

Ειδικό άρθρο Special article

CADASIL: Κλινικό περιστατικό και βιβλιογραφική ενημέρωση

Κ. Κατσαφούρος, Ε. Φινοκαλιώτης, Ε. Ρίζος,
Α. Παπαδοπούλου, Κ. Σακελλαρόπουλος

Κλινική Ταρσή, Δρομοκαϊτειο, ΨΝΑ, Αθήνα

Ψυχιατρική 2008, 19:21–27

Η νόσος CADASIL (εγκεφαλική αρτηριοπάθεια αυτοσωμικού επικρατούντος χαρακτήρα με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια), είναι μια σπάνια κληρονομούμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, εγκεφαλικά έμφρακτα και αγγειακή άνοια. Πρώτη φορά περιγράφηκε το 1991 από τους Tournier-Lasserre. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *Notch3* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Μέχρι τώρα η νόσος CADASIL έχει καταγραφεί σε 400 οικογένειες. Οι κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται στην ηλικία μεταξύ 30–50 ετών περιλαμβάνουν επεισόδια ημικρανίας με ή χωρίς αύρα, υποφλοιώδη άνοια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και ψυχιατρικές διαταραχές που ποικίλουν από τις αγχώδεις διαταραχές έως την κατάθλιψη, ακόμη και ψυχωτικού τύπου εκδηλώσεις. Εξαιτίας της σπανιότητας της νόσου, πιθανόν πολλά περιστατικά να μην διαγιγνώσκονται και να αντιμετωπίζονται αποκλειστικά ως ψυχιατρικά. Ωστόσο, οι ψυχιατρικές διαταραχές και η νόσος CADASIL είναι δυνατόν να συνυπάρχουν, οπότε πρέπει να υπάρχει υψηλός δείκτης υποψίας σε ασθενείς με νευροψυχιατρικές διαταραχές και οικογενειακό ιστορικό, που μπορεί να συνάδει με τη νόσο. Περιγράφεται η ψυχιατρική προσέγγιση ασθενούς, που παρουσιάζει άγχος, κατάθλιψη και έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο CADASIL, ο οποίος παράλληλα αντιμετωπίζει το δίλημμα αν έχει κληρονομήσει το μεταλλαγμένο γονίδιο της νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου : Νόσος CADASIL, αυτοσωμικός επικρατής χαρακτήρας, μεταλλαγμένο γονίδιο, παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, υποφλοιώδης άνοια, ημικρανία, άγχος, κατάθλιψη, θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Εισαγωγή

Η νόσος CADASIL (εγκεφαλική αρτηριοπάθεια αυτοσωμικού επικρατούντος χαρακτήρα με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια) αποτελεί μια σπάνια νόσο των αρτηριών, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα σιωπηλά εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια, τα οποία οδηγούν σε έμφρακτα και αγγειακή άνοια.¹ Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε το 1991 από τους Tournier-Lasserre. Το έτος 1993 οι ίδιοι συγγραφείς διέτυπωσαν τη σχέση του με το χρωμόσωμα 19 και το 1996 περιέγραψαν μετάλλαξη στο γονίδιο *Notch3*.²

Το γονίδιο της ασθένειας, *Notch3*, κωδικοποιεί έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα ο οποίος πρωτίστως εκφράζεται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριών.³

Το πρώτο περιστατικό αναφέρθηκε σε ευρωπαϊκές οικογένειες, ενώ από το 1993 έχουν καταγραφεί περιστατικά και σε οικογένειες στην Αμερική, στην Αφρική και στην Ασία. Ωστόσο, επί του παρόντος, η ασθένεια παραμένει κατά ένα μεγάλο ποσοστό αδιάγνωστη.⁴

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, πάνω από 28 τύποι μεταλλάξεων έχουν καταγραφεί, κυρίως στις Δυτικές χώρες. Ο επιπολασμός του CADASIL είναι προς το παρόν άγνωστος. Έως σήμερα έχουν διαγνωσθεί περί τις 400 πάσχουσες οικογένειες παγκοσμίως.⁵ Οι κλινικές επιπλοκές εμφανίζονται για πρώτη φορά μεταξύ 30 και 50 ετών και περιλαμβάνουν: αυξημένα επεισόδια ημικρανιών με ή χωρίς τυπική αύρα, επαναλαμβανόμενα υποφλοιώδη αγγειακά επεισόδια, υποφλοιώδη άνοια, ενώ συχνά συνοδεύονται από συμπτώματα, που άπτονται της ψυχιατρικής και συγκεκριμένα, του τύπου των αγχωδών διαταραχών, των διαταραχών της διάθεσης, ακόμη και ψυχωτικού τύπου διαταραχών. Μάλιστα, στην πλειοψηφία των γυναικών, η ημικρανία με αύρα εμφανίζεται νωρίτερα από ότι στους άνδρες, ενώ παράλληλα τα εγκεφαλικά επεισόδια εμφανίζονται περίπου 15 χρόνια μετά, σε σύγκριση με αυτούς.⁶ Κάποιοι ασθενείς ενδέχεται να παραμείνουν ασυμπτωματικοί μέχρι τα εξήντα τους χρόνια. Η μέση διάρκεια της νόσου είναι τα 20 έτη. Κάποιοι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη πως η διεισδυτικότητα του γονιδιώματος είναι 100%,⁷ αλλά, η συμπτωματολογία μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία έναρξης, τη βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων και την εξέλιξη της νόσου.

Κλινική περιγραφή

Η πρώιμη αγγειακή εξασθένηση του αμφιβληστροειδούς μπορεί να προηγείται της κλινικής συμπτωματολογίας.⁸ Η ημικρανία, η οποία εμφανίζεται περίπου στο

40% των πασχόντων από τη νόσο CADASIL, μπορεί να αποτελεί την απαρχή της νόσου ως μοναδικό σύμπτωμα στους ασθενείς μεταξύ 20 και 30 ετών. Στο 90% των ατόμων που εμφανίζουν ημικρανίες, αυτές συνοδεύονται από αύρα.^{9,10}

Η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών μπορεί να αρχίσει από την ηλικία των 35 ετών, ενώ η βαρύτητα της έκπτωσης αυτής επέρχεται προοδευτικά και ποικίλει.^{9,11}

Ένα εξίσου πιθανό κλινικό εύρημα της νόσου είναι η άνοια, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχές τόσο της μνήμης όσο και της εκτελεστικής ικανότητας.¹² Οι ασθενείς, σε ηλικία 40–50 ετών, συνήθως παρουσιάζουν ισχαιμικά επεισόδια ή παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (TIA), τα οποία μάλιστα είναι πολλαπλά, σε ποσοστό πάνω από 80%.^{13,14} Οξεία εγκεφαλοπάθεια έχει επίσης περιγραφεί σε τουλάχιστον 12 περιπτώσεις ασθενών, συνοδευόμενη από πονοκεφάλους, σύγχυση, πυρετική κίνηση, σπασμούς και κώμα, η οποία κάποιες φορές μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε θάνατο.^{15–17} Περίπου το 30% των ασθενών παρουσιάζουν ψυχιατρικά συμπτώματα, ενώ το 10% αυτών εμφανίζουν επιληψία κατά τη μέση ηλικία.⁹ Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί διαταραχές της ακοής (υποακουσία) και μαθησιακές διαταραχές.¹⁸ Σύμφωνα με νεότερες μελέτες, οι φορείς της συγκεκριμένης μετάλλαξης του γονιδίου *Notch3*, που σχετίζεται με τη νόσο CADASIL διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει, ότι η κλινική έκφραση της νόσου CADASIL επεκτείνεται πέρα από το κεντρικό νευρικό σύστημα και στο καρδιαγγειακό.¹¹

Διάγνωση

Οι πιθανότητες να εμφανίσει κάποιος τη νόσο CADASIL αυξάνονται στην περίπτωση που υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με τις παρακάτω μεθόδους:

1. Με τη μέθοδο του γενετικού ελέγχου (genetic testing) καθίσταται δυνατή η ανάδειξη των ατόμων που είναι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου *Notch3*.⁷
2. Διά της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου (MRI), η οποία αναδεικνύει διάχυτες προσβεβλημένες περιοχές, τόσο στη λευκή ουσία,¹⁹ όσο και γύρω από τις κοιλίες, συχνά σχετιζόμενες με έμφρακτα στη λευκή ουσία, στα βασικά γάγγλια και στο εγκεφαλικό στέλεχος. Οι απεικονιστικές ανωμαλίες στη νόσο CADASIL πληθαίνουν, καθώς η νόσος εξελίσσεται. Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι οι ανωμαλίες αυτές εξαρτώνται από την ηλικία.²⁰

3. Διά της βιοψίας του δέρματος. (α) Με τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (EM) καθίσταται δυνατή η ιστολογική μελέτη των αρτηριολίων.²¹⁻²³ Είναι δυνατόν να αναδειχθούν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις των αγγείων, όπως κοκκιωματώδη ωσμοφυλλικά υλικά στο μέσο του αυλού τους.²⁴ (β) Η ανοσοχρωστική ιστού, που λαμβάνεται επίσης με βιοψία δέρματος, αποτελεί μία ιδιαίτερα ευαίσθητη τεχνική,²⁵ η οποία ωστόσο δεν είναι ευρέως διαθέσιμη.

Η απόπτωση των νευρώνων μπορεί να συμβάλει στην ατροφία του φλοιού και την έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών στους ασθενείς με CADASIL. Μάλιστα, η απόπτωση των νευρικών κυττάρων μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να οφείλεται σε αξονικές βλάβες της υποκείμενης λευκής ουσίας.²⁶ Πρέπει να σημειωθεί ότι η εγκεφαλική ατροφία έχει αναγνωρισθεί πρόσφατα ως βασικός δείκτης της εξέλιξης της νόσου CADASIL.²⁷

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της νόσου του CADASIL περιλαμβάνει τα παρακάτω κλινικά σύνδρομα:

1. Νόσος του Binswanger²⁸
2. Σκλήρυνση κατά πλάκας (Multiple sclerosis)²⁹
3. Πρωτοπαθής αγγειίτιδα του νευρικού συστήματος (Primary angiitis of the nervous system)³⁰
4. Θρομβοφιλία οφειλόμενη σε μετάλλαξη του παράγοντα V LEIDEN
5. Ομοκυστινουρία
6. Χ-κληρονομούμενες λευκοδυστροφίες των επινεφριδίων (X-linked adrenoleukodystrophies)
7. Νόσος του Fabry
8. Μιτοχονδριακή μυοπάθεια με εγκεφαλοπάθεια (Mitochondrial myopathy with encephalopathy)
9. Γαλακτική οξέωση και επεισόδια ομοιάζοντα με εγκεφαλικά (Lactic acidosis and stroke like episodes, MELAS).

Χαρακτηριστικά κληρονομικότητας της νόσου CADASIL

- Η νόσος CADASIL κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Ωστόσο μπορεί να ακολουθήσει τον κλασικό ορισμό μιας κυρίαρχης ασθένειας, σύμφωνα με την οποία οι ετερογυζυγώτες και ομοζυγώτες ασθενείς είναι κλινικά όμοιοι.³¹
- Η πλειοψηφία των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με CADASIL έχουν έναν γονέα που επίσης νοσεί. Το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να εμφανίζεται αρνητικό στις κάτωθι περιπτώσεις: (α) Λόγω του πρόωρου

θανάτου ενός γονέα. (β) Αποτυχία να αναγνωριστούν τα συμπτώματα του CADASIL σε άλλα μέλη της οικογένειας. (γ) Καθυστερημένη έναρξη της νόσου σε έναν γονέα. (δ) Μετάλλαξη *de novo*.³²

- Το ρίσκο των απογόνων ενός φορέα εξαρτάται από το γενετικό status των γονέων του.
- Κάθε απόγονος ατόμου που φέρει μετάλλαξη στο *Notch3*, έχει 50% πιθανότητες να κληρονομήσει τη μετάλλαξη.

Συνοσηρότητα μεταξύ ψυχιατρικών νοσημάτων και αγγειακών νόσων του εγκεφάλου

Η συνύπαρξη ψυχιατρικών νοσημάτων, ιδίως της κατάθλιψης³³ και των αγχωδών διαταραχών, σε συνδυασμό με αγγειακές νόσους του εγκεφάλου είναι συχνή παρατήρηση κατά την κλινική πράξη.¹⁴ Καταθλιπτική συνδρομή κατά το γήρας συναντάται συχνά στο πλαίσιο πληθώρας παθολογικών και νευρολογικών νόσων. Αποτελεί επίσης την πιο συχνά παρατηρούμενη ψυχιατρική διαταραχή κατόπιν εγκεφαλικού επεισοδίου. Η παρουσία της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους ασθενείς, στα πλαίσια αγγειακών βλαβών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, μικροαγγειοπάθεια), έχει χαρακτηριστεί στη διεθνή βιβλιογραφία ως αγγειακή κατάθλιψη.^{34,35} Ένα πλήθος νευροψυχιατρικών διαταραχών (άγχος, κατάθλιψη, άνοια, ψυχωτικού τύπου εκδηλώσεις) μπορεί να κυριαρχήσουν στην κλινική εικόνα, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια του CADASIL. Οι εκφάνσεις αυτές της νόσου είναι χαρακτηριστικές, καθώς αυτή εξελίσσεται, και μπορεί να αποτελέσουν τροχοπέδη στην ανάκαμψη του ασθενούς.

Πως συνδέεται η νόσος του CADASIL με την Ψυχιατρική

Το υποθετικό σενάριο μιας πιθανής συσχέτισης ενός γονότυπου με την κατάθλιψη αναμφίβολα αποτελεί μείζον ζήτημα για τους ψυχιάτρους.¹⁴

Μια άλλη παράμετρος είναι η συχνή υπερίσχυση στην κλινική εικόνα των ψυχιατρικών συμπτωμάτων σε σχέση με τα ισχαιμικά επεισόδια,³⁶ γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωση της νόσου.

Μία ποικιλία ψυχιατρικών ευρημάτων έχει διαπιστωθεί στο CADASIL:

- Αγχώδεις διαταραχές
- Γνωσιακή έκπτωση
- Διαταραχές προσωπικότητας

- Ψευδαισθήσεις
- Κατάθλιψη
- Ψυχωτικού τύπου εκδηλώσεις.³⁷

Στους νοσούντες από CADASIL μπορούν να εμφανιστούν αρχικά ψυχιατρικά συμπτώματα³⁸ σε ποσοστό 15%. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα ψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να αποτελέσουν το βασικό ή ακόμα και το μοναδικό λόγο προκειμένου να συμβουλευθούν ιατρό.³⁹ Καθώς η νόσος CADASIL αποτελεί μία όχι ιδιαίτερα αναγνωρίσιμη ασθένεια, είναι πιθανόν τα κύρια συμπτώματα να συνδέονται με ψυχιατρικές ασθένειες λόγω ελλείψεως ιστορικού. Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες τα ψυχιατρικά συμπτώματα είναι πρωτογενή, ενώ σε άλλες δευτερογενή (αντιδραστικά). Είναι σημαντικό για τον ψυχίατρο να μπορεί να διαγνώσει κατά πόσον τα ψυχιατρικά συμπτώματα εμφανίζονται ως αρχικές εκδηλώσεις στο πλαίσιο σύνθετων νόσων, όπως το CADASIL ή αποτελούν συμπτώματα αμιγώς ψυχιατρικών νόσων.

Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για άνδρα, λευκό, ηλικίας 27 ετών, ο οποίος προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του Δρομοκαϊτείου, ΨΝΑ λόγω άγχους, διαταραχών του ύπνου, καταθλιπτικής διάθεσης και ημικρανιών. Από το ατομικό ψυχιατρικό ιστορικό του ασθενούς προέκυψε ότι διακατείχεται από έντονο άγχος στην καθημερινή του ζωή, εξαιτίας ενός ανυπέρβλητου υπερεγώ, ως αποτέλεσμα της ανατροφής του. Η προνοσηρά προσωπικότητα του ασθενούς χαρακτηριζόταν από άγχος και ψυχαναγκαστικά στοιχεία. Κατά την εξέτασή του διαπιστώθηκε ότι στα χαρακτηριστικά αυτά στοιχεία είχαν επικαθίσει και καταθλιπτικά στοιχεία, ενώ παράλληλα έπασχε από ανορεξία, διαταραχές του ύπνου (δυσχέρεια στην ενύπνιση) και τον χαρακτήριζε έντονη αδιαφορία για δραστηριότητες, οι οποίες κατά το παρελθόν του ήταν ευχάριστες. Επιπροσθέτως, τον διακατείχε έντονο άγχος και ένας καταθλιπτικός τρόπος σκέψης συνοδευόμενος από αίσθημα ενοχής και πλήρη απώλεια αυτοεκτίμησης (αναξιότητας), χωρίς όμως να εμφανίζει αυτοκτονικό ιδεασμό. Άλλα συνοδά συμπτώματα ήταν άτυπα σωματικά ενοχλήματα (παραισθησίες και δυσαισθησίες προσώπου και άκρων). Ψευδαισθήσεις και διαταραχές αντίληψης δεν παρατηρήθηκαν.

Από το οικογενειακό ιστορικό πληροφορηθήκαμε ότι προ έτους απώλεσε τον πατέρα του, ο οποίος είχε διαγνωσθεί να πάσχει από τη νόσο CADASIL, διά εξέτασης DNA τρία έτη προτού αποβιώσει. Ο ασθενής χαρακτηρίζει τον πατέρα ως καταθλιπτικό με έντονο άγχος. Μία πενταετία περίπου πριν καταλήξει ο πατέ-

ρας, άρχισε να εμφανίζει διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς, ενώ παράλληλα παρουσιάστηκε έκπτωση των γνωσιακών του λειτουργιών εξαιτίας πολλαπλών υποφλοιωδών εμφράκτων. Η διανοητική του κατάσταση έμοιαζε με αυτή της νόσου Alzheimer. Στα τελευταία στάδια της ασθένειας του, ο πατέρας δεν επικοινωνούσε λεκτικά και ήταν ανίκανος να φροντίσει τον εαυτό του. Ο θάνατός του οφείλετο σε ένα εκτεταμένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο πατέρας δεν είχε κανένα από τους αναμενόμενους επιβαρυντικούς παράγοντες για αρτηριοσκληρυνση (κάπνισμα, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, διαβήτη). Ο πατρικός παππούς, επίσης, απεβίωσε έχοντας εμφανίσει ανοϊκή διαταραχή στα πλαίσια πολλαπλών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Ο ασθενής φοβάται να υποβληθεί σε γενετικό έλεγχο διαμέσου του οποίου θα μπορούσε να διαπιστωθεί η παρουσία του γονιδίου, καθώς αν είναι ο ίδιος φορέας θα υποστεί τις συνέπειες της νόσου (αυτοσωμικός επικρατής χαρακτήρας). Τίθεται το ερώτημα κατά πόσο το άγχος και η καταθλιπτική διάθεση που τον διακατέχουν μπορούν να αποτελούν πρώιμα συμπτώματα της νόσου.

Συζήτηση

Οι περιπτώσεις ασθενών που αναζητούν ψυχιατρική υποστήριξη εξαιτίας αγχωδών εκδηλώσεων ή άγχους οφειλόμενου σε κατάθλιψη αποτελούν σύνηθες φαινόμενο στην κλινική ψυχιατρική. Ωστόσο, είναι βιβλιογραφικά ελάχιστα οι περιπτώσεις στις οποίες νέοι ασθενείς (20–30 ετών) εμφανίζουν αυτήν τη συμπτωματολογία ως αρχική εκδήλωση της νόσου CADASIL. Μάλιστα, η προαναφερθείσα κλινική εικόνα μπορεί να επιβαρύνεται δραματικά, εφόσον διαπιστωθεί ότι ένας γονέας πάσχει από τη νόσο και συνυπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Αυτές οι περιπτώσεις περιπλέκονται περισσότερο όταν ο ασθενής πληροφορηθεί ότι έχει 50% πιθανότητες να είναι ο ίδιος φορέας του μεταλλαγμένου γονιδίου. Στην περίπτωση αυτή:

1. Θα νοσήσει χωρίς να υπάρχει καμία περίπτωση πρόληψης ή οριστικής θεραπείας.
2. Υπάρχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν το γονίδιο οι απόγονοί του.

Στο πλαίσιο της κλινικής ψυχιατρικής πράξης, καθώς μελετάμε το ιατρικό ιστορικό ενός ασθενούς, είναι πιθανό να ανακαλύψουμε στοιχεία που μας οδηγούν στην πιθανότητα εμφάνισης ή σπανιότερα στη διάγνωση της νόσου του CADASIL. Αυτή η πιθανότητα μπορεί να εκτιμηθεί αποτελεσματικά με την εφαρμογή της ήδη υπάρχουσας δυνατότητας αναγνώρισης του μεταλλαγμένου γονιδίου, καθώς και με την ευκολότερη διεξαγωγή των απαιτούμενων εξετάσεων.

Ο εκάστοτε κλινικός ψυχίατρος καλείται να δώσει απαντήσεις κατά περίπτωση σε συγκεκριμένα ερωτήματα:

1. Για τις περιπτώσεις που υποπτευόμαστε θετικό, όσον αφορά τη νόσο του CADASIL, οικογενειακό ιστορικό:
 - Θα πρέπει να ενημερώσουμε τον ασθενή, ο οποίος ήδη υποφέρει από άγχος και κατάθλιψη, για την πιθανότητα αυτή;
 - Η στάση που θα υιοθετήσει ο ψυχίατρος θα πρέπει να είναι η ίδια προς όλους τους πάσχοντες ασχέτως αν έχουν ή όχι παιδιά;
2. Σε περιπτώσεις αποδεδειγμένα πλέον θετικού οικογενειακού ιστορικού:
 - Αποτελούν άραγε το άγχος και η κατάθλιψη πρώιμα συμπτώματα πλήρους εξελισσόμενης νόσου του CADASIL;
 - Πρέπει άραγε ο ασθενής να πληροφορηθεί διαμέσου των εξετάσεων αν είναι ή όχι φορέας της νόσου (με 50% πιθανότητες);
 - Στην περίπτωση θετικής διάγνωσης τι θα πρέπει να αποφασίσει ο ασθενής σχετικά με τους ενυπάρχοντες ή μελλοντικούς απογόνους του;

Ψυχιατρική προσέγγιση

Όποια περίπτωση και αν συντρέχει, ο ψυχίατρος οφείλει να αντιμετωπίσει το στρες και την κατάθλιψη που ταλανίζουν τον ασθενή, αφήνοντας τα προσωπικά του ερωτήματα, αλλά και τα ερωτήματα του ασθενούς στην άκρη για να απαντηθούν σε δεύτερο χρόνο. Κατά το ίδιο διάστημα, πρέπει να διερευνηθεί κατά πόσον το άγχος και η κατάθλιψη προϋπήρχαν ή είναι απότοκα της επίγνωσης ότι ένας γονέας έπασχε από CADASIL. Στο παρόν περιστατικό, η προτροπή προς τον ασθενή, ο οποίος υποφέρει από άγχος και κατάθλιψη, να ανακαλύψει την αλήθεια με 50% πιθανότητες θετικού αποτελέσματος, θα ήταν ιατρικό λάθος. Αντιθέτως, παράλληλα με τη χορήγηση των όποιων φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι απολύτως απαραίτητο να ακολουθήσει ψυχοθεραπευτικές συνεδρίες (ψυχοδυναμικής ή γνωσιακής φύσεως).

Στόχοι της ψυχοθεραπείας

- i. *Ψυχοδυναμικής κατεύθυνσης*: Η διερεύνηση της δύναμης του εγώ μέσω της οποίας θα αποκαλυφθούν οι μηχανισμοί άμυνας που ο ασθενής χρησιμοποιεί σταθερά ως μοντέλα επιβίωσης.
- ii. *Γνωσιακής κατεύθυνσης*: Η διερεύνηση των ενυπάρχοντων γνωσιακών χαρτών, δίνοντας έμφαση στα μοντέλα αντίδρασης σε στρεσογόνα καταστάσεις.

Συζητήσεις που αφορούν εξετάσεις γενετικού υλικού δύνανται να πραγματοποιηθούν όταν ο ασθενής απελευθερωθεί σχετικά από το άγχος και διαπιστωθεί ύφεση της κατάθλιψης. Η άποψή μας έγκειται στον διαφορετικό τρόπο αντιμετώπισης ανάμεσα σε ασθενείς που έχουν τέκνα και σε αυτούς που δεν έχουν. Στην περίπτωση ασθενούς με τέκνα, η γνώση της ύπαρξης του γονιδίου μπορεί να αποφέρει ελάχιστα θετικά αποτελέσματα, ενώ οι αρνητικές παράμετροι που είναι σαφώς περισσότερες, μπορούν να επιφέρουν τη δημιουργία ενός αποπνικτικού περιβάλλοντος μέσα στην οικογένεια με φυσικό επακόλουθο τον κατακερματισμό της οικογένειας, την αύξηση του άγχους και την περαιτέρω συναισθηματική φόρτιση (κατάθλιψη) του γονέα.

Στην περίπτωση άτεκνου ασθενούς, η γνώση ενός θετικού αποτελέσματος θα μπορούσε να οδηγήσει στη δημιουργία υγιών απογόνων διαμέσου μέτρων οικογενειακού προγραμματισμού, με το πλεονέκτημα της διακοπής της αλυσίδας της κληρονομικότητας. Αυτή η υπεύθυνη στάση απέναντι στον εαυτό του, στον απόγονο αλλά και στο κοινωνικό σύνολο μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα βοηθητική όσον αφορά την ύφεση της κατάθλιψης του ασθενούς, με το να του εμψυχήσει μακροπρόθεσμα έναν θετικό τρόπο σκέψης, μία νότα αισιοδοξίας στον τρόπο που ατενίζει το μέλλον. Οφείλουμε να έχουμε υπόψιν ότι ο χρόνος αποτελεί σύμμαχο. Ο ασθενής σταδιακά θα εξοικειωθεί με την πληροφόρηση ότι είναι φορέας του γονιδίου και εντέλει υπάρχουν βάσιμες ελπίδες ότι η ανάπτυξη της ιατρικής επιστήμης μέσα στα επόμενα 20–30 χρόνια (χρόνος στον οποίο προβλέπεται ότι ο ασθενής θα αναπτύξει συμπτωματολογία) μπορεί να οδηγήσει σε μία οριστική θεραπεία για τη νόσο του CADASIL.

Συμπεράσματα

Η ψυχιατρική προσέγγιση απέναντι σε έναν ασθενή που αντιμετωπίζει το δίλημμα του να ανακαλύψει ή όχι αν έχει κληρονομήσει το μεταλλαγμένο γονίδιο πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τα εξής:

- Την ελεύθερη βούληση του ασθενούς
- Την ψυχική του κατάσταση (κατάθλιψη)
- Τις επιπτώσεις που θα επιφέρει η απόφασή του στην ποιότητα της ζωής του, στην προσωπικότητά του αλλά και στα μελλοντικά του σχέδια
- Τις αντιδράσεις που εμφάνισε σε ανάλογες περιστάσεις κατά το παρελθόν
- Το βαθμό ευθύνης του ιατρού και του ασθενούς σε σχέση με τις επερχόμενες γενεές.

CADASIL: Case report and literature review

K. Katsafouros, E. Finokaliotis, E. Rizos, A. Papadopoulou, K. Sakellaropoulos

Dromokaitio Psychiatric Hospital, Tarsi, Athens

Psychiatriki 2008, 19:21–27

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, is a rare hereditary disease characterized by recurrent transient ischemic attacks (TIA), strokes, and vascular dementia. It was first described in 1991 by Tourmier-Lasserve. The causative factor of CADASIL is mutations of the *Notch3* gene located on chromosome 19. About 400 families have been diagnosed so far. Its clinical manifestations appear for the first time between 30 and 50 years of age and include attacks of migraine with aura, recurrent ischemic subcortical events, subcortical dementia and psychiatric disturbances varying from anxiety to severe depression, even psychotic disorders. Due to the rare incidence of CADASIL, many cases are still misdiagnosed or undiagnosed and are treated as ordinary psychiatric patients. The existing evidence implies that psychiatric disturbances and CADASIL co-occur so the possibility of a patient suffering from CADASIL should be considered in any individual having mental illness and a suggestive family history. This paper describes the psychiatric approach on a patient presenting anxiety, depression and a family history of CADASIL, who faces the dilemma of being diagnosed with CADASIL.

Key words: CADASIL, autosomal dominant, gene mutations, transient ischemic attacks, vascular dementia, migraines, anxiety, depression, family history of CADASIL.

Βιβλιογραφία

- Mazzei R, Guidetti D, Ungaro C, Conforti FL, Muglia M, Cenacchi G et al. First evidence of a pathogenic insertion in the *NOTCH3* gene causing CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007
- Chabriat H, Joutel A, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Tournier-Lasserve E, Bousser MG. CADASIL. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Rev Neurol (Paris)* 1997, 153:376–385
- Monet M, Domenga V, Lemaire B, Souilhols C, Langa F, Babinet C et al. The archetypal R90C CADASIL-*NOTCH3* mutation retains NOTCH3 function *in vivo*. *Hum Mol Genet* 2007, 16:982–992
- Pellicano S, Costa A, Terra L. Two case reports of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy (CADASIL) 1: *Minerva Med* 2001, 192:381–384
- Chabriat H, Joutel A, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Tournier-Lasserve E, Bousser MG. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): clinical features and neuroimaging. *Bull Acad Natl Med* 2000, 184:1523–1531, 1531–1533 (Discussion)
- Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserve E, Bousser MG. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004, 61:1237–1240
- Lesnik Oberstein SA, Haan J, Breuning M. CADASIL Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and Leukoencephalopathy. Gene Reviews, 2004. <http://www.geneclinics.org/profiles/cadasil/details.html>
- Parisi V, Pierelli F, Fattapposta F, Bianco F, Parisi L, Restuccia R et al. Early visual function impairment in CADASIL. *Neurology* 2003, 60:2008–2010
- Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger G et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998, 44:731–739
- Verin M, Rolland Y, Landgraf F, Chabriat H, Bompais B, Michel A et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, 59:579–585
- Lesnik Oberstein SA, Jukema JW, Van Duinen SG, Macfarlane PW, van Houwelingen HC, Breuning MH et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine (Baltimore)* 2003, 82:251–256
- Amberla K, Waljas M, Tuominen S, Almkvist O, Poyhonen M, Tuisku S et al. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke* 2004, 35:1598–1602
- Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999, 30:1230–1233
- Salloway S, Hong J. CADASIL syndrome: a genetic form of vascular dementia: *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998, 11:7
- Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families.

- Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995, 346:934-939
16. Feuerhake F, Volk B, Ostertag CB, Jungling FD, Kassubek J, Orszagh M et al. Reversible coma with raised intracranial pressure: an unusual clinical manifestation of CADASIL. *Acta Neuropathol* 2002, 103:188-192
 17. Schon F, Martin RJ, Prevett M, Clough C, Enevoldson TP, Markus HS. CADASIL coma: an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:249-252
 18. Avila A, Bello J, Maho P, Gómez MI. A new Spanish family with CADASIL associated with 346CT mutation of *NOTCH3* gene. *Neurologia* 2007, 22:484-487
 19. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998, 51:452-457
 20. Van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Spilt A, Behloul F, Ferrari MD, Haan J et al. Cerebral hemodynamics and white matter hyperintensities in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003, 23:599-604
 21. Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG, Baudrimont M, Tournier-Lasserre E. Presence of CADASIL ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke* 1994, 25:2291-2292 (Letters)
 22. Goebel HH, Meyermann R, Rosin R, Schlote W. Characteristic morphologic manifestation of, cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, in skeletal muscle and skin. *Muscle Nerve* 1997, 20:625-627
 23. Kaniakakis J, Thobois S, Claudy A, Broussolle E. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): a neurovascular disease diagnosed by ultrastructural examination of the skin. *J Cutan Pathol* 2002, 29:498-501
 24. Kotani N, Hara H, Fujimura H, Miyashita T, Miyaguchi K, Tabira T. A case of CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) with Notch 3 (Arg169Cys) mutation and typical granular osmiophilic materials in peripheral small arteries. *Rinsho Shinkeigaku* 2004, 44:274-279
 25. Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F et al. Skin biopsy immunostaining with a *Notch3* monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001, 358:2049-2051
 26. Gray F, Polivka M, Viswanathan A, Baudrimont M, Bousser MG, Chabriat H. Apoptosis in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007, 66:597-607
 27. Jouvent E, Viswanathan A, Mangin JF, O'Sullivan M, Guichard JP, Gschwendner A et al. Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in CADASIL. *Stroke* 2007, 38:1786-1790
 28. Vahedi K, Tournier-Lasserre E, Vahedi K, Chabriat H, Bousser MG. An additional monogenic disorder that masquerades as multiple sclerosis. *Am J Med Genet* 1996, 65:357-358 (Letter)
 29. Gutierrez-Molina M, Caminero Rodriguez A, Martinez Garcia C, Arpa Gutierrez J, Morales Bastos C, Amer G. Small arterial granular degeneration in familial Binswanger's syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994, 87:98-105
 30. Williamson EE, Chukwudelunzu FE, Meschia JF, Witte RJ, Dickson DW, Cohen MD. Distinguishing primary angiitis of the central nervous system from cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: the importance of family history. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2243-2248
 31. Tuominen S, Juvonen V, Amberla K, Jolma T, Rinne JO, Tuisku S et al. Phenotype of a homozygous CADASIL patient in comparison to 9 age-matched heterozygous patients with the same R133C *Notch3* mutation. *Stroke* 2001, 32:1767-1774
 32. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. De novo mutation in the *Notch3* gene causing CADASIL. *Ann Neurol* 2000, 47:388-391
 33. Kumar SK, Mahr G. CADASIL presenting as bipolar disorder. *Psychosomatics* 1997, 38:397-398
 34. Schirmer M, Fels S. Severe deep white matter lesions and outcome in major depressive disorder. Might vasculitis be cause of these lesions in elderly depressive patients. *BMJ* 1999, 318:737-738
 35. Steffens D, Taylor W, Ranga Rama Krishnan K, Progression of Subcortical Ischemic Disease from Vascular Depression to Vascular Dementia. *Am J Psychiatry*, 160:10
 36. Adair JC, Hart BL, Kornfeld M, Graham GD, Swanda RM, Ptacek LJ et al. Autosomal dominant cerebral arteriopathy: neuropsychiatric syndrome in a family. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998, 11:31-39
 37. Lagas PA, Juvonen V. Schizophrenia in a patient with cerebral autosomally dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL disease). *Nord J Psychiatry* 2001, 55:41-42
 38. Harris JG, Filley CM. CADASIL: neuropsychological findings in three generations of an affected family. *J Int Neuropsychol Soc* 2001, 7:768-767
 39. Leyhe T, Wiendl H, Buchkremer G, Wormstall H. CADASIL: underdiagnosed in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 2005, 111:392-396, 396-397 (Discussion)

Αλληλογραφία: Κ. Κατσαφούρος, Φορτίη 3, 115 24 Αθήνα
e-mail: katsafouroskostas@yahoo.com