

Ewelina Nycz

## Rzadkie genetycznie uwarunkowane mikroangiopatie w praktyce lekarza neurologa

### Rare genetically determined microangiopathies in the neurologist practice

Centrum Medyczne, Łańcut, Polska

Adres do korespondencji: Ewelina Nycz, Oddział Neurologiczny, Centrum Medyczne, ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut, tel.: +48 667 298 353, e-mail: ewelinakuzniar@gmail.com

**Streszczenie** Mikroangiopatie mózgowe to postępujące, zwykle uwarunkowane genetycznie choroby małych naczyń krwionośnych mózgu. Najczęściej są to uogólnione choroby naczyń, w których dominują objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Powodują one występowanie u względnie młodych osób nawracających udarów niedokrwiennych lub krwotocznych oraz różnorodnych objawów neurologicznych, takich jak migrena, padaczka, zaburzenia poznawcze o wczesnym początku czy zaburzenia psychiczne, a także specyficznych zmian w badaniach neuroobrazowych i neuropatologicznych. W badaniu mózgu przy użyciu rezonansu magnetycznego stwierdza się rozlane albo ogniskowe hiperintensywne zmiany w istocie białej, a w materiale biopsyjnym – charakterystyczne zmiany morfologiczne w mikronaczyniach. Najbardziej znaną i najczęstszą chorobą należącą do tej grupy jest mózgową autosomalną dominującą arteriopatiami z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią – CADASIL, ale piśmiennictwo poświęcone chorobom małych naczyń mózgu szybko wzbogaca się o nowe jednostki i zespoły chorobowe. Dzięki upowszechnieniu się badań neuroobrazowych i biopsyjnych są one bowiem coraz częściej rozpoznawane. Wczesna diagnoza mikroangiopatii ma duże znaczenie praktyczne, ponieważ nie tylko zaoszczędza pacjentowi kolejnych, zbędnych badań dodatkowych, lecz także wymaga modyfikacji rutynowo stosowanego leczenia.

**Słowa kluczowe:** angiopatia, choroba małych naczyń mózgu, CADASIL

**Abstract** Microangiopathies are progressive genetically determined diseases of the cerebral small blood vessels. Usually, they are generalised vascular diseases, only with the dominance of symptoms of the central nervous system damage. Characteristic symptoms are recurrent ischaemic or haemorrhagic strokes and a variety of neurological symptoms such as migraines, epilepsy, early cognitive disorders, mental disorders as well as specific changes in neuroimaging and neuropathological findings in young patients. In magnetic resonance imaging of the brain, diffused or focal hyperintensities in the cerebral white matter are visible, and in biopsy specimens characteristic histopathological changes in vessels are observed. The most well-known and common microangiopathy is CADASIL, but the literature devoted to cerebrovascular disorders is rapidly updated with new diseases and syndromes. Thanks to the better accessibility of neuroimaging methods and histopathological assessment of biopsy materials, microangiopathies are increasingly recognised. Early diagnosis of microangiopathies is of great practical importance, as not only does it prevent unnecessary additional tests, but also requires modification of routine treatment.

**Keywords:** angiopathy, small vessel disease of the brain, CADASIL

**Wykaz skrótów:**

**AD** (*autosomal dominant inheritance*) – dziedziczenie autosomalne dominujące

**CAA** (*cerebral amyloid angiopathy*) – mózgowa angiopatia amyloidowa

**CADASIL** (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) – mózgowa autosomalna dominująca arteriopatja z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią

**CARASIL** (*cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) – mózgowa autosomalna recesywna arteriopatja z podkorowymi zawałami i zwyrodnieniem istoty białej mózgu

**CT** (*computed tomography*) – tomografia komputerowa

**GOM** (*granular osmiophilic material*) – złogi gęstego osmo-filnego materiału

**MELAS** (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) – encefalopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i epizodami udaropodobnymi

**MRI** (*magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny

**SVD** (*small vessels diseases*) – **ChMNM** – choroby małych naczyń mózgu

**TIA** (*transient ischaemic attacks*) – przemijające napady niedokrwienne

**WSTĘP**

**C**hMNM są heterogenną fenotypowo grupą chorób naczyniowych, które odnoszą się do procesów patologicznych zachodzących w tętnicach, tętniczkach i naczyniach włosowatych mózgu (Szczudlik i Szermer, 2001). Następstwem ChMNM jest obecność uszkodzeń (udary podkorowe, rozlane lub ogniskowe hiperintensywne zmiany, mikrokrwawienia) zlokalizowanych w strukturach podkorowych mózgowia. Są one uwiadczniane za pomocą badań obrazowych – w przeciwieństwie do małych naczyń – więc termin „ChMNM” jest używany do opisywania właśnie tych uszkodzeń (Pantoni, 2010), które występują 6–10 razy częściej niż udar mózgu (Leary i Saver, 2003) i wraz z chorobą Alzheimera lub samodzielnie stanowią najczęstszą przyczynę deficytów poznawczych czy otępienia (Aguero-Torres *et al.*, 2006). Spotykane są zwykle u osób starszych, jako konsekwencja chorób ogólnoustrojowych, takich jak cukrzyca albo nadciśnienie tętnicze. Jednak coraz częściej opisuje się ChMNM u osób względnie młodych, bez typowych czynników ryzyka chorób naczyniowych. W tej grupie pacjentów dominuje uwarunkowanie genetycznie i w wielu przypadkach znane już są wywołujące je mutacje.

Rokowanie krótkoterminowe jest względnie dobre, ale odległa prognoza – niekorzystna. Po udarze lakunarnym 12-letnia prognoza jest znacząco gorsza niż w udarach o innych etiologiach, w których średnie przeżycie wynosi 7,9 roku, podczas gdy po udarze lakunarnym – 4,3 roku (Poggesi *et al.*, 2016). Mimo że nie stwierdza się istotnych korelacji

między fenotypem zmian radiologicznych i klinicznych (Debette *et al.*, 2010), w przypadku istnienia zaawansowanych zmian w istocie białej mózgu ryzyko udaru (*hazard ratio*, HR = 2,28), otępienia (HR = 3,97) lub zgonu (HR = 2,27) zwiększa się w czasie 5-letniej obserwacji (Framingham Heart Study) (Vilar-Bergua *et al.*, 2016).

Celem niniejszej pracy jest przybliżenie lekarzom praktykom najlepiej poznanych ChMNM.

## **MÓZGOWA AUTOSOMALNA DOMINUJĄCA ARTERIOPATIA Z PODKOROWYMI ZAWAŁAMI I LEUKOENCEFALOPATIĄ (CADASIL)**

**Genetyka**

Najczęściej występującą ChMNM jest CADASIL. Pierwszy opis tej choroby został opublikowany w 1955 roku przez Van Bogaerta (autor przedstawił ją jako rodzinną postać choroby Binswagera). Pierwszy pewny opis zaprezentowano w 1993 roku po wykonaniu szeregu badań przez francuskich badaczy (Tournier-Lasserre *et al.*, 1993).

CADASIL dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący. Za rozwój choroby odpowiedzialne są mutacje w genie *NOTCH3*, znajdującym się na chromosomie 19p13.1–13.2. Większość tych mutacji (95%) występuje w eksonach 3.–6. CADASIL dotyka najczęściej osoby młode, przede wszystkim w 3.–4. dekadzie życia. Z biegiem czasu postępuje i może prowadzić do niepełnosprawności.

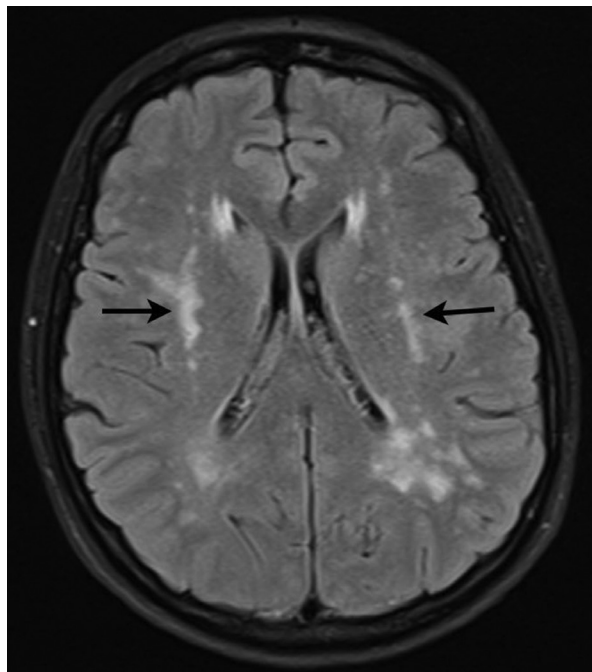
**Objawy kliniczne**

Głównymi objawami klinicznymi są: migrena, nawracające udary niedokrwienne, otępienie oraz zaburzenia psychiatryczne (Davous, 1998). Migrenie towarzyszy zazwyczaj aura wzrokowa lub czuciowa (Dichgans *et al.*, 1998). Po pierwszym udarze niedokrwiennym częstotliwość napadów migreny zwykle się zmniejsza albo migrena całkowicie ustępuje (Dziewulska, 2011). U pacjentów chorych na CADASIL dochodzi zazwyczaj do 5 udarów mózgu i 10–12 TIA (Joutel *et al.*, 1996). Zaburzenia otępienne występują samistnie lub jako powikłanie udarów, a zaburzenia psychiatryczne mają zazwyczaj formę depresji i rozwijają się u około 10–20% chorych. Do innych, rzadszych objawów CADASIL-u należą: napady padaczkowe, neuropatia czuciowo-ruchowa, zaburzenia widzenia związane z naczyniopochodnym uszkodzeniem nerwu wzrokowego i siatkówki, ogniskowa dystonia, parkinsonizm, nietrzymanie moczu. Objawem ogólnoustrojowym może być uszkodzenie nerek, chorych cechuje też zwiększone ryzyko wystąpienia zawału i zaburzeń rytmu serca (Jastrzębski *et al.*, 2014).

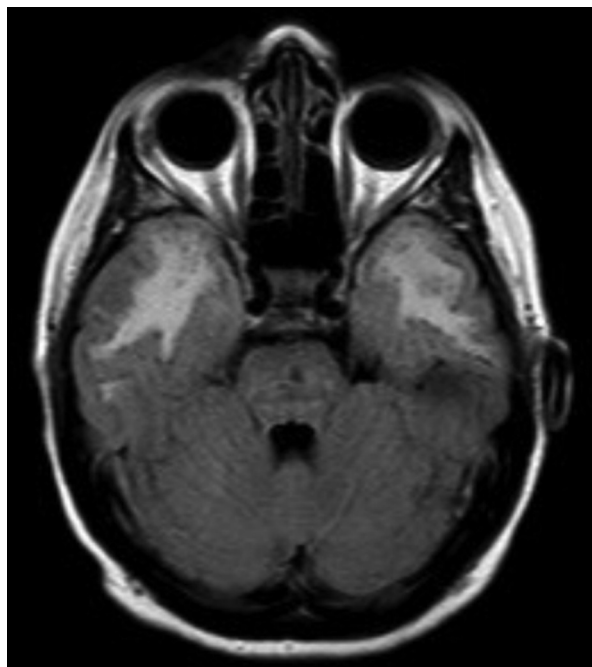
**Badania obrazowe**

W badaniach MRI mózgowia w sekwencji T2/FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) widoczne są rozlane

hiperintensywne zmiany w istocie białej mózgu, zwłaszcza w przedniej części płatów skroniowych oraz torebce zewnętrznej, co jest charakterystyczne dla tej choroby (ryc. 1–3).



Ryc. 1. MRI mózgu pacjenta chorego na CADASIL. Widoczne liczne hiperintensywne ogniska w torebce zewnętrznej (strzałki) i w istocie białej mózgu (dzięki uprzejmości dr hab. n. med. D. Dziewulskiej, Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny)



Ryc. 2. MRI mózgu pacjenta chorego na CADASIL. MRI, sekwencja FLAIR, widoczne obustronne zajęcie płatów skroniowych, tzw. objaw O'Sullivana (dzięki uprzejmości dra n. med. K. Jastrzębskiego, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi)

## Badania dodatkowe

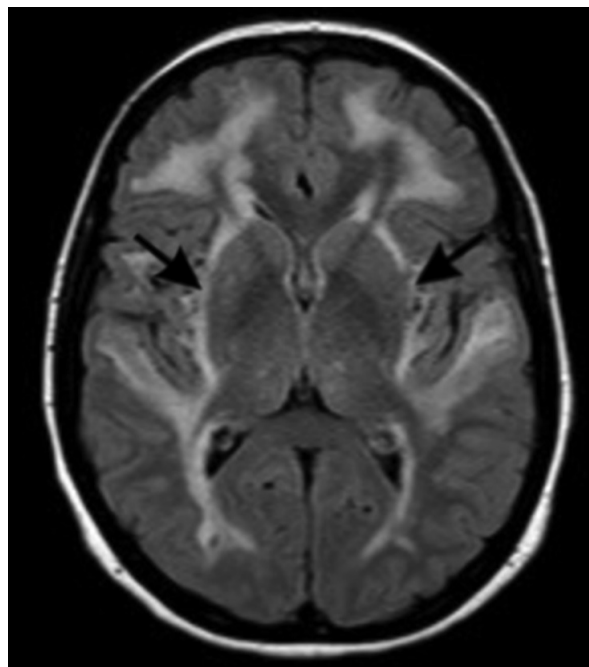
CADASIL jest chorobą ogólnoustrojową, obejmującą nie tylko mózg. Spotykane są również procesy patologiczne w skórze, do badań umożliwiających ustalenie rozpoznania należą więc biopsja skóry i biopsja skórno-mięśniowa. W ścianie naczyń krwionośnych widoczne są zwyrodnienie i ubytek komórek mięśniówki gładkiej pericytów oraz GOM. Złogi GOM są patognomiczne dla choroby; specyficzność badania biopsyjnego wynosi 100%, a czułość – około 50% (LaPoint *et al.*, 2000). W CADASIL-u zmiany histopatologiczne w naczyniach pojawiają się około 20. roku życia, jednak badaniem z wyboru jest badanie genetyczne.

## Różnicowanie

CADASIL należy różnicować z CARASIL-em, stwardnieniem rozsianym, mózgową angiopatią amyloidową i pierwotnym zapaleniem naczyń układu nerwowego (Dziewulska, 2011).

## Leczenie

W terapii zaburzeń poznawczych skuteczność wykazuje donepezyl (del Río-Espínola *et al.*, 2009), który poprawia funkcje wykonawcze. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny oraz leki antykoagulacyjne są przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko mikrokrwawień (Chen *et al.*, 2008). Zaleca się natomiast podawanie statyn,



Ryc. 3. MRI mózgu pacjenta chorego na CADASIL. MRI, sekwencja FLAIR, widoczne zajęcie torebki zewnętrznej (dzięki uprzejmości dra n. med. K. Jastrzębskiego, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi)

które – zwiększając ekspresję syntetazy tlenu azotu w śródbłonkach – działają rozkurczająco na naczynia (Laufs *et al.*, 1998).

### **MÓZGOWA AUTOSOMALNA RECESYWNA ARTERIOPATIA Z PODKOROWYMI ZAWAŁAMI I ZWYRODNIENIEM ISTOTY BIAŁEJ MÓZGU (CARASIL/ZESPÓŁ MAEDY)**

#### **Genetyka**

Do tej pory opisano około 50 przypadków tej choroby, głównie wśród Azjatów. CARASIL jest wywołany przez mutację genu *HTRA1*, zlokalizowanego na chromosomie 10q26, i dziedziczony w sposób autosomalny recesywny.

#### **Objawy kliniczne**

Objawy pojawiają się u osób w wieku około 20–30 lat. Są to nawracające udary lakunarne mózgu (jądra podstawy, pnia), zaburzenia poznawcze, zaburzenia chodu, silne ataki rwy kulszowej, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, często przedwczesne łysienie. Opisywano też występowanie drgawek, zaburzeń psychicznych i emocjonalnych, abulię i stan wegetatywny.

#### **Badania obrazowe**

W badaniach MRI w obrazach T2-zależnych widoczne są rozlane hiperintensywne zmiany w istocie białej mózgu z zaoszczędzeniem włókien U, zwłaszcza w okolicach przykomorowych i strukturach głębokich. Wraz z postępem choroby pojawia się patognomiczna dla CARASIL-u zmiana w postaci hiperintensywnego łuku sięgającego od mostu do szypuła mózdzku (tzw. objaw łuku) (Nozaki *et al.*, 2015).

#### **Badania dodatkowe**

Istnieje możliwość wykonania genetycznych badań prenatalnych, jeżeli choroba została rozpoznana u członków rodziny. Obraz MRI mózgowia może być podobny do tego obserwowanego w CADASIL-u, jednak nie odnotowuje się gęstego osmofilnego materiału w naczyniach. W materiale biopsyjnym stwierdza się niecharakterystyczne zmiany w postaci stwardnienia małych przeszływających naczyń mózgu. Zaleca się wykonanie oceny psychologicznej.

#### **Różnicowanie**

CARASIL różnicuje się przede wszystkim z CADASIL-em.

#### **Leczenie**

Leczenie jest objawowe i polega na podawaniu leków przeciwdepresyjnych, baklofenu lub tyzanidyny – w przypadku

nasilonej spastyczności, leczeniu ortopedycznym złamań kompresyjnych kręgosłupa oraz wsparciu emocjonalnym (Onodera *et al.*, 2014).

### **MIKROANGIOPATIA ZWIĄZANA Z MUTACJAMI GENU COL4A1**

#### **Genetyka**

Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *COL4A1*, kodującym lekki łańcuch A1 kolagenu IV, i dziedziczona w sposób autosomalny dominujący; ewentualnie występuje na skutek mutacji *de novo* (Vahedi i Alamowitch, 2011).

#### **Objawy kliniczne**

Nieprawidłowa budowa kolagenu IV, będącego istotnym składnikiem błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej, powoduje kruchość naczyń krwionośnych i przypuszcza się, że jest odpowiedzialna za występowanie:

- porencefalii typu I dziedziczonej autosomalnie dominująco;
- ChMNM przebiegającej z krwotokami;
- mikroangiopatii mózgowej z anomalią Axenfelda–Riegera (zespół wad wrodzonych charakteryzujący się występowaniem obustronnych wad przedniego odcinka oka skojarzonych z wadami rozwojowymi zębów, środkowej części twarzy i jamy brzusznej);
- dziedzicznej angiopatii z nefropatią, tętniakami i kurczami mięśni (zespół HANAC – *hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle cramps*) (Plaisier *et al.*, 2007).

Mikroangiopatia związana z mutacjami genu *COL4A1* objawia się występowaniem krwawień w okresie prenatalnym – prowadzących do wodogłowia i niedorozwoju, nawracających głębokich krwotoków mózgowych, nawracających incydentów przejściowego niedokrwienia mózgu, utraty widzenia (jest to ważne ze względu na dostępność oftalmoskopu, umożliwiającego neurologowi obejrzenie siatkówki, na której uwidoczni się kręty przebieg naczyń), zaburzeń poznawczych, otępienia, drgawek oraz objawów ze strony narządów wewnętrznych: nefropatii, miopatii lub uszkodzeń serca (Lanfranconi i Markus, 2010).

#### **Badania obrazowe**

Obraz zmian jest podobny do obserwowanego w przypadkach mikroangiopatii nadciśnieniowej. W badaniach MRI uwidaczniają się rozlane okołokomorowe hiperintensywne zmiany w istocie białej mózgu, zwłaszcza w płatach skroniowych, udary lakunarne, mikrokrwawienia albo położone głęboko udary krwotoczne (Vahedi *et al.*, 2007). Opisywano ponadto występowanie cyst okołokomorowych bez zajęcia struktur podkorowych (Alamowitch *et al.*, 2009).



## Badania dodatkowe

W badaniach histopatologicznych naczyń skóry widoczne są pogrubiała błona podstawna naczyń włosowatych oraz fragmentacja i duplikacja błony podstawnej naskórka. Uważa się, że mikronaczynia o nieprawidłowej błonie podstawnej, zwłaszcza w miejscu ich rozgałęzień i naczynia jąder podstawy, są bardziej podatne na uszkodzenia, co może wyjaśniać tak częste występowanie w tej chorobie zmian krwotocznych (Lanfranconi i Markus, 2010).

## Różnicowanie

Chorobę różnicuje się z mikroangiopatiami związanymi z mutacjami genu *COL4A2*, *CADASIL*-em, *CARASIL*-em, leukodystrofią mózgową z waskulopatią siatkówki (*retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*, *RVCL*) oraz anofalmią (wada wrodzona o charakterze malformacji polegająca na jednostronnym lub obustronnym niewykształceniu oczu, powiązana z mutacjami genów *SOX2*, *OTX2* i *FOXE3*).

## Leczenie

Leczenie jest objawowe i polega na stosowaniu leków hipotensyjnych oraz unikaniu antykoagulantów (Gould *et al.*, 2006). Nie jest zalecane stosowanie leków o działaniu antykoagulacyjnym. W przypadku kobiet ciężarnych będących nosicielkami zmutowanego genu *COL4A1* rekomenduje się wykonanie cięcia cesarskiego w celu redukcji możliwych urazów płodu w trakcie porodu. Z powodu zwiększonego ryzyka krwawień unikanie urazów głowy jest istotne również u osób dorosłych.

## CHNM SPOWODOWANE MUTACJAMI W GENIE *TREX1*

### Genetyka

Mutacje w genie *TREX1*, znajdującym się na chromosomie 3p21.1–p21.3, są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący. Gen ten odpowiada za syntezę białka DNaseIII, będącego enzymem hydrolitycznym z grupy nukleaz i powodującego rozpad DNA na krótsze łańcuchy lub pojedyncze nukleotydy.

### Objawy kliniczne

Możemy wyróżnić kilka chorób związanych z mutacjami genu *TREX1*:

- zespół Aicardiego–Goutièresa (*Aicardi–Goutières syndrome*, *AGS*);
- toczeń rumieniowaty, postać skórna (*cutaneous lupus erythematosus*, *CLE*);
- toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*, *SLE*);

- leukodystrofia mózgową z waskulopatią siatkówki (*retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy*, *RVCL*) (Rice *et al.*, 2015).

Pierwsze objawy występują zwykle około 40. roku życia. Obraz kliniczny obejmuje występowanie udarów niedokrwiennych, incydentów przejściowego niedokrwienia mózgu, dyzartrii, niedowładu, ataksji, migreny, zaburzeń psychicznych, otępienia, depresji i niepokoju. Pojawiają się również charakterystyczne objawy oczne w postaci krwotoków do siatkówki, mikrotętniaków naczyń włosowatych, zaniku plamki żółtej oraz zaburzeń widzenia spowodowanych waskulopatią naczyń siatkówki. Niekiedy występują marskość wątroby, niewydolność nerek, martwica kości, toczeń układowy oraz zespół Raynauda (Weil *et al.*, 1999).

## Badania obrazowe

Badania MRI mózgu uwidaczniają hipointensywne zmiany w istocie białej zlokalizowane okołokomorowo, czasem otoczone obrzękiem z efektem masy, sugerujące obecność guza (*pseudotumour*). Charakterystyczne są zajęcie jąder podkorowych, a także zwapnienia i leukoencefalopatia, głównie u osób młodych (Choi, 2015).

## Badania dodatkowe

W badaniu histopatologicznym pseudoguza obserwowano wtórną do waskulopatii obliteracyjnej martwicę otoczoną strefą obrzęku i astrogliozą. W badaniu dna oka można stwierdzić obrzęk plamki żółtej z wtórnym zanikiem naczyń włosowatych oraz teleangiektazje (Weil *et al.*, 1999). Badaniem diagnostycznym z wyboru jest badanie genetyczne.

## Leczenie i różnicowanie

Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie jest objawowe. Chorzy umierają zwykle po 5–10 latach od wystąpienia objawów (Richards *et al.*, 2007).

## ENCEFALOPATIA MITOCHONDRIALNA Z KWASICĄ MLECZANOWĄ I EPIZODAMI UDAROPODOBNYMI (MELAS)

### Genetyka

Choroba jest związana ze zmianami w mitochondrialnym DNA (mtDNA). Do tej pory zidentyfikowano wiele genów i mutacji odpowiedzialnych za MELAS. Najczęstsza jest mutacja punktowa w pozycji 3243 w obrębie genu *MTTL1*, kodującego tRNA dla leucyny. Ponieważ uważa się, że w zygocie większość mitochondriów pochodzi z komórki jajowej, choroba dziedziczy się w linii matczynej.

## Objawy kliniczne

MELAS to jedna z najczęstszych chorób mitochondrialnych, charakteryzująca się występowaniem objawów podobnych do objawów udaru mózgu (Testai i Gorelick, 2010). Objawy pojawiają się przeważnie w wieku dziecięcym – dotyczy to około 80% wszystkich zachorowań (DiMauro i Hirano, 2013). Pierwszy kliniczny opis choroby został opublikowany w 1984 roku (Pavlakis *et al.*, 1984). Schorzenie ma charakter postępujący i obejmuje różne zaburzenia w obrębie układu mięśniowego i nerwowego. Do objawów charakterystycznych należą: incydenty udaropodobne, narastające otępienie, migrena, miopatia i kwasica mleczanowa. Spotyka się też polineuropatię, ataksję, upośledzenie słuchu, oftalmoplegię, padaczkę – obejmującą również zespół MERRF (*myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers*, padaczka miokloniczna z włóknami szmatowatymi/padaczka miokloniczna z czerwonymi poszarpanymi włóknami) – oraz cukrzycę, kardiomiopatię, nefropatię, retinopatię, niskorosłość, zapalenia jelita grubego i ciężkie zaparcia (Di Mauro, 2000; Lorenzoni *et al.*, 2015).

## Badania obrazowe

W badaniu CT mózgu widoczne są zwapnienia we wzgórzu i jądrach podstawy, zanik mózdzku i ogniska hiperdensyjne, głównie w korze mózgu. W badaniach MRI mózgu uwidaczniają się ogniska niedokrwienne z różnego unaczynienia tętniczego, przede wszystkim płatów ciemieniowych i potylicznych (typowo w tylnych częściach mózgowia) (Pąchalska *et al.*, 2001) (ryc. 4).

## Badania dodatkowe

W badaniu histopatologicznym mózgu stwierdza się ogniska martwicy tkanek, niekiedy z zachowaniem pojedynczych neuronów, zgębczenie i glejozę istoty białej oraz poszerzenie, proliferację i rozrost naczyń krwionośnych, a także okołonaczyniowe zwapnienia w zwojach podstawy (Iizuka *et al.*, 2003). Diagnostyka obejmuje oznaczenie kwasu mlekowego i pirogronowego we krwi oraz nakłucie lędźwiowe – często w płynie mózgowo-rdzeniowym występują bowiem hipermlaczanemia i podwyższone stężenie białka (Hirano *et al.*, 1992). Ponadto należy wykonać biopsję mięśnia w celu stwierdzenia obecności tzw. włókien szmatowatych. W badaniu elektrokardiograficznym można czasem stwierdzić cechy kardiomiopatii czy preekscytacji. W badaniu neurofizjologicznym typowe są cechy procesu miogennego i neuropatii aksonalnej. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania genetycznego, które polega na ocenie występowania mutacji w genie *MT-TL1* (Sharma *et al.*, 2013).

## Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Aby można było rozpoznać chorobę, muszą być spełnione następujące kryteria: (1) obecność incydentów o przebiegu

udarowym przed 40. rokiem życia, (2) encefalopatia z napadami padaczkowymi i otępieniem oraz kwasica mleczanowa i/lub (3) obecność w biopsji mięśnia szkieletowego poszarpanych włókien mięśniowych barwiących się na intensywnie czerwony kolor – tzw. włókien szmatowatych (*ragged-red fibers*) (Mierzejewska, 2004).

MELAS różnicuje się m.in. z padaczką, udarami mózgu, miastenią oraz dystrofią miotoniczną typu 1 (Gaillard, 2008).

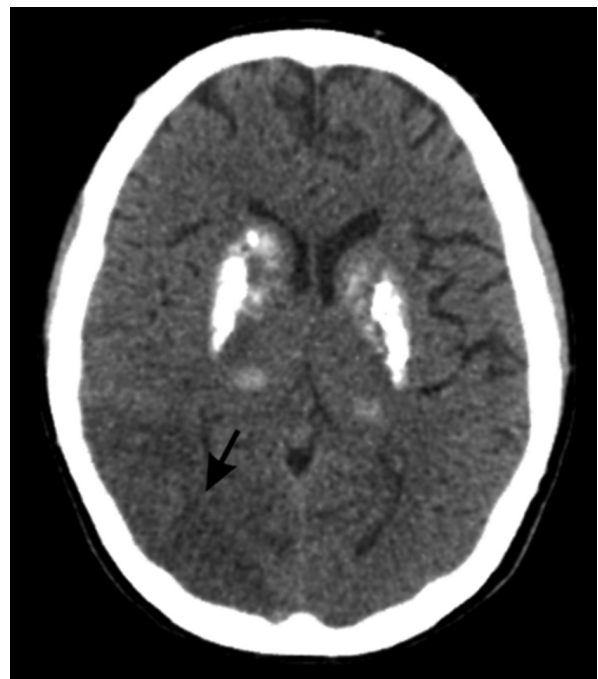
## Leczenie

Leczenie jest głównie objawowe. Zaleca się stosowanie koenzymu Q10 w dawkach do 300 mg na dobę, nikotynamidu, cytochromu C, witamin B<sub>1</sub> i B<sub>2</sub> oraz rehabilitacji ogólnousprawniającej (Kolar *et al.*, 2014).

## MÓZGOWA ANGIOPATIA AMYLOIDOWA (CAA)

### Genetyka

Choroba ta jest określana jako kongofilna angiopatia amyloidowa (*congophilic amyloid angiopathy*) (Mendel, 2015). Wywołują ją mutacje różnych genów znajdujących się na chromosomie 20p11.21, które wpływają na odkładanie się β-amyloidu w ścianie tętniczek oraz naczyń żylnych kory



Ryc. 4. CT pacjentki z potwierdzonym rozpoznaniem MELAS. Strzałka wskazuje hipodensyjny obszar, który mylnie opisano jako udarowy – dopiero szereg późniejszych badań pozwoliło na postawienie prawidłowej diagnozy. Dodatkowo widoczne hiperdensyjne zwapnienia w jądrach podkorowych (dzięki uprzejmości dra n. med. K. Jastrzębskiego, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi)

mózgowej i opony miękkiej. Wyróżniamy dwie postaci CAA: uwarunkowaną genetycznie oraz sporadyczną; druga z nich jest częstsza (Greenberg i Edgar, 1996). CAA występuje w populacji ogólnej z częstotliwością 30–40 przypadków/100 000 osób/rok (Greenberg, 1998). U osób starszych częstość występowania wynosi 10–40%, a u pacjentów z chorobą Alzheimera – nawet 80% (Kolar *et al.*, 2014). Istnieje wiele typów CAA (tab. 1), wszystkie dziedziczone są w sposób autosomalny dominujący.

### Objawy kliniczne

CAA może przebiegać pod postacią nawrotowych śródmózgowych udarów krwotocznych (płatowych). Charakteryzują się one obecnością objawów ogniskowych, takich jak zaburzenia mowy, niedowłady, bóle i zawroty głowy, zaburzenia świadomości (Mendel, 2013). Charakterystyczne są naprzemienne udary niedokrwienne i krwotoczne. Często obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie (Panicker *et al.*, 2010).

### Badania obrazowe

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest badanie MRI. Opiera się ono na sekwencji GRE (*gradient-recalled echo*), za pomocą którego wykrywa się ogniska hipointensywne związane z obecnością hemosyderyny (produkt rozkładu hemoglobiny krwi). Stosowana jest również sekwencja SWI (*susceptibility-weighted imaging*), umożliwiająca ocenę obecności krwawień podpajęczynówkowych, śródmózgowych i wewnątrzkomorowych czy żelazicy powierzchniowej (Kumar *et al.*, 2006). CAA lokalizuje się w płatach potylicznym, czołowym, skroniowym i ciemieniowym. Rzadko obejmuje mózdzek. Raczej nie występuje w jądrach podkorowych, pniu mózgu i istocie białej.

### Badania dodatkowe i rozpoznanie

Metodą pozwalającą na przyżyciowe rozpoznanie CAA jest biopsja mózgu, wykonywana jedynie jako badanie dodatkowe podczas diagnostyki innych jednostek chorobowych (np. ocena materiału uzyskanego w trakcie operacji neurochirurgicznej w trakcie usuwania materiału krwotocznego) (Greenberg i Edgar, 1996). Czułość i swoistość biopsji wynoszą odpowiednio 93% i 88% (Biffi i Greenberg, 2011). Najnowsze metody diagnostyczne opierają się na badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stwierdza się podwyższone stężenie całkowitego i fosforylowanego białka tau, a obniżone –  $\beta$ -amyloidu 40 i 42 oraz alipoproteiny E (Verbeek *et al.*, 2009).

Kryteria bostońskie (tab. 2) z 1996 roku mówią o trzech stopniach prawdopodobieństwa rozpoznania CAA na podstawie badania klinicznego, histopatologicznego oraz neuroobrazowania.

Opracowana została również tabela zawierające opisy innych rzadkich ChMNM (tab. 3).

### Leczenie

Leczenie CAA polega na regularnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Wyniki stosowania leków przeciwplatekcyjnych, statyn i sterydoterapii przy obrzęku naczyniowym są niejednoznaczne (Kloppenborg *et al.*, 2010).

### POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU PODEJRZENIA CHOROBY MAŁYCH NACZYŃ

Według STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) badaniem z wyboru przy podejrzeniu ChMNM jest badanie MRI mózgu wykonane za pomocą aparatu o czułości co najmniej 1,5 T

Typ CAA	Gen	Charakterystyczne cechy
Holenderski	APP, 21q21.3	Otępienie
lowa	APP, 21q21.3	Otępienie
Włoski	APP, 21q21.3	Otępienie
Flamandzki	APP, 21q21.3	Otępienie
Arktyczny	APP, 21q21.3	Otępienie
Islandzki	Cystatyna C (CST3, 20p11.21)	Otępienie
Brytyjski	ITM2B, 13q14.2	Otępienie
Duński	ITM2B, 13q14.2	Otępienie, krwotoki śródmózgowe
Wrodzony związany z transtyretyną	TTR, 18q12.1	Nieznane
Związany z białkiem prionowym	PRNP, 20p13	Nieznane
Fiński	Gelsolina (GSN, 9q33.2)	Nieznane
Węgierski	Nieznany	Udary krwotoczne, mikrokrwawienia

Pewna mózgowa angiopatia amyloidowa	W badaniu autopsyjnym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwotok korowy, płatowy lub korowo-podkorowy</li> <li>• zaawansowana angiopatia amyloidowa</li> <li>• brak innych przyczyn krwotoku</li> </ul>
Prawdopodobna mózgowa angiopatia amyloidowa z potwierdzeniem w badaniu histopatologicznym	Dane kliniczne i wynik badania histopatologicznego (biopsja mózgowia lub krwiaka): <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwotok korowy, płatowy lub korowo-podkorowy</li> <li>• obecność angiopatii amyloidowej w próbce</li> <li>• brak innych przyczyn krwotoku</li> </ul>
Prawdopodobna mózgowa angiopatia amyloidowa (rozpoznanie kliniczne)	Dane kliniczne i wynik badania MRI lub CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczne krwotoki płatowe, korowe lub korowo-podkorowe</li> <li>• wiek &gt;55 lat</li> <li>• brak innych przyczyn krwotoku [leczenie przeciwzakrzepowe z międzynarodowym wskaźnikiem znormalizowanym (<i>international normalised ratio</i>, INR) &gt;3, poprzedzający zachorowanie uraz czaszki, zawał mózgu, guz mózgu, malformacja naczyniowa, zapalenie naczyń, koagulopatie lub dyskrazja układu krwiotwórczego]</li> </ul>
Możliwa mózgowa angiopatia amyloidowa (rozpoznanie kliniczne)	Dane kliniczne i wynik badania MRI lub CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pojedynczy krwotok płatowy, korowy lub korowo-podkorowy</li> <li>• wiek &gt;55 lat</li> <li>• brak innych przyczyn krwotoku (leczenie przeciwzakrzepowe z INR &gt;3, poprzedzający zachorowanie uraz czaszki, zawał mózgu, guz mózgu, malformacja naczyniowa, zapalenie naczyń, koagulopatie lub dyskrazja układu krwiotwórczego)</li> </ul>

Tab. 2. Kryteria bostońskie

Choroba	Dziedziczenie	Gen	Charakterystyczne cechy
Mutacje genu <i>FOXC1</i> powodujące chorobę małych naczyń	Mutacja <i>de novo</i>	<i>FOXC1</i>	Udary podkorowe, katarakta, jaskra, wady uzębienia, serca, pępka, zaburzenia słuchu
PADMAL ( <i>pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy</i> )	AD	<i>Mikro-RNA</i>	Dysfagia, dyzartria, zaburzenia czuciowo-ruchowe, otępienie
Portugalsko-francusko rodzinna choroba małych naczyń ( <i>familial SVD, Portuguese-French type</i> )	AD	Nieznany	Bóle głowy
Dziedziczne otępienie wielozawałowe typu szwedzkiego ( <i>Swedish hereditary multi-infarct dementia</i> )	AD	Nieznany	Bóle głowy, zaburzenia nastroju

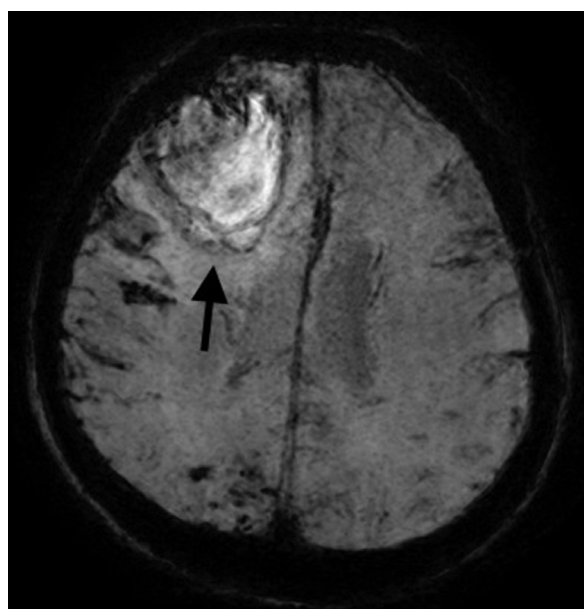
Tab. 3. Inne, bardzo rzadkie ChMNM

z uwzględnieniem następujących sekwencji: FLAIR, T2, gradient echo T2 (*gradient-recalled echo T2-weighted MRI*) lub SWI (ryc. 5), T1 lub DWI (*diffusion-weighted imaging*) (Wardlaw *et al.*, 2013).

W wielu przypadkach mikroangiopatii ustalenie rozpoznania jest możliwe dzięki badaniom genetycznym. W Polsce badania te można wykonać w różnych ośrodkach akademickich lub w specjalistycznych firmach zajmujących się sekwencjonowaniem genomów. Ze względu na rodzinne występowanie ChMNM badanie genetyczne można też wykonać u członków rodziny, u których nie występują objawy.

Z uwagi na obecność hiperintensywnych zmian w istocie białej mózgu i młody wiek pacjentów mikroangiopatie są często błędnie rozpoznawane jako choroby demielinizacyjne. Pomocne okazuje się w takich sytuacjach nakłucie łądźwiowe. Badanie to, choć inwazyjne, pozwala wyjaśnić wątpliwości diagnostyczne, ponieważ w przeciwieństwie np. do stwardnienia rozsianego (obecność prążków oligoklonalnych) wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego w mikroangiopatiach jest zwykle prawidłowy.

Biopsja skóry lub biopsja skórno-mięśniowa są pomocne przy ustalaniu rozpoznania niektórych ChMNM –



Ryc. 5. Obraz SWI. Widoczne mikrokrwotoki w potylicy i ognisko krwotoczne w płacie czołowym (dzięki uprzejmości dra n. med. K. Jastrzębskiego, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi)



ze względu na obecność charakterystycznych zmian histopatologicznych i ultrastrukturalnych (np. CADASIL).

Badaniami laboratoryjnymi, które należy wykonać u każdego pacjenta z podejrzeniem ChMNM, są badania stężenia sodu, potasu, chlorków, mocznika, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, albuminy, białka całkowitego, wapnia, fosforu i kwasu moczowego, aktywności transaminaz (alaninowej i asparaginianowej),  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT), stężenia bilirubiny, kinazy kreatynowej, dehydrogenazy mleczanowej i TSH oraz lipidogram (cholesterol całkowity, trójglicerydy, cholesterol HDL, cholesterol LDL).

Obecnie trwają badania nad biologicznymi markerami ChMNM (Poggesi *et al.*, 2016). Markery te to obecne w płynie mózgowo-rdzeniowym i/lub krwi czynniki związane z toczącymi się w naczyniach procesami zapalnymi czy zwyrodnieniowymi oraz zaburzeniami krzepnięcia (Jonsson *et al.*, 2010). Jako jeden z markerów mikroangiopatii oznacza się białko CRP (Pradhan *et al.*, 2001), związane z patogenezą miażdżycy, rozwojem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego i różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Interleukina 6 jest cytokiną prozapalną wydzielaną m.in. poprzez makrofagi i komórki T (Cesari *et al.*, 2003). Badania wykazały, że jej podwyższone stężenie wiąże się z m.in. z chorobami tętnic obwodowych i udarami. Uszkodzenie śródbłonna wpływa na rozregulowanie homeostazy naczyń mózgowia i uszkodzenie bariery krew-mózg, która staje się przepuszczalna dla krążących we krwi czynników toksycznych (Deanfield *et al.*, 2007). Pod kątem progresji zmian naczyniowych oznacza się również stężenie homocysteiny, różnych cytokin, chemokin, cząsteczek adhezyjnych, receptorów powierzchniowych komórek oraz czynników związanych z apoptozą. Przy ich wysokich wartościach obserwowane były bowiem hiperintensywne zmiany w istocie białej mózgowia.

Obecność hiperintensywnych zmian w istocie białej mózgu i udarów lakunarnych może być związana z zaburzeniami procesów krzepnięcia i fibrynolitycznych (Vischer, 2006). Do najlepiej przebadanych markerów tych procesów należą: czynnik tkankowy, czynnik krzepnięcia VII i trombomodulina, których zmiana stężenia przyczynia się do zdarzeń sercowo-zatorowych.

Rola białek macierzy zewnątrzkomórkowej, lipidów, troponiny T, D-dimerów i kwasu moczowego w rozwoju uszkodzenia istoty białej mózgu nie jest jednoznaczna (Tomimoto *et al.*, 2001).

## OGÓLNE ZASADY PROFILAKTYKI I LECZENIA CHOROBY MAŁYCH NACZYŃ KRWIONOŚNYCH MÓZGU

Standardowe leczenie przeciwplatekcyjne może nie być skuteczne w zapobieganiu ChMNM (Bath i Wardlaw, 2015). Obecnie w profilaktyce mikroangiopatii bada się skuteczność nowych substancji aktywnych, takich jak neurotrofyny, inhibitory fosfodiesterazy 3 i 5, tlenek azotu oraz prostacykliny.

Leki przeciwzakrzepowe nowej generacji, takie jak apiksaban, dabigatran i rivaroksaban, stosowane u pacjentów z migotaniem przedsionków, nie mają wpływu na postęp ChMNM. Należy jednak pamiętać, że u chorych z hiperintensywnymi zmianami w istocie białej mózgu ryzyko krwawienia i mikrokrwawień wzrasta po leczeniu trombolitycznym (Neumann-Haefelin *et al.*, 2006).

Kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (aspiryna, ibuprofen, naproksen) hamują tworzenie się pozapalnych prostaglandyn, lecz w przypadku długoterminowego stosowania doprowadziłyby do negatywnych następstw, np. nadciśnienia tętniczego czy nietolerancji glukozy.

Tlenek azotu wykazuje działanie przeciwplatekcyjne, przeciwzapalne, antyleukocytowe, antykomórkowe mięśni gładkich oraz ochronne wobec śródbłonna i bariery krew-mózg. Dodatkowo obniża ciśnienie tętnicze i rozkurcza naczynia mózgowie, lecz jego rola w prewencji ChMNM nie jest jasna. Endotelina-1 działa jako antagonist tlenku azotu i prowadzi do skurczu naczyniowego, np. w krwawieniu podpajęczynówkowym (*subarachnoid haemorrhage*, SAH). Antagonista receptora endoteliny (clazosentan) jest stosowany w terapii SAH, ale nie ma informacji o jego skuteczności w leczeniu ChMNM (Hainsworth i Markus, 2008). Trwają badania nad skutecznością leków antyoksydacyjnych, cilo-stazolu, pentoksyfiliny, fasudilu i topiramatu, które uszczelniałyby barierę krew-mózg (wraz z wiekiem staje się ona bardziej przepuszczalna dla czynników toksycznych) (Omote *et al.*, 2012).

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka zarówno udarów mózgu, jak i incydentów naczyniowych w ChMNM (Pearce *et al.*, 2014). Istnieją badania wykazujące skuteczność cerebrolizyny w chorobach naczyniowych, ale nie w ChMNM. Zalecenia odnośnie do stosowania trombolizy z użyciem t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu), statyn oraz leków hipotensyjnych są takie same dla pacjentów z ChMNM i tych z innymi rodzajami udarów mózgu (Jauch *et al.*, 2013). Trzeba jednak pamiętać o wroście ryzyka krwawienia i mikrokrwawień u chorych z hiperintensywnymi zmianami w istocie białej mózgu po leczeniu trombolitycznym. Nie odnotowano skuteczności inhibitorów fosfodiesterazy, fasudilu i amfetaminy w ChMNM. Pojedyncze badania wykazują, że witaminy z grupy B ( $B_6$ ,  $B_{12}$ ) i kwas foliowy zmniejszają ryzyko nawrotowych udarów i nasilenie hiperintensywnych zmian w istocie białej mózgu (Cavalieri *et al.*, 2012).

Prewencja nefarmakologiczna ChMNM obejmuje rzucenie palenia, stosowanie zrównoważonej, ale wysokobiałkowej diety, ograniczoną podaż sodu (niedosalanie) oraz zwiększenie aktywności ruchowej (Lawrence *et al.*, 2012).

## PODSUMOWANIE

1. Obecność mikroangiopatii mózgowej należy rozważyć, jeśli u względnie młodych osób bez typowych czynników ryzyka chorób naczyniowych w badaniu MRI

mózgu stwierdza się obecność hiperintensywnych zmian w istocie białej.

2. W diagnostyce mikroangiopatii zasadniczą rolę odgrywają badania genetyczne i ocena morfologii naczyń w materiale pochodzącym z biopsji skóry, mięśnia szkieletowego lub innych tkanek.
3. Wczesne wykrycie mikroangiopatii pozwala uniknąć niepotrzebnych badań dodatkowych i zmodyfikować stosowane leczenie.

### Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo

- Aguero-Torres H, Kivipelto M, von Strauss E: Rethinking the dementia diagnoses in a population-based study: what is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? A study from the Kungsholmen Project. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 244–249.
- Alamowitch S, Plaisier E, Favrole P et al.: Cerebrovascular disease related to *COL4A1* mutations in HANAC syndrome. *Neurology* 2009; 73: 1873–1882.
- Bath PM, Wardlaw JM: Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke* 2015; 10: 469–478.
- Biffi A, Greenberg SM: Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol* 2011; 7: 1–9.
- Cavalieri M, Schmidt R, Chen C et al.; VITATOPS Trial Study Group: B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITAMINS TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-substudy. *Stroke* 2012; 43: 3266–3270.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB et al.: Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317–2322.
- Chen Y, Guo JJ, Li H et al.: Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 177–184.
- Choi JC: Genetics of cerebral small vessel disease. *J Stroke* 2015; 17: 7–16.
- Davous P: CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998; 5: 219–233.
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285–1295.
- Debette S, Beiser A, DeCarli C et al.: Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010; 41: 600–606.
- Dichgans M, Mayer M, Uttner I et al.: The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998; 44: 731–739.
- Di Mauro S: Mitochondrial encephalomyopathies: where next? *Acta Myol* 2000; 19: 181–191.
- DiMauro S, Hirano M: MELAS. Synonyms: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes; Myopathy, Mitochondrial-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke. *GeneReviews*. 2013.
- Dziewulska D: CADASIL – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Aktualn Neurol* 2011; 11: 216–226.
- Gaillard F: MELAS. *Radiopaedia*. 2008.
- Gould DB, Phalan FC, van Mil SE et al.: Role of *COL4A1* in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 1489–1496.
- Greenberg SM: Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998; 51: 690–694.
- Greenberg SM, Edgar MA: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1996. Cerebral hemorrhage in a 69-year-old woman receiving warfarin. *N Engl J Med* 1996; 335: 189–196.
- Hainsworth AH, Markus HS: Do *in vivo* experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 1877–1891.
- Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR et al.: MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 125–135.
- Iizuka T, Sakai F, Kan S et al.: Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003; 61: 1238–1244.
- Jastrzębski K, Kacperska MJ, Figlus M: Rzadkie – monogenetyczne – przyczyny udaru mózgu związanego z małymi naczyniami. *Aktualn Neurol* 2014; 14: 34–42.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
- Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E et al.: Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions – cross-sectional results from the LADIS study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 377–382.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al.: *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707–710.
- Kloppenborg RP, Richard E, Sprengers MES et al.: Steroid responsive encephalopathy in cerebral amyloid angiopathy: a case report and review of evidence for immunosuppressive treatment. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 18.
- Kolar GR, Kothari PH, Khanlou N et al.: Neuropathology and genetics of cerebroretinal vasculopathies. *Brain Pathol* 2014; 24: 510–518.
- Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA et al.: Superficial siderosis. *Neurology* 2006; 66: 1144–1152.
- Lanfranconi S, Markus HS: *COL4A1* mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* 2010; 41: e513–e518.
- LaPoint SF, Patel U, Rubio A: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 307–321.
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J et al.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129–1135.
- Lawrence M, Kerr S, McVey C et al.: The effectiveness of secondary prevention lifestyle interventions designed to change lifestyle behavior following stroke: summary of a systematic review. *Int J Stroke* 2012; 7: 243–247.
- Leary MC, Saver JL: Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 280–285.
- 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: 959–967.
- Mendel T: Mózgowa angiopatia amyloidowa w krwotokach mózgowych. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2013.
- Mendel TA: Sporadyczna mózgowa angiopatia amyloidowa – patofizjologia, objawy, diagnostyka i leczenie. *Pol Przegl Neurol* 2015; 11: 163–172.
- Mierzejewska H: Choroby mitochondrialne z przeważającym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. W: Kozubski W, Liberski PP (eds.): Choroby układu nerwowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.

- Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J et al.; MR Stroke Group: Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 2463–2466.
- Nozaki H, Sekine Y, Fukutake T et al.: Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. *Neurology* 2015; 85: 459–463.
- Omote Y, Deguchi K, Tian F et al.: Clinical and pathological improvement in stroke-prone spontaneous hypertensive rats related to the pleiotropic effect of cilostazol. *Stroke* 2012; 43: 1639–1646.
- Onodera O, Nozaki H, Fukutake T: CARASIL. Synonyms: Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, Maeda Syndrome. *GeneReviews*. 2014.
- Panicker JN, Nagaraja D, Chickabasaviah YT: Cerebral amyloid angiopathy: a clinicopathological study of three cases. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13: 216–220.
- Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701.
- Pavakis SG, Phillips PC, DiMauro S et al.: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481–488.
- Paçalska M, DiMauro S, MacQueen BD et al.: Patomechanizm i obraz kliniczny zaburzeń neurobehawioralnych u pacjentki z zespołem MELAS. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35: 681–693.
- Pearce LA, McClure LA, Anderson DC et al.; SPS3 Investigators: Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1177–1185.
- Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S et al.: *COL4A1* mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* 2007; 357: 2687–2695.
- Poggesi A, Pasi M, Pescini F et al.: Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 72–94.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al.: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327–334.
- Rice GI, Rodero MP, Crow YJ: Human disease phenotypes associated with mutations in *TREX1*. *J Clin Immunol* 2015; 35: 235–243.
- 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: 1068–1070.
- del Río-Espínola A, Mendióroz M, Domingues-Montanari S et al.: CADASIL management or what to do when there is little one can do. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 197–210.
- Sharma P, Yadav S, Meschia JF: Genetics of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1302–1308.
- Szczudlik A, Szermer P: Zatokowe (lakunarne) udary mózgu. *Przew Lek* 2001; 4: 61–64.
- Testai FD, Gorelick PB: Inherited metabolic disorders and stroke part I: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol* 2010; 67: 19–24.
- Tomimoto H, Akiguchi I, Ohtani R et al.: The coagulation-fibrinolysis system in patients with leukoaraiosis and Binswanger disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1620–1625.
- Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J et al.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993; 3: 256–259.
- Vahedi K, Alamowitch S: Clinical spectrum of type IV collagen (*COL4A1*) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 63–68.
- Vahedi K, Boukobza M, Massin P et al.: Clinical and brain MRI follow-up study of a family with *COL4A1* mutation. *Neurology* 2007; 69: 1564–1568.
- Van Bogaert L: Encéphalopathie sous-corticale progressive (Binswanger) à évolution rapide chez deux soeurs. *Med Hellen* 1955; 24: 961–972.
- Verbeek MM, Kremer BP, Rikkers MO et al.: Cerebrospinal fluid amyloid  $\beta_{40}$  is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2009; 66: 245–249.
- Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Nafria C et al.: Blood and CSF biomarkers in brain subcortical ischemic vascular disease: involved pathways and clinical applicability. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 55–71.
- Vischer UM: von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1186–1193.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al.; STRIVE v1: Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838.
- Weil S, Reifenberger G, Dudel C et al.: Cerebroretinal vasculopathy mimicking a brain tumor: a case of a rare hereditary syndrome. *Neurology* 1999; 53: 629–631.