfeld-Rieger anomaly with leukoencephalopathy and stroke. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 177–184.
61. Shah S., Kumar Y., McLean B. i wsp.: A dominantly inherited mutation in collagen IV A1 (*COL4A1*) causing childhood onset stroke without porencephaly. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14: 182–187.
62. Lanfranconi S., Markus H.S.: *COL4A1* mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* 2010; 41: e513–518.
63. Haniel A., Welge-Lüssen U., Kühn K., Pöschl E.: Identification and characterization of a novel transcriptional silencer in the human collagen type IV gene *COL4A2*. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 11209–11215.
64. Klyszejko-Stefanowicz L.: *Macierz zewnątrzkomórkowa*. W: Klyszejko-Stefanowicz L. (red.): *Cytobiochemia*. PWN, Warszawa 1998.
65. Jeanne M., Labelle-Dumais C., Jorgensen J. i wsp.: *COL4A2* mutations impair *COL4A1* and *COL4A2* secretion and cause hemorrhagic stroke. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90: 91–101.
66. Yoneda Y., Haginoya K., Arai H. i wsp.: De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90: 86–90.
67. Kuo D.S., Labelle-Dumais C., Gould D.B.: *COL4A1* and *COL4A2* mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21: R97–110.
68. Gould D.B., Phalan F.C., van Mil S.E.: Role of *COL4A1* in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1489–1496.
69. Vahedi K., Alamowitch S.: Clinical spectrum of type IV collagen (*COL4A1*) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2011; 24: 63–68.
70. Coupry I., Sibon I., Mortemousque B. i wsp.: Ophthalmological features associated with *COL4A1* mutations. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128: 483–489.
71. Vahedi K., Kubis N., Boukobza A. i wsp.: *COL4A1* mutation in a patient with sporadic, recurrent intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1461–1464.
72. Weng Y.C., Sonni A., Labelle-Dumais C. i wsp.: *COL4A1* mutations in patients with sporadic late-onset intracerebral hemorrhage. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 470–477.
73. de Vries L.S., Koopman C., Groenendaal F. i wsp.: *COL4A1* mutation in two preterm siblings with antenatal onset of parenchymal hemorrhage. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 12–18.
74. Alamowitch S., Plaisier E., Favrole P. i wsp.: Cerebrovascular disease related to *COL4A1* mutations in HANAC syndrome. *Neurology* 2009; 73: 1873–1882.
75. Shah S., Ellard S., Kneen R. i wsp.: Childhood presentation of *COL4A1* mutations. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012; 54: 569–574.
76. Vahedi K., Massin P., Guichard J.P. i wsp.: Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy. *Neurology* 2003; 60: 57–63.
77. Greenberg S.M., Briggs M.E., Hyman B.T. i wsp.: Apolipoprotein $\epsilon 4$ is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996; 27: 1333–1337.
78. McCarron M.O., Nicoll J.A.: High frequency of apolipoprotein $\epsilon 4$ allele is specific for patients with cerebral amyloid angiopathy-related haemorrhage. *Neurosci. Lett.* 1998; 247: 45–48.
79. Rost N.S., Greenberg S.M., Rosand J.: The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2166–2173.
80. Revesz T., Holton J.L., Lashley T. i wsp.: Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 115–130.
81. Brott T., Broderick J., Kothari R. i wsp.: Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1–5.
82. Vinters H.V.: Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987; 18: 311–324.
83. Bell R.D., Deane R., Chow N. i wsp.: SRF and myocardin regulate LPR-mediated amyloid-beta clearance in brain vascular cells. *Nat. Cell Biol.* 2009; 11: 143–153.

84. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D., Greenberg S.M.: Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537–539.
85. Skeik N., Porten B.R., Delgado Almandoz J.E. i wsp.: A unique case report of cerebral amyloid angiopathy with literature review. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28: 1316.e1–1316.e6.
86. Mendel T., Bertrand E., Szpak G.M. i wsp.: Cerebral amyloid angiopathy as a cause of an extensive brain hemorrhage in adult patient with Down's syndrome – a case report. *Folia Neuropathol.* 2010; 48: 206–211.
87. Hornstrup L.S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A.: Genetic stabilization of transthyretin, cerebrovascular disease, and life expectancy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33: 1441–1447.
88. Auriel E., Greenberg S.M.: The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14: 343–350.
89. Biffi A., Greenberg S.M.: Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J. Clin. Neurol.* 2011; 7: 1–9.
90. Peca S., McCreary C.R., Donaldson E. i wsp.: Neurovascular decoupling is associated with severity of cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013; 81: 1659–1665.
91. Cheng A.L., Batool S., McCreary C.R. i wsp.: Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke* 2013; 44: 2782–2786.
92. Pontes-Neto O.M., Auriel E., Greenberg S.M.: Advances in our understanding of the pathophysiology, detection and management of cerebral amyloid angiopathy. *Eur. Neurol. Rev.* 2012; 7: 134–139.
93. Mendel T., Gromadzka G.: Polimorfizm genu apolipoproteiny E (APOE) a ryzyko i rokowanie w krwotokach mózgowych spowodowanych przez mózgową angiopatię amyloidową. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2010; 44: 591–597.
94. Ikeda S.I.: Cerebral amyloid angiopathy with familial transthyretin-derived oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain Nerve* 2013; 65: 831–842.
95. Carare R.O., Hawkes C.A., Jeffrey M. i wsp.: Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013; 39: 593–611.
96. Gurol M.E., Viswanathan A., Gidicsin C. i wsp.: Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann. Neurol.* 2013; 73: 529–536.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE”
wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Autorów
o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem oraz numerem telefonu.
- Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **od 150 do 200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.
 - **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.
 - Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 9.