Choroba małych naczyń mózgowych

Agnieszka Słowik
Oddział Udarowy, Zakład Neurogenetyki
Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Choroba małych naczyń mózgowych

- Najczęstsza choroba naczyniowa układu nerwowego; występuje 6-10 razy częściej niż udar mózgu

Leary, *Cerebrovasc Dis* 2003

- Choroba małych naczyń, samodzielnie lub z chorobą Alzheimera stanowi najczęstszą przyczynę deficytu poznawczego, który prowadzi do otępienia

Aguero-Torres, *Dement Geriatr Cogn Dis* 2006

- Brak korelacji fenotypu radiologicznego i fenotypu klinicznego
  - Bersano, Current Medicinal Chemistry 2012
- Dobra krótkoterminowa, ale zła odległa prognoza
  - 12-letnia prognoza po udarze lakunarnym jest znacząco gorsza niż w innych etiologiach udaru (średnie przeżycie po udarze lakunarnym 4.3 lat, po udarach spowodowanych inną etiologią: 7.9 lat)

Melkas, *Neurology* 2011

  - Obecność zaawansowanych zmian istoty białej istotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu (HR=2.28), otępienia (HR=3.97) lub zgonu (HR=2.27) w czasie 5-letniej obserwacji (Framingham Heart Study)

Smith, Stroke 2010

Choroba małych naczyń mózgowych

- **klinika**
- **patologia**
- **patofizjologia**
- **radiologia**

Choroba małych naczyń mózgu - klinika

Postać ostra

Udar

- **Udar lakunarny**
- **Krwotok głęboki**

Postać przewlekla

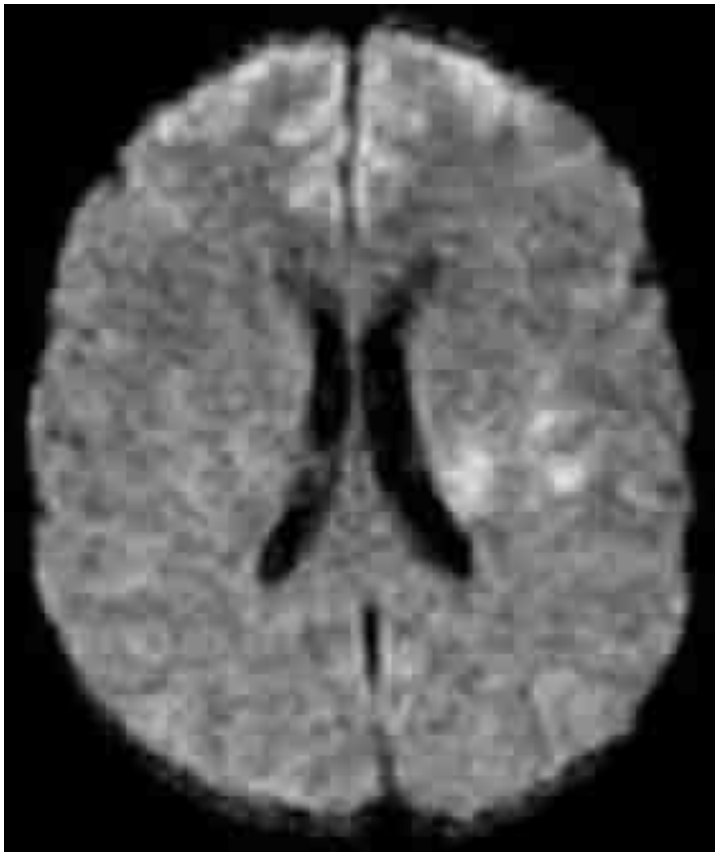
objawy pozapiramidowe

zaburzenia poznawcze (otępienie)

depresja

zaburzenia chodu

Postać ostra
udar lakunarny, krwotok głęboki



Rodzaje objawów i ich nasilenie w postaci przewlekłej choroby małych naczyń mózgu

	Stadium początkowe	Stadium pośrednie	Stadium terminalne
Funkcje poznawcze	Minimalny deficyt (funkcje wykonawcze, uwaga) diagnozowane tylko za pomocą odpowiednich testów	Łagodne podkorowe zaburzenia poznawcze na tle naczyniowym	Otępienie (naczyniowe otępienie podkorowe)
nastrój	Objawy depresyjne	Depresja	Nie do oceny
Funkcje zwieraczy	Prawidłowe lub potrzeba natychmiastowego oddania moczu	Epizody nietrzymania moczu	Trwałe nietrzymanie moczu
chód	Prawidłowy lub spowolnienie chodu, niestabilność postawy	Apraksja chodu	Brak umiejętności chodzenia
Objawy rzekomo opuszkowe	brak (mogą być obecne objawy deliberacyjne)	Dysfagia, dyzartria, patologiczny płacz lub śmiech	Nasilona dysfagia (czasem konieczne założenie PEG-u), dyzartria
Codzienne funkcjonowanie	Samodzielność, mogą być niewielkie zaburzenia w codziennym funkcjonowaniu	Wyraźne zaburzenia codziennego funkcjonowania	Utrata samodzielności

Pantoni L. *Lancet Neurol* 2010

Choroba małych naczyń mózgu - patologia

- **Małe tętnice przeszywające**
  - Gałęzie tętnic na podstawie czaszki
  - średnica: 50- 400 μm
  - *tunica media* składa się z 3-4 warstw komórek mięśni gładkich
- **tętniczki**
  - średnica: <10 μm
  - *tunica media* składa się z 1-2 warstw komórek mięśni gładkich
- **Kapilary i żyłki** (?)

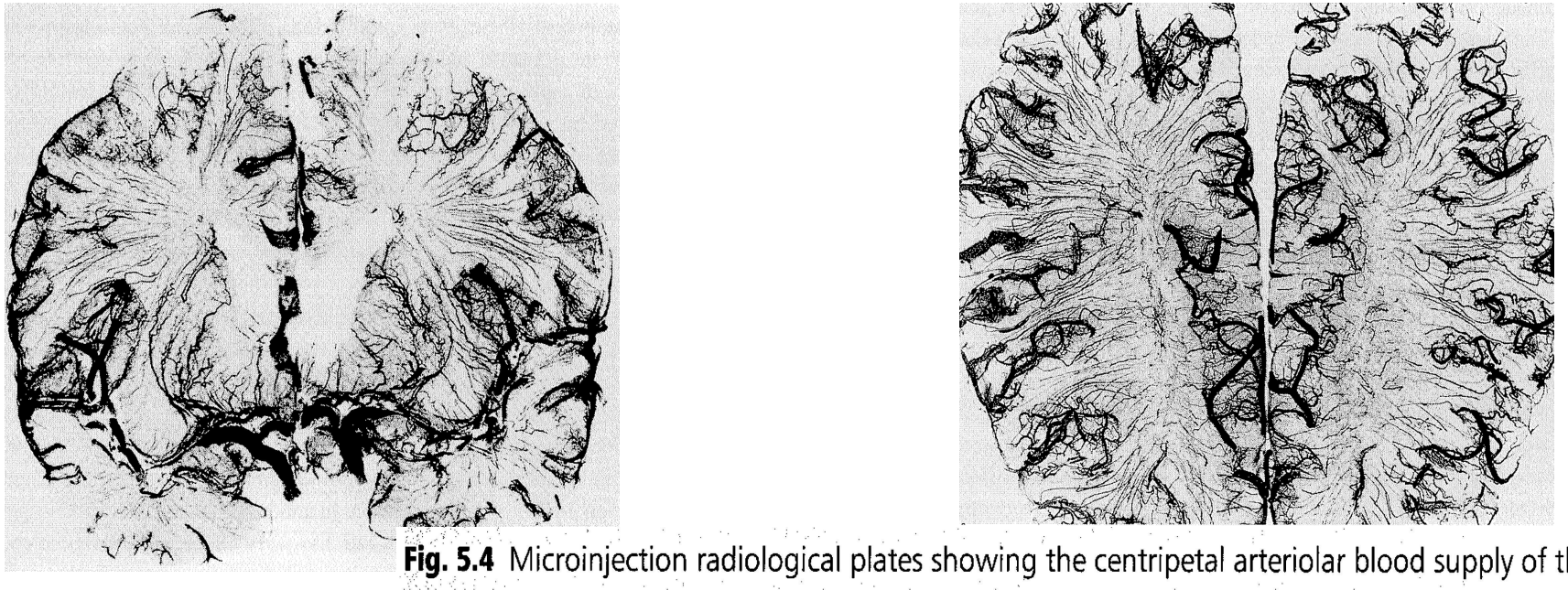
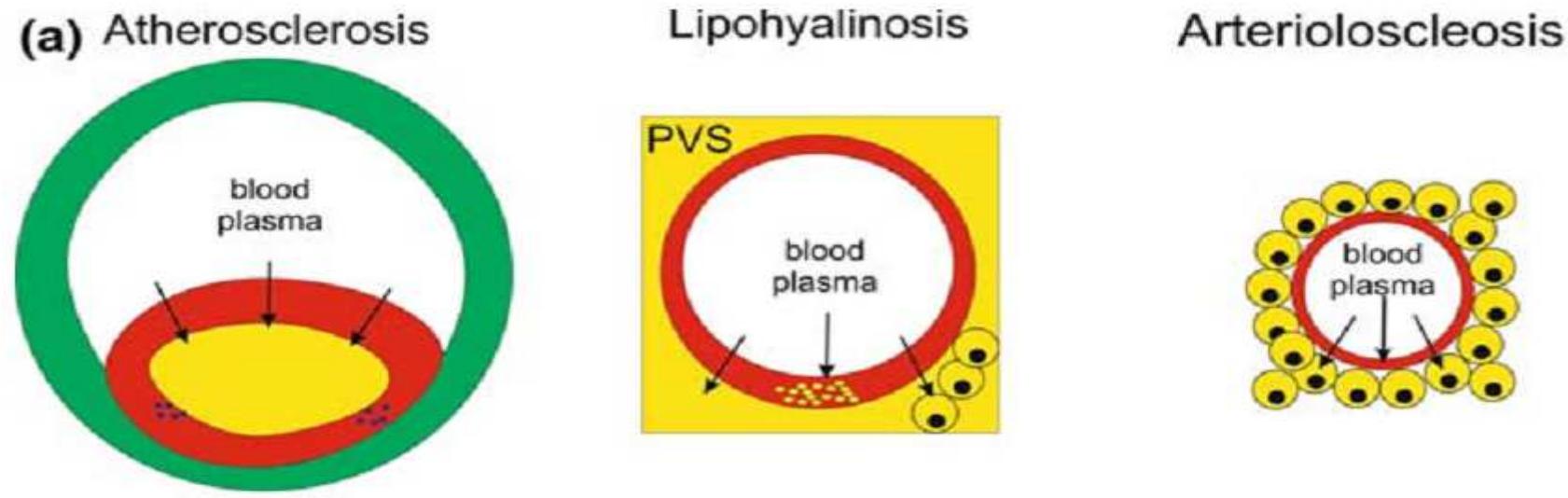


Fig. 5.4 Microinjection radiological plates showing the centripetal arteriolar blood supply of the periventricular regions (a) in a coronal slice at the level of the frontal horns, and (b) in an axial slice at the level of the centrum semiovale (from Salamon 1973).

Choroba małych naczyń mózgu - patologia



Średnica; 200-800 µm

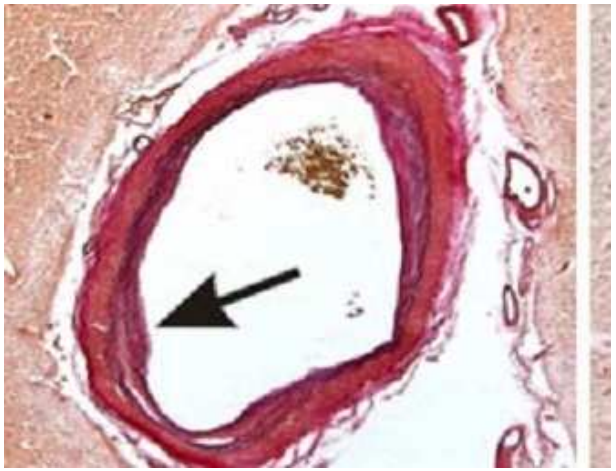
Średnica; 40-300µm

Średnica: 40-150 µm

Grinberg, Thal. *Acta Neuropathol* 2010

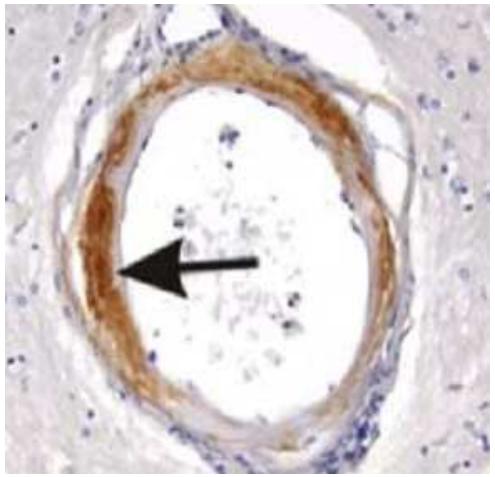
Choroba małych naczyń mózgu - patologia

atherosclerosis



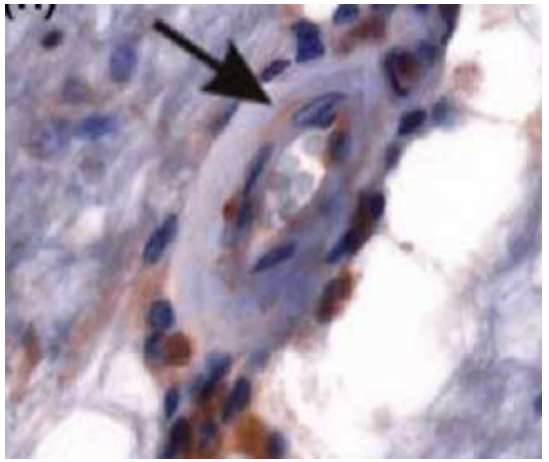
Proliferacja *intima-media*; akumulacja białek i lipidów w ścianie naczynia, brak zwapnień

lipohyalinosis



Asymetryczne obszary zwłóknień, zeszkliwienia, komórki piankowate; nagromadzenie lipidów i białek

arteriolosclerosis

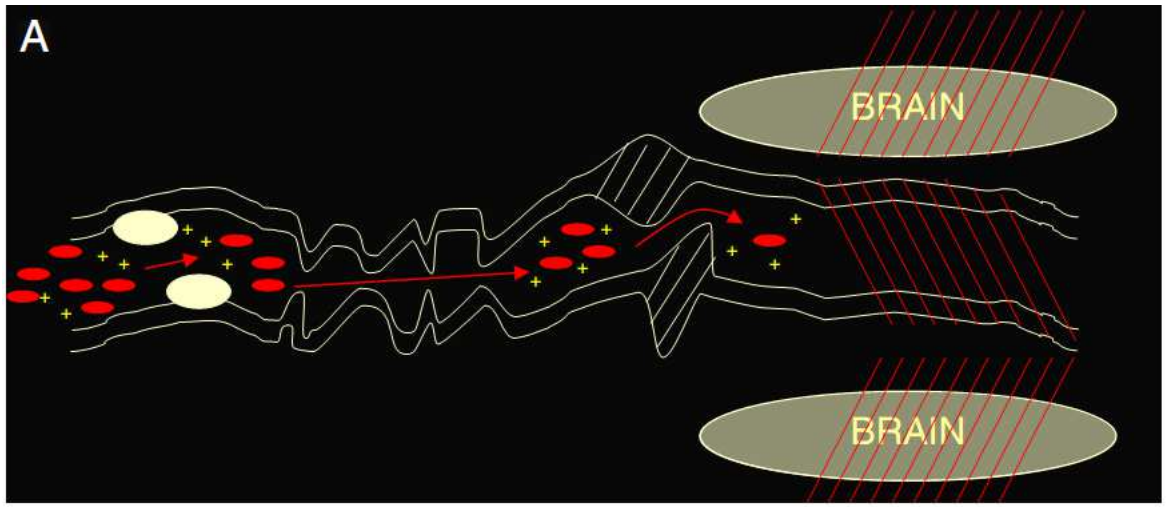


Koncentryczne pogrubienie ściany naczynia spowodowane jej zeszkliwieniem prowadzące do zwężenia naczynia

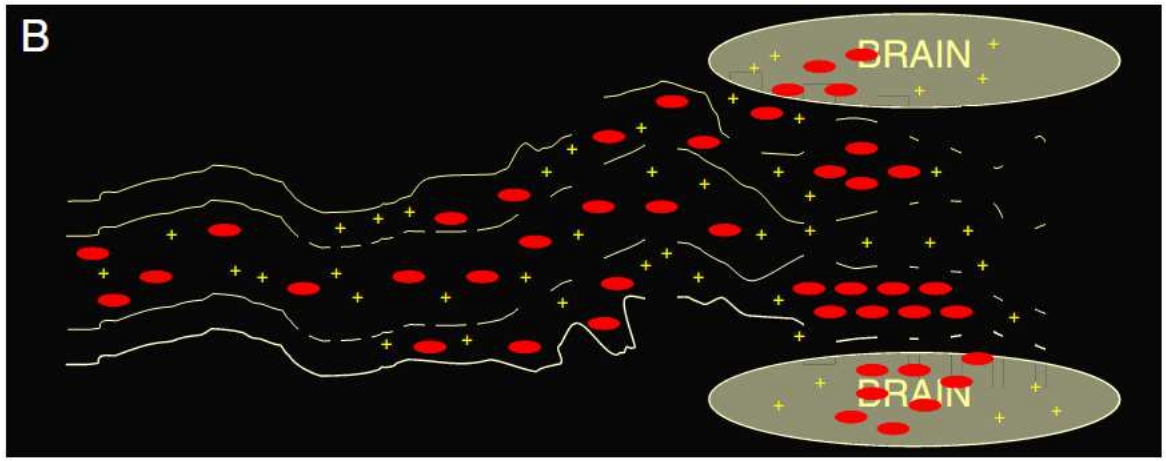
Thal DR, Grinberg LT, Attems J. *Experimental Geron*tol 2012

Choroba małych naczyń mózgu - patofizjologia

Hipoteza 1.
Miażdżyca drobnych naczyń

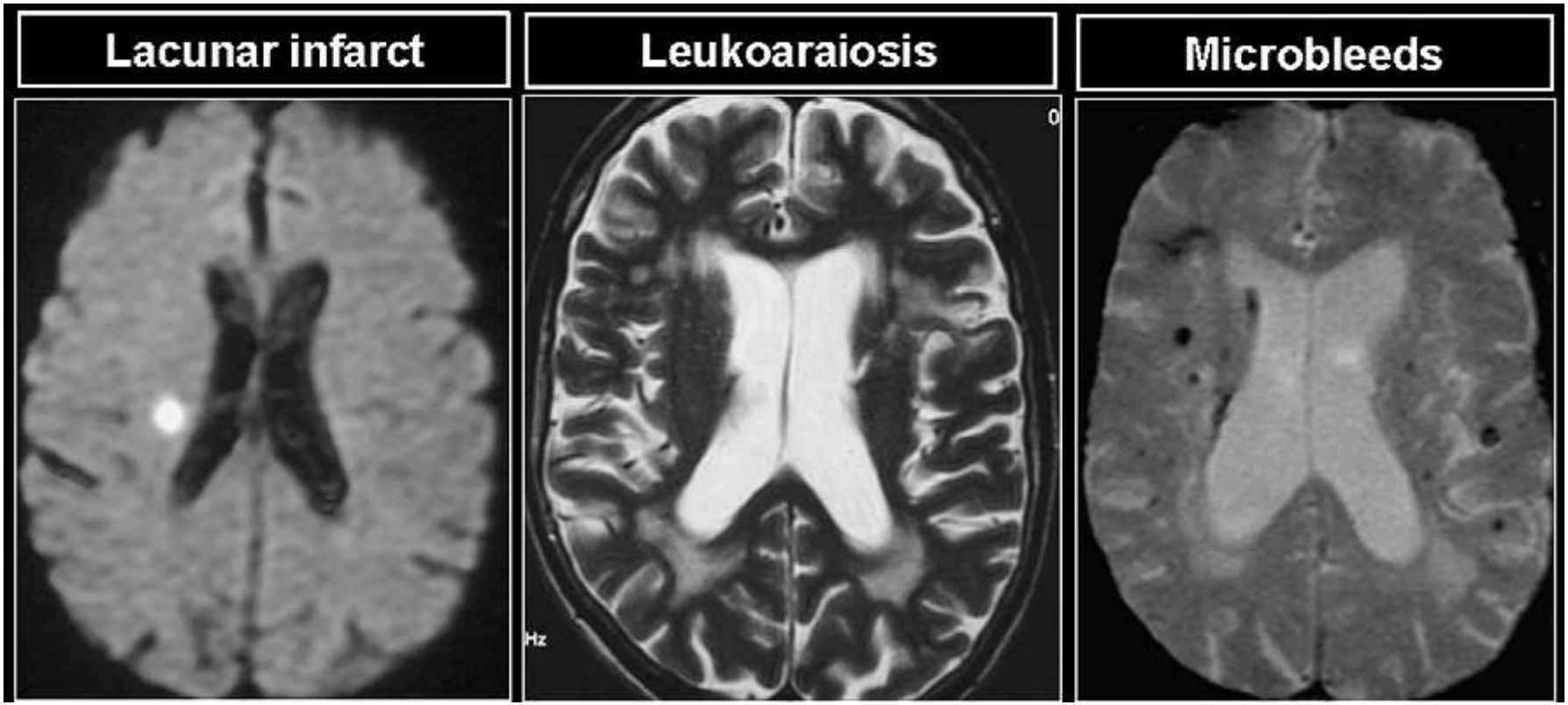


Hipoteza 2.
Uszkodzenie bariery krew-mózg *(badania T1 MRI przed i pół godziny po podaniu kontrastu wykazują pokontrastowe wzmocnienie w przestrzeni okołonaczyniowej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego. Poziom tego wzmocnienia koreluje z nasileniem leukoarajozy oraz różnicuje udary lakunarne od korowych*



Wardlaw J. *J Neurol Sci* 2010

Choroba małych naczyń mózgu- radiologia



Werring. *J Neurol Sci* 2010

Choroba małych naczyń mózgu - radiologia

Występowanie >65 r.ż.

- **WML** do 100%
- **Zawały nieme** 25%
- **mikrokrwotoki** 5-40%

udar niedokrwienny	(35%)
udar krwotoczny	(60%)
choroba Alzheimera	(30%)

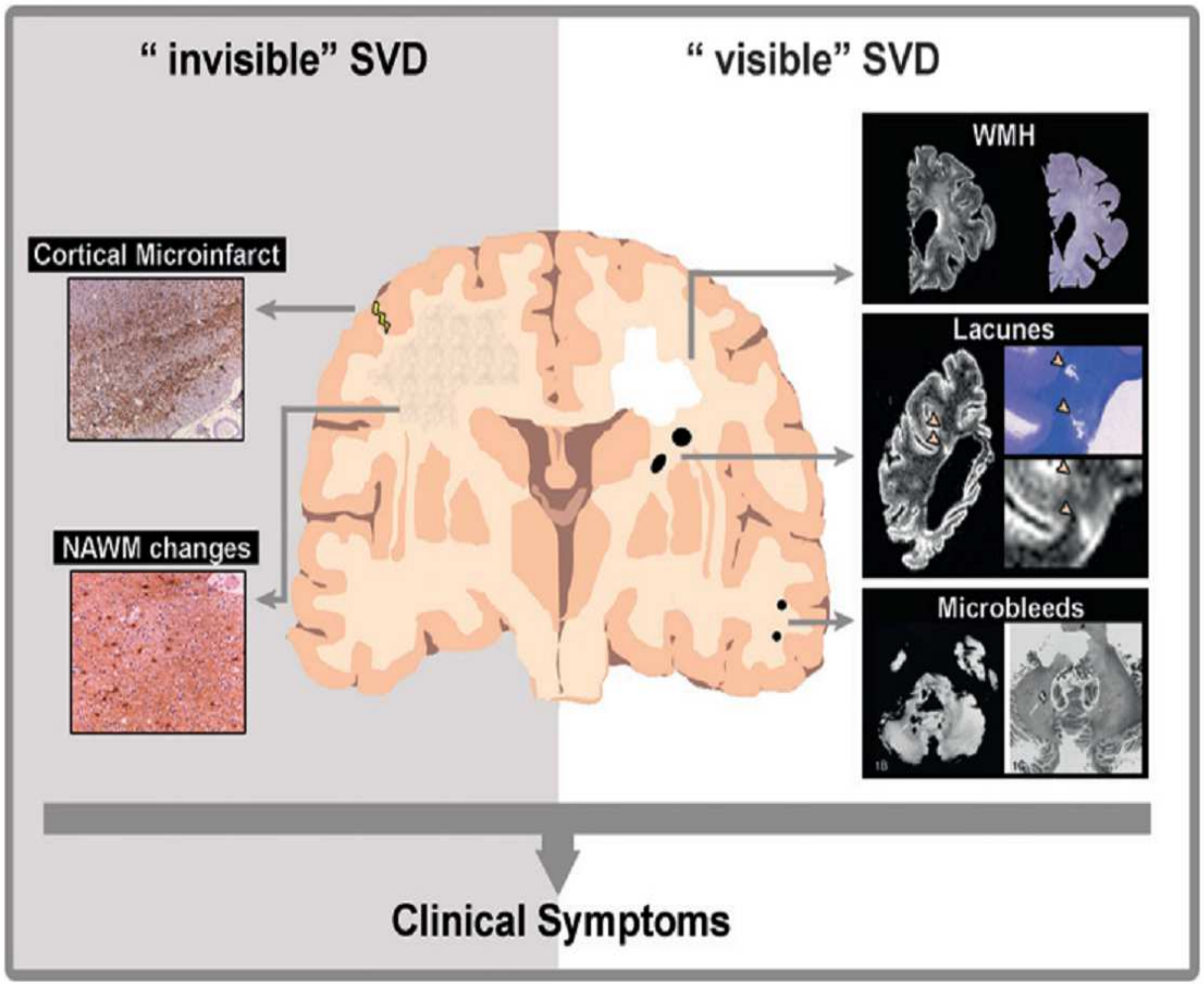


Figure 2 A schematic representation of small vessel disease (SVD) expression is shown, including illustrative postmortem MRI and histological sections. SVD expression visible on MRI is illustrated as: a prefrontal coronal fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image and a matching Bodian Silver stained section of white matter hyperintensities (WMH); a parietal coronal FLAIR image and a Klüver–Barrera stained section of two lacunes (two arrows in the magnification); and a cerebellar axial T2* image and haematoxylin–eosin stained section of a microbleed (reproduced with permission from Fazekas, *AJNR* 1999[84]). SVD expression that is not readily detected by conventional MRI includes: cortical microinfarcts, illustrated by microglial/macrophage activation on a HLA-DR stained section; and changes in the normal appearing white matter (NAWM)—for example, astrogliosis (glial fibrilary acidic protein stained section). Future studies should be directed towards assessing the whole spectrum of SVD because all expressions may contribute to clinical symptoms in the elderly subject.

Choroba małych naczyń mózgu – obrazowanie za pomocą tensora dyfuzji

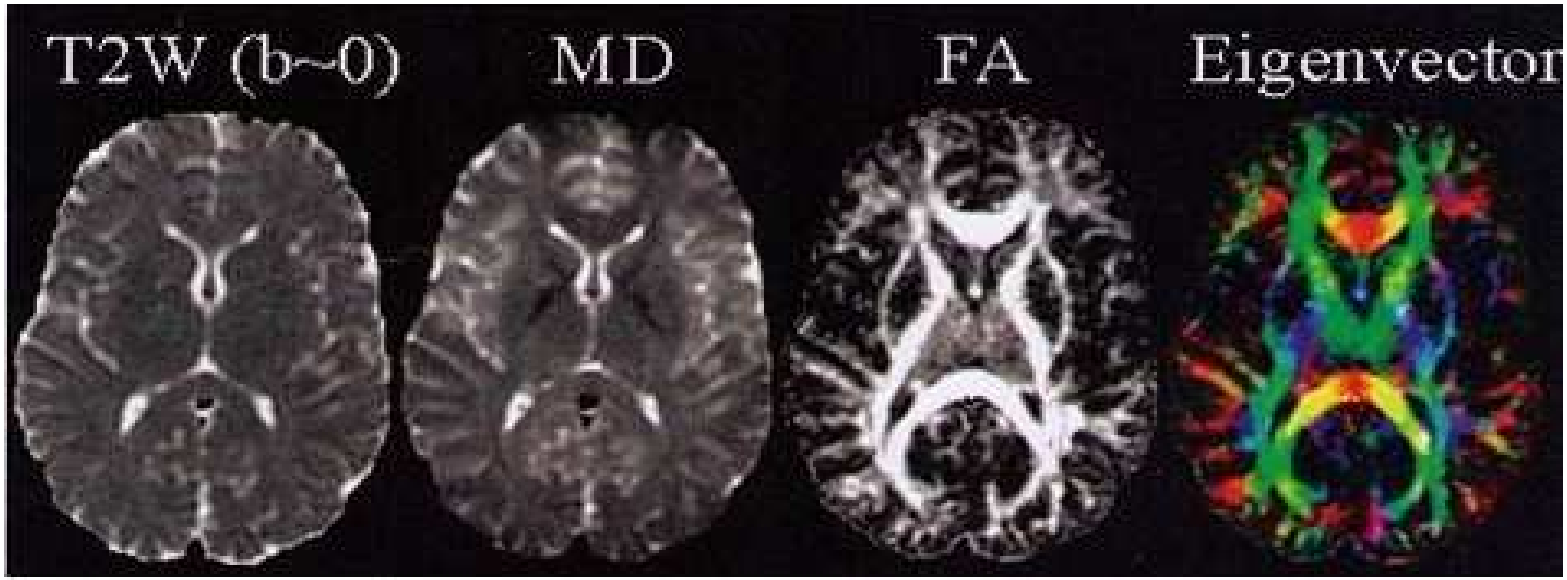
Obrazowanie za pomocą tensora dyfuzji (DTI)

MD (ang. *mean diffusity*)– marker ultrastrukturalnego uszkodzenia istoty białej

AD (ang. *axial diffusity*) – marker uszkodzenia aksonów

RD (ang. *radial diffusity*) – marker uszkodzenia mieliny

FA (ang. *fractional anisotropy*) - marker integracji szlaków istoty białej



T2 MRI, **Mean Diffusity** - płyn mózgowo rdzeniowy hiperintensyjny, **Fractional Anisotropy** – istota biała hiperintensywa), **Eigenvector** - kierunki głównych szlaków istoty białej w kolorze (czerwony: prawa-lewa; zielony: przód-tył; niebieski: góra-dół) .

Obrazowanie za pomocą tensora dyfuzji MRI a funkcje poznawcze

Autor	Badana grupa (n)	Rodzaj badania	Wyniki
Charlton 2009	Zdrowi dorośli (99)	Przekrojowe	Wraz z wiekiem ↑ **MD** i ↓ **FA**. Zaburzenia pamięci roboczej i funkcji wykonawczych korelują z ↑ **MD i** ↓ **FA**
Della 2008	Zdrowi dorośli (84)	Badanie LADIS	↑ **MD** koreluje z zaburzeniami funkcji wykonawczych i uwagi
Charlton 2008	Zdrowi dorośli (84)	Prospektywne	↑ **MD** i ↓ **FA** korelują z zaburzeniami pamięci roboczej w czasie 2-letniej obserwacji
Hannesdottir 2009	60 osób z nadciśnieniem (40 leczonych)	Przekrojowe	↑ **MD** koreluje z zaburzeniami funkcjami wykonawczych u osób z nieleczonym nadciśnieniem
O'Sullivan 2004	SVD (36)	Przekrojowe	U osób z prawidłową istotą białą ↑ **MD** i ↓ **FA** korelują z zaburzeniami funkcji wykonawczych
O'Sullivan 2008	SVD (30)	Przekrojowe	U osób z prawidłową istotą białą ↑ **MD** koreluje z zaburzeniami funkcji wykonawczych poziomem IQ
Niktunan 2008	SVD (27)	Prospektywne	Spadek FA koreluje z zaburzeniami funkcji wykonawczych i liczbą punktów w skali RANKINA, ↑ **MD** koreluje z zaburzeniami poznawczymi w ocenie *Global Cognitive Score*

Patel & Markus, *Int J Stroke* 2010

Choroba małych naczyń mózgu: bardziej poważna niż można się spodziewać

- Nasilona, wcześniej bezobjawowa choroba małych naczyń w MRI stwierdzona w ostrym okresie udaru mózgu znacząco pogarsza rokowanie

- Udar lakunarny u osób z zawałami niemymi lub patologią choroby Alzheimera może spowodować ujawnienie się otępienia

- Zarówno zawały nieme jak i mikrokrwotoki częściej współistnieją udarem lakunarnym niż z innymi udarami, co może mieć wpływ na gorszą prognozę w tych przypadkach

Bo Norrving, *Practical Neurology* 2008

Nowa koncepcja: wielonarządowa choroba małych naczyń?

NERKI - MÓZG

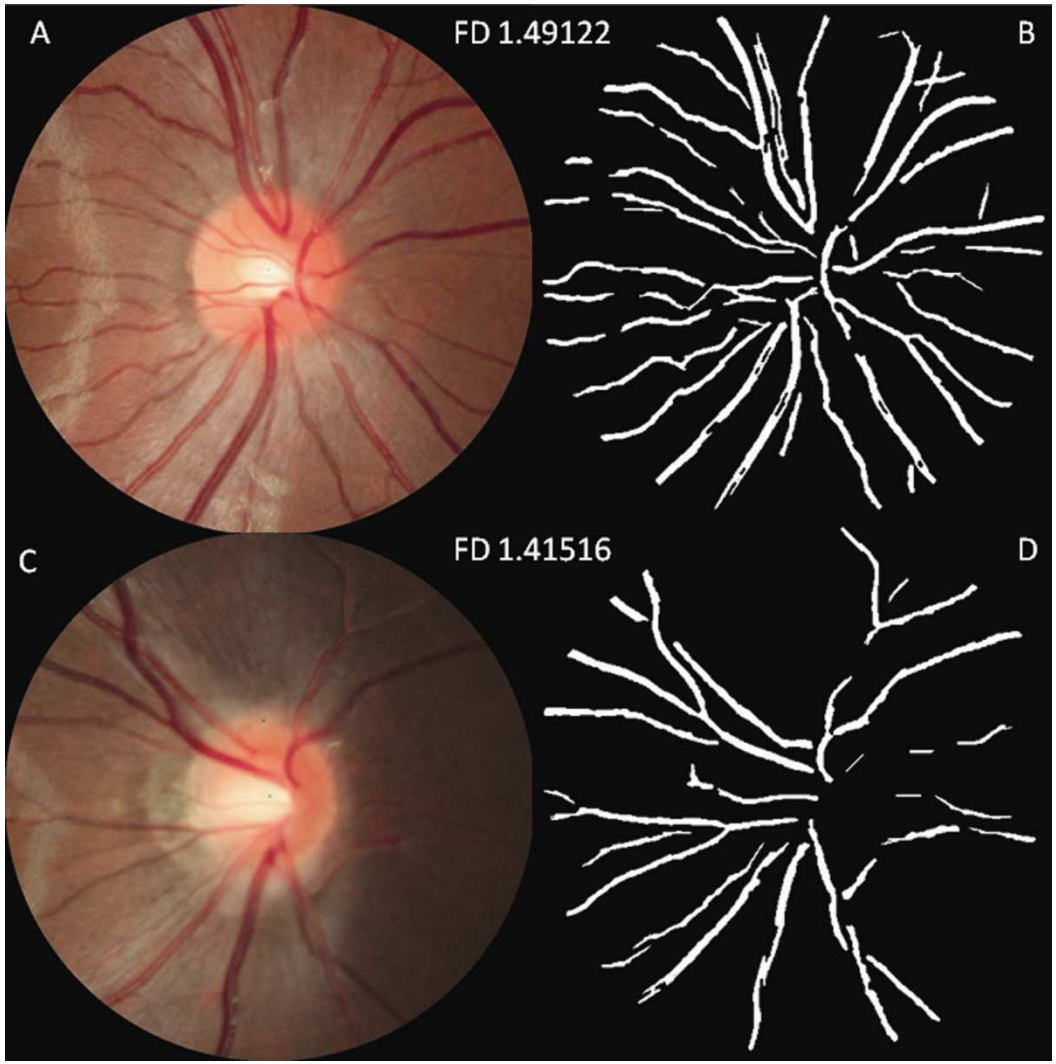
- Obniżenie poziomu eGFR koreluje z obecnością niemych zawałów lakunarnych niezależnie od nadciśnienia (Takahashi W, *J Stroke Cerebrovasc* Dis 2010)

- eGFR<60mL/min/1.73m^2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka nasilonego uszkodzenia istoty białej mózgu (OR=2.77; 95%CI:1.10-6.98) (Oksala N, *Stroke* 2010)

SIATKÓWKA-MÓZG

- Nasilona przebudowa naczyń siatkówki koreluje z liczbą udarów lakunarnych, ale nie ma związku z udarami o innej etiologii (Cheung N, *Ann Neurol* 2010)

Cheung N et al. Retinal fractals and acute lacunar stroke. *Ann Neurol* 2010



Zwiększenie rozmiaru naczyń siatkówki w analizie fraktalnej zwiększa ryzyko udaru lakunarnego
w MRI
(OR=1.98, 95%CI:1.09-3.27)
lub CT
(OR=3.18, 95%CI:1.12-9.01)

Figure legend: A color retinal image (panel A) with a high fractal dimension (panel B) measurement (1.49122) and a color retinal image (panel C) with a low fractal dimension (panel D) measurement (1.41516)

Genetycznie uwarunkowane fenotypy choroby małych naczyń

CADASIL *(cerebral **autosomal dominant** arteriopathy with subcortical infarcts and encephalopathy)*

- **Genetyka**
  - Mutacje w genie *NOTCH3* - **(**chromosom 19q12**)** *(Joutel, 1996)*
  - 95% przypadków – mutacje w egzonie 3-6

- **Klinika**
  - występowanie: 1.98/100 000
  - III dekada: migrena z aurą 20-35%
  - IV dekada: udar mózgu 70-85%
  - VI dekada: otępienie 50%

- **Diagnostyka**
  - **MRI** (obustronne zmiany w torebce zewnętrznej i płatach skroniowych)
  - **Biopsja skóry** (mikroskop elektronowy)
    - Osmofilne ziarnistości w warstwie środkowej tętnic
  - **Badania genetyczne** (>100 mutacji, w większości mutacje nonsensowne powodujące zmiany konformacyjne białka Notch3)

CADASIL

obrazowanie

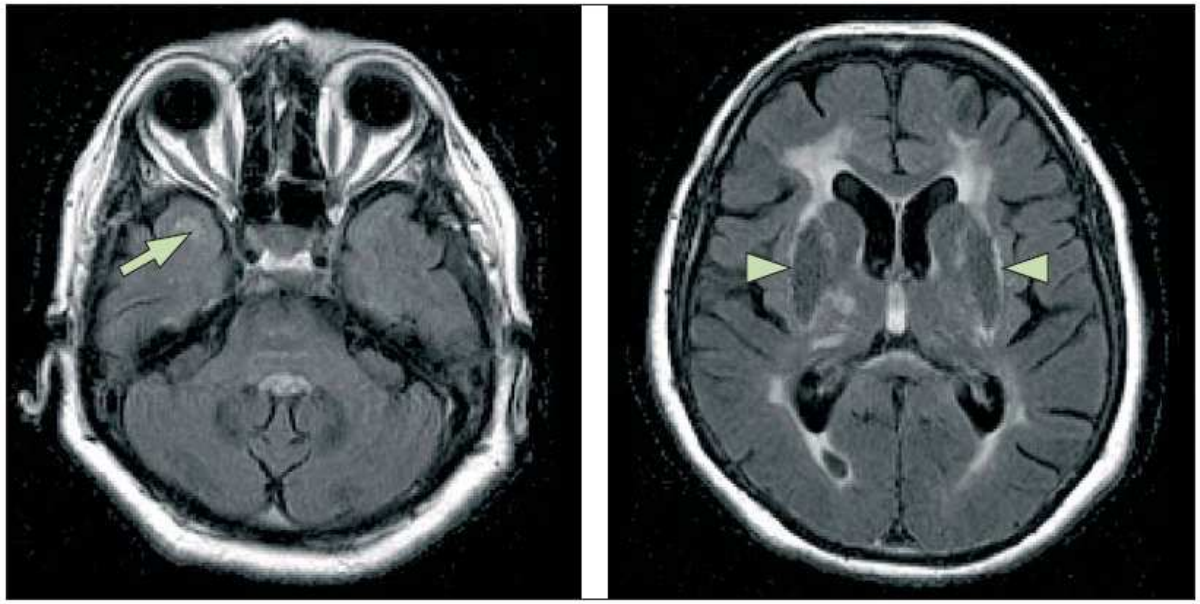


***Figure 2*: Characteristic brain MRI changes in CADASIL**
Involvement of the anterior temporal white matter (arrow) and external capsule (arrowheads) in a 67 year old female patient with CADASIL (FLAIR image).

Ziarnistości osmofilne

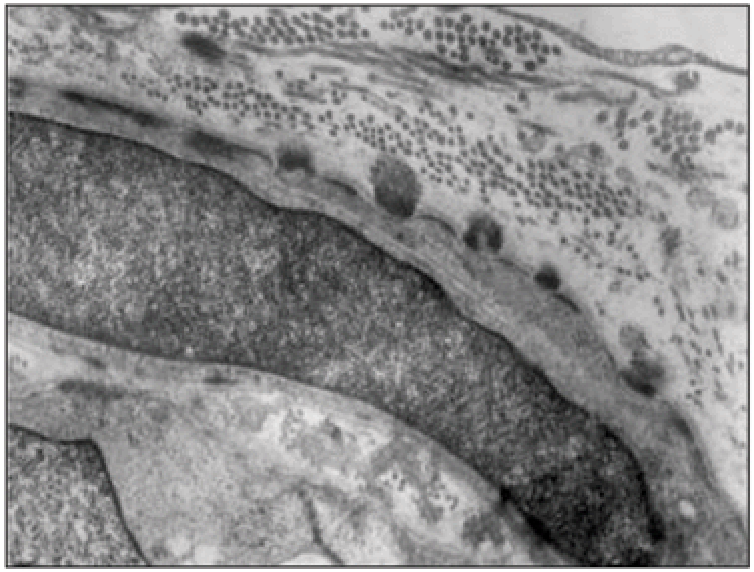


Fig. 2. Osmiophilic granules seen on electron microscopy.

CADASIL: interakcja gen-środowisko

Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype. Study in 200 consecutively recruited individuals. Adib-Samii P. ***Stroke*** **2010**

Table 3. Relations Between Cardiovascular Risk Factors and Clinical Features

	Migraine	Encephalopathy	Depression	Stroke	Dementia
Age, y	0.95 (0.92–0.98)*	1.00 (0.96–1.04)	1.01 (0.99–1.04)	1.05 (1.03–1.08)*	1.08 (1.04–1.13)*
Male sex	0.62 (0.32–1.17)	1.23 (0.50–3.05)	0.57 (0.31–1.04)	1.29 (0.74–2.27)	2.51 (1.18–5.36)†
Hypertension	0.69 (0.33–1.44)	1.70 (0.64–4.50)	0.81 (0.40–1.63)	2.57 (1.29–5.14)*	0.80 (0.32–1.97)
Ever-smoker	0.75 (0.39–1.42)	0.57 (0.23–1.44)	1.81 (1.00–3.26)	1.13 (0.65–1.96)	0.85 (0.41–1.77)
Smoking, pack-years	0.98 (0.95–1.01)	0.98 (0.92–1.04)	0.99 (0.96–1.02)	1.07 (1.03–1.11)*	1.02 (0.99–1.06)
Hypercholesterolemia	0.55 (0.25–1.20)	0.645 (0.245–1.697)	1.35 (0.70–2.62)	1.06 (0.57–1.96)	1.61 (0.65–4.00)
Hyperhomocysteinemia	1.47 (0.46–4.70)	1.56 (0.39–6.18)	1.27 (0.49–3.11)	0.99 (0.40–2.43)	0.74 (0.16–3.53)
Body mass index >25 kg/m^2	0.61 (0.26–1.46)	0.64 (0.23–1.78)	1.52 (0.73–3.18)	1.39 (0.70–2.75)	1.12 (0.39–3.23)

Values shown are ORs with 95% CIs.
*P<0.01, †P<0.02.

Choroba Fabry'ego

- **Recesywna choroba spichrzeniowa związana z chromosomem X**
  - > 400 mutacji w genie α-galaktozydazy A; mała aktywność enzymu
  - (pacjenci nie metabolizują globotriaosylceramidu i jego złogi są akumulowane w komórkach śródbłonka i mięśni gładkich naczyń, w sercu i mózgu)
  - Depozyty: mózg, serce, nerki, skóra, oko, autonomiczny układ nerwowy
  - Występowanie: 1 przypadek na 117 000 żywych urodzin (mężczyźni: 39 lat, kobiety: 46 lat)
  - Ok. 5% udarów kryptogennych w wieku 18-55 lat

diagnoza

- **Mężczyźni**: oznaczenie aktywności α-galaktozydazy w osoczu lub leukocytach krwi obwodowej
- **Kobiety**: sekwencjonowanie genu: >400 mutacji (*aktywność α-galaktozydazy od prawidłowej do bardzo niskiej*)

leczenie

- **Alfa galaktozydaza (2x w tygodniu, dawka 1mg/kg mc)**

terapia zmniejsza ból neuropatyczny i poprawia klirens kreatyniny, ale nie ma wpływu na rokowanie

leczenie przeciwzakrzepowe nie ma wpływu na rokowanie w udarze u osób z chorobą Fabry'ego

Choroba Fabry'ego - częstość objawów

Objawy	**częstość występowania**
• Ból neuropatyczny	77
• Angiokeratoma	71
• Brak potliwości	56
• **Udar/TIA**	**24**
• Krańcowa niewydolność nerek	31
• Proteinuria	84
• Nieprawidłowa funkcja nerek	47
• Obrzęk stawów	45
• Ból w klatce, zaburzenia rytmu serca	56
• Przerost lewej komory	88
• Objawy z przewodu pokarmowego	69
• Dysmorfia twarzy	56
• Utrata słuchu	41

MacDermot J Med. Genet 2001

Choroba Fabriego: *pulvinar sign*

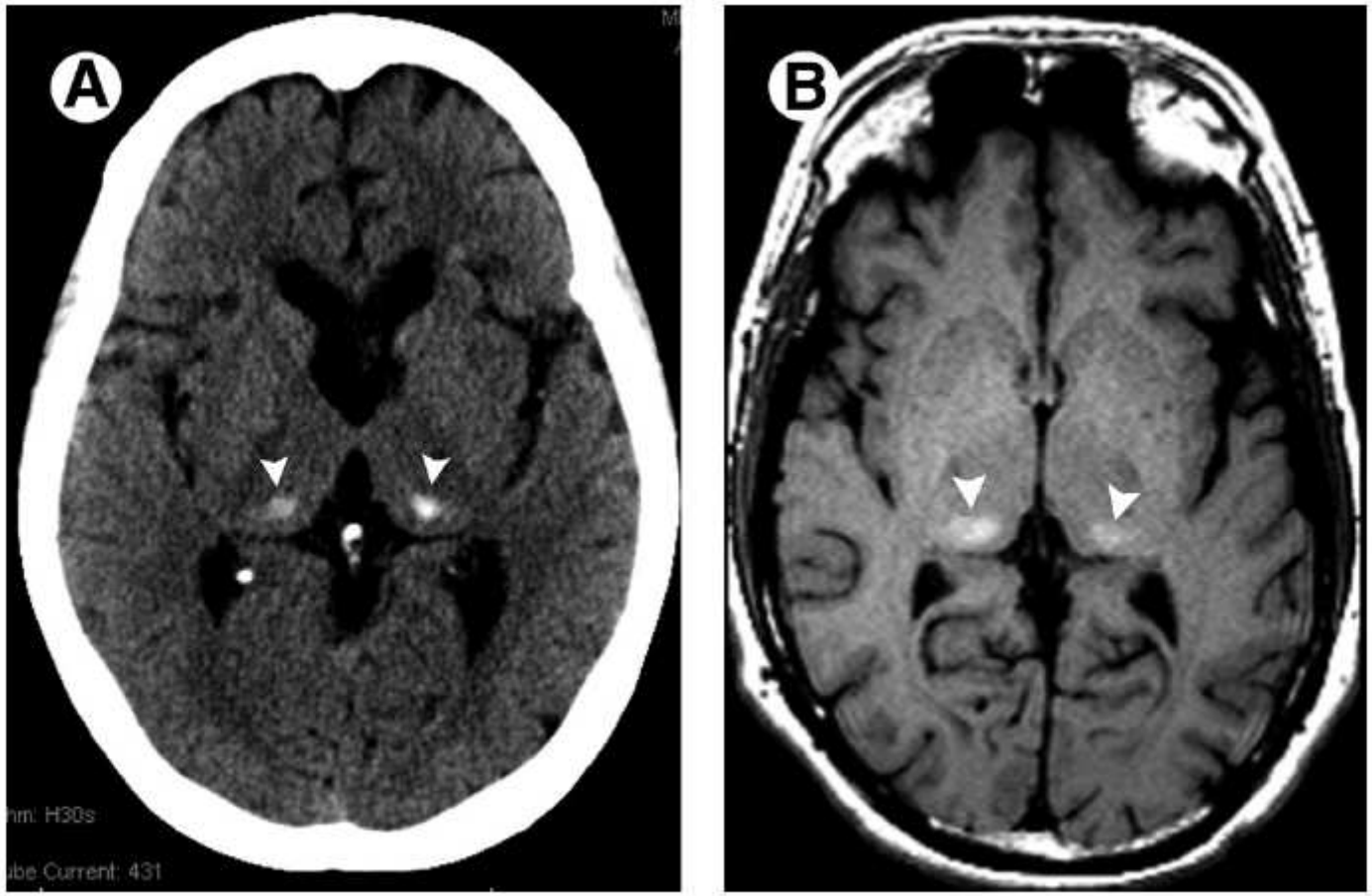
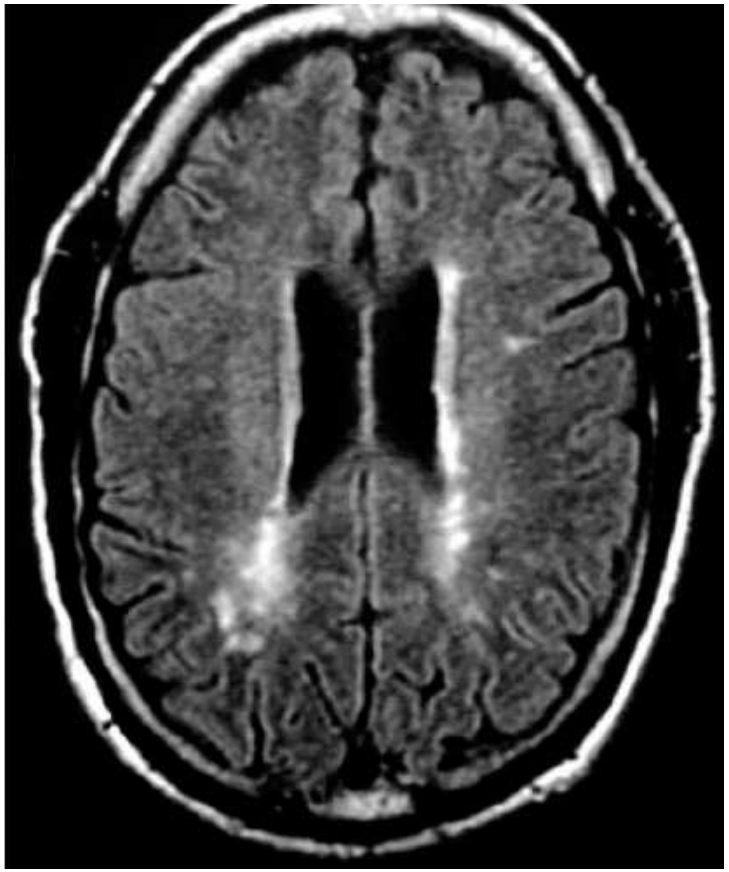


Figure 7 Fabry disease. Axial CT (A) scan at the level of deep gray matter nuclei shows calcification in the pulvinar nuclei of thalamus (arrowheads). Corresponding areas show hyperintensity on T1-weighted image (B).

Kanekar S & Gustas C. *Semin Ultrasound CT MRI* 2012

Figure 3 Facial features in two brothers with AFD and their unaffected sister, showing thickening of the lips and nasolabial folds in the affected males.



Inne choroby monogenowe powodujące chorobę małych naczyń

- **CARASIL**: AR (chromosom 10q26, gen: *HTRA1*; białko: HTRA1, proteaza seryny 1), wiek zachorowania 20-30 lat; udar, zaburzenia poznawcze, zaburzenia chodu, silne ataki rwy kulszowej, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, czasem łysienie, brak ziarnistości osmofilnych; dotychczas opisany w Japonii i Chinach;

- **COL4A1**: AD (chromosom, gen: *COL4A1*; białko: typ IV łańcucha alfa-1 kolagenu); udary niedokrwienne i krwotoczne, zmiany tętnic siatkówki, katarakta, jaskra, dysgeneza przedniego sekmentu oka, kurcze mięśni, objaw Raynaud, objawy niewydolności nerek

- **RVCL** (ang. *autosomal dominant retinal vasculopathy with leukodystrophy and TREX1 mutation*): AD (chromosom, 3p21.1 – p21.3, gen: *RTEX1*, białko DNAseIII), początek IV-V dekada; vaskulopatia naczyń siatkówki, TIA, udar niedokrwienny, zaburzenia poznawcze, bóle głowy, zaburzenia osobowości, objaw Raynaud, zaburzenia funkcji wątroby i nerek

Gdzie można wykonać badania genetyczne w Polsce?

- **CADASIL*:** GENOMED (analiza sekwencji egzonu 4, uzupełniająco analiza sekwencji egzonu 2, 3, 5, 6 i 11 genu *NOTCH*3)

- **Choroba Fabry'gego:** GENOMED (analiza sekwencji egzonu 5 i 7 genu *GLA*)

*** ziarnistości osmofilne Zakład Neuropatologii, IPiN Warszawa**

GENOMED http://www.genomed.pl/

Choroba małych naczyń – dowody na obecność genetycznych czynników ryzyka

fenotyp	Zdolność dziedziczenia
Zmiany istoty białej	66-72%
Udar lakunarny	16.1%

*__heritability__ - odsetek różnic fenotypowych stwierdzanych w populacji wynikających z odmienności genetycznej