

# Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*

С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>, П.А. Сломинский<sup>2</sup>, М.И. Шадрин<sup>2</sup>, М.В. Партола<sup>2</sup>, Д.В. Кандыба<sup>3</sup>, Н.М. Жулев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр неврологии РАМН, Москва

<sup>2</sup> Институт молекулярной генетики РАН, Москва

<sup>3</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломого образования, Санкт-Петербург

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) – недавно описанная семейная форма ишемического инсульта, обусловленная мутациями гена *Notch3* на хромосоме 19q12. Клинически ЦАДАСИЛ протекает как цереброваскулярное заболевание с патологией мелких артерий мозга: на фоне повторных лакунарных инсультов постепенно нарастают подкорковый, псевдобульбарный, мозжечковый синдромы, когнитивные расстройства. Методы нейровизуализации (КТ, МРТ) выявляют комбинацию небольших лакунарных инфарктов различной локализации с диффузными изменениями белого вещества (лейкоараоз). В статье представлено первое описание российской семьи с верифицированной мутацией в гене *Notch3* – нуклеотидной заменой 832G>A в 5-м экзоне, ведущей к замещению валина на метионин (Val252Met) в 252-м кодоне белка. Эта миссенс-мутация является новой и не описана ранее в других семьях с синдромом ЦАДАСИЛ. Представленное наблюдение подтверждает, что настороженность в отношении синдрома ЦАДАСИЛ следует проявлять во всех случаях патологии белого вещества неясного генеза.

**Ключевые слова:** ЦАДАСИЛ, лейкоэнцефалопатия, *Notch3*, мутационный скрининг.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – синдром ЦАДАСИЛ (англ.: *CADASIL*), представляет собой генетически детерминированную форму ишемического инсульта, детально описанную группой французских исследователей в начале 1990-х годов [5, 26]. Интересно, что в оригинальной семье из северной Франции с синдромом ЦАДАСИЛ сами авторы первоначально предположили возможность нового варианта митохондриальной болезни (митохондриальной цитопатии) [6]. Представленные ранее в литературе отдельные аналогичные наблюдения семейных случаев сосудистого поражения мозга с патологией белого вещества упоминались под самыми разнообразными названиями: "наследственная мультиинфарктная деменция", "хроническая семейная сосудистая энцефалопатия", "семейная прогрессирующая субкортикальная энцефалопатия Бинсвангера", "семейная субкортикальная деменция с артериопатической лейкоэнцефалопатией" и т. п. [8, 24, 25, 27].

Синдром ЦАДАСИЛ – достаточно распространенное заболевание, выявленное к настоящему времени в сотнях семей по всему миру (Европа, страны Северной и Южной Америки, ряд стран африканского континента, Новая Зеландия, Корея и др.) [1, 7, 15]. Распространенность ЦАДАСИЛ в различных популяциях составляет не менее 1 случая на 100 000 населения, однако предполагается, что реальные цифры существенно выше, поскольку многие случаи ЦАДАСИЛ все еще остаются не диагностированными [18]. Как следует из названия, тип наследования ЦАДАСИЛ – аутосомно-доминантный, оба пола поражаются в одинаковой степени.

Клинически синдром ЦАДАСИЛ проявляется обычно на 3–7-м десятилетии жизни повторными ишемическими инсультами или транзиторными ишемическими атаками (ТИА), причем после первых инсультов возможна полная ремиссия симптоматики [1, 2, 7, 15]. Инсульты носят лакунарный характер и, что характерно, возникают обычно в отсутствие артериальной гипертензии и иных сосудистых факторов риска. Нередкими предвестниками лакунарных

инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни являются мигренозные приступы (мигрень с аурой). Спустя несколько лет течение болезни может меняться: на смену острым сосудистым эпизодам приходят постепенно прогрессирующая деменция подкоркового типа, нарастающий псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, а также аффективные расстройства (чаще по типу депрессии либо биполярных расстройств) [1, 2]. В редких случаях деменция может быть единственным проявлением синдрома ЦАДАСИЛ.

Весьма характерными и ранними (в том числе доклиническими) признаками болезни являются изменения головного мозга, обнаруживаемые при КТ и МРТ: они включают комбинацию небольших лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий, базальных ганглиях, таламусе и мосту с диффузными изменениями белого вещества по типу лейкоараоза [1, 29]. Достаточно специфичным МРТ-признаком ЦАДАСИЛ считается вовлечение переднего полюса височной доли [19]. Большое значение придается также нарастающей по мере прогрессирования болезни атрофии головного мозга: показано, что ежегодно его объем при ЦАДАСИЛ уменьшается на 0,56%, что вдвое больше, чем в группе здоровых лиц соответствующего возраста [22]. Изменения в белом веществе головного мозга у носителей мутаций могут иметь место уже на 2-м десятилетии жизни при полном отсутствии каких-либо клинических проявлений болезни, поэтому нейровизуализационные исследования считаются важнейшим элементом диагностического алгоритма при обследовании семей, отягощенных ЦАДАСИЛ [29].

Морфологической характеристикой синдрома ЦАДАСИЛ является системная артериопатия с преимущественным поражением мелких церебральных артерий и артериол [1, 5, 14]. Типичны концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидный некроз и интрамуральный отек. При электронной микроскопии могут выявляться гранулярные осмиофильные включения вблизи гладкомышечных клеток мелких артерий. Указанные изменения наблюдаются не только в церебральных сосудах, но и в артериях внутренних органов (почки, печень, селезенка), а также в скелетных мышцах и коже, что позволяет использовать ультраструктурное исследование биоптатов кожи (мышцы) в качестве удобного метода прижизненной диагностики ЦАДАСИЛ [4, 14, 19, 20]. Следует в то же время отметить, что изменения в коже в подтвержденных случаях синдрома могут отсутствовать: согласно данным Н. Markus с соавт. (2002), специфичность биопсии кожи при ЦАДАСИЛ составляет 100% (т. е. выявление гранулярных осмиофильных включений и других характерных изменений мелких артерий достоверно подтверждает диагноз), но при этом чувствительность данной процедуры не превышает 45% [19].

Таким образом, фенотипически синдром ЦАДАСИЛ весьма сходен с субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией — болезнью Бинсвангера (наиболее частой формой патологии мелких артерий мозга). Болезнь Бинсвангера развивается обычно на фоне артериальной гипертензии, протекающей с определенными гемодинамическими особенностями (повышение диастолического и вариабельность систолического давления, нарушение циркадного ритма артериального давления) [3], однако у больных ЦАДАСИЛ артериальное давление может оставаться нормальным.

Синдром ЦАДАСИЛ обусловлен повреждением гена *Notch3*, расположенного на хромосоме 19q12 и кодирующего мембранный рецептор, имеющий отношение к сигнальным путям контроля клеточного цикла и развития [13]. На основании результатов экспериментальных исследований предполагается, что белок *Notch3* играет роль регулятора дифференцировки артерий и созревания гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9]. На трансгенных моделях показано, что дисфункция *Notch3* ведет к нарушению цереброваскулярной реактивности и повышению резистентности церебральных сосудов [10, 16]. Благодаря открытию гена *Notch3* стала возможной идентификация мутаций и ДНК-диагностика болезни у лиц с подозрением на ЦАДАСИЛ. В отягощенных семьях прямое ДНК-тестирование, так же, как МРТ и биопсия кожи (выявление характерных изменений стенок мелких артерий), позволяют диагностировать носительство мутации у лиц из группы риска на пресимптоматической стадии болезни [18].

Известен сходный вариант генетической артериопатии, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу — ЦАРАСИЛ (церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, англ.: *CARASIL*) [12]. Впервые он был описан в 1976 году под названием "необычная семейная энцефалопатия Бинсвангеровского типа без гипертензии" [17]. К настоящему времени в мире описано не более 20 случаев болезни, причем большинство из них — в японской популяции. Цереброваскулярная симптоматика синдрома ЦАРАСИЛ почти аналогична таковой при ЦАДАСИЛ, однако отличия рассматриваемой формы являются некоторые дополнительные экстракраневральные симптомы — ранняя алопеция, прогерические изменения кожи, деформирующий спондилит. Молекулярно-генетический дефект при синдроме ЦАРАСИЛ не установлен.

В отечественной литературе есть единичные публикации, посвященные синдрому ЦАДАСИЛ [1, 4], однако до настоящего времени не было описаний случаев болезни, достоверно подтвержденных на молекулярно-генетическом уровне. В настоящей статье мы представляем первое описание российской семьи с синдромом ЦАДАСИЛ, в которой у обследованного пациента была идентифицирована мутация в гене *Notch3*.

*Больной М., 72 лет, поступил в клинику с жалобами на общую скованность, замедленность движений, шаткость туловища и невозможность самостоятельной ходьбы, нечеткость и смазанность речи, осиплость голоса, снижение памяти, эмоциональную лабильность и "плаксивость", слабость в правых конечностях, упорные головные боли, нарушение мочеиспускания (эпизодостомы с 70-летнего возраста).*

*Анамнез заболевания.* Пациент в течение нескольких лет страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа. В возрасте 63 и 64 лет перенес повторные острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне кровоснабжения левой средней мозговой артерии, с относительно хорошим восстановлением. На протяжении 5 лет постепенно нарастает паркинсоноподобный синдром с замедленностью движений, расстройством ходьбы ("шаркающая" походка с периодической неустойчивостью и склонностью к падениям), затруднениями в самообслуживании, появилось отчетливое снижение памяти. Принимал наком, проноран — без существенного эффекта. В последние 2 года значительно narosли неустой-

чивость туловища и общая скованность, больной перестал передвигаться самостоятельно. Одновременно появились частичная дезориентировка во времени и пространстве, определенные изменения личности (слабодушие, апатия), более выраженными стали мнестические расстройства, присоединились расстройства речи по типу дизартрии и дисфонии. Пациент неоднократно находился на обследовании и лечении в неврологических стационарах (диагноз – "дисциркуляторная энцефалопатия III ст. на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета, последствия повторных ишемических инсультов в бассейне левой средней мозговой артерии, синдром сосудистого паркинсонизма"), получал соответствующие курсы метаболической, ноотропной и сосудистой терапии. Однако заметных изменений в состоянии на фоне проводимого лечения не отмечалось.

*В общем анамнезе* – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; в возрасте 70 лет была проведена операция эпицистостомии в связи с задержкой мочи.

*Семейный анамнез* (см. рис. 1): отец больного в пожилом возрасте умер от "нарушения мозгового кровообращения". Анамнез собран со слов родственников, более точная информация о заболевании отца отсутствует. Других случаев сосудистых заболеваний в семье не выявлено.

*Объективно при поступлении:* состояние больного удовлетворительное. "Бочкообразная" деформация грудной клетки. Дыхание ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 90 в мин., АД – 125/80 мм рт. ст. (на лечении), в отделении периодически отмечаются подъемы давления до 180/105 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Наложена эпицистостома.

*Неврологический статус.* Сознание ясное, при контакте быстро истощается. Ограничение движений глазных яблок во всех направлениях, слабость конвергенции. Апраксия век. Центральный парез VII пары черепных нервов справа.

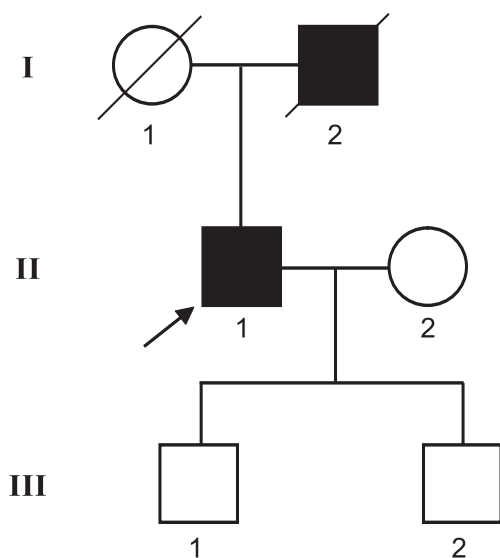


рис. 1: Родословная обследованной семьи  
Стрелкой указан пробад.

Лицо гипомимичное. Дисфония, выраженное повышение рефлексов мягкого неба и задней стенки глотки. Движения языка ограничены, речь дизартричная, монотонная, понимание ее затруднено. Значительно выражены рефлексы орального автоматизма, высокий нижнечелюстной рефлекс. Насильственный плач и гримасы. Незначительное равномерное снижение мышечной силы в правых конечностях (остаточные явления), темп активных движений в конечностях снижен с обеих сторон. Диффузное повышение мышечного тонуса в руках и ногах: справа – по смешанному типу (пластичность с элементами пирамидного толчка), слева отмечается пластический мышечный тонус с паратонией. Симптом "воздушной подушки". Глубокие сухожильные и надкостничные рефлексы резко повышены с 2-х сторон (D>S), с расширением рефлексогенных зон и аддукторным компонентом. Спонтанный рефлекс Бабинского с 2-х сторон, вызываются сгибательные кистевые и стопные патологические знаки (D>S); выраженный хватательный рефлекс с 2-х сторон. Координационные пробы выполняет в замедленном темпе, единичные интенционные толчки при выполнении пяточно-коленной пробы (D>S). Выраженная атакия и крупные осцилляции туловища в положении сидя, на кровати может сидеть только с поддержкой. Стоит на широко расставленных ногах, с поддержкой, при этом отмечается пошатывание во всех направлениях; ходить не может из-за выраженной туловищной атаксии. Чувствительность не нарушена. Мочепускание через мочевого катетер (эпицистостома). В процессе осмотра отмечается снижение концентрации внимания, на вопросы отвечает односложно, апатичен, безынициативен. Заметное ограничение круга интересов. Не знает даты и дня недели, с трудом ориентируется во времени года, отмечается также дезориентировка в пространстве (на вопрос о местопребывании путается, отвечает: "в санатории", "на даче" и т.п.). Снижен уровень абстрактного мышления, отмечается выраженное снижение памяти (преимущественно на текущие события). Идеаторная, кинестетическая и пространственная апраксия, акалькулия.

### Данные дополнительных методов обследования

*В общем, биохимическом и коагулологическом анализах крови,* за исключением небольшого увеличения уровня фибриногена (до 4,97 г/л при норме 2,0–4,0 г/л) и транзиторной гипергликемии (повышение сахара до 8,2 ммоль/л), других существенных изменений не выявлено. *Иммунограмма* в норме.

*ЭКГ:* ритм синусовый, 100 в мин, полная блокада правой ножки пучка Гиса; единичные желудочковые экстрасистолы.

*MPT головного мозга* (рис. 2). В глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга и полушариях мозжечка определяются множественные небольшие очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2, пониженной – в режимах T1 и FLAIR. В белом веществе больших полушарий выявляются также выраженные диффузно-очаговые изменения МР-сигнала – повышенной интенсивности в режимах T2 и FLAIR, слабо пониженной в режиме T1. Выраженно расширены все отделы желудочковой системы, слабо расширено субарахноидальное пространство полушарий большого мозга и мозжечка, умеренно – силвиевы щели, большая цистерна мозга, остальные отделы лик-

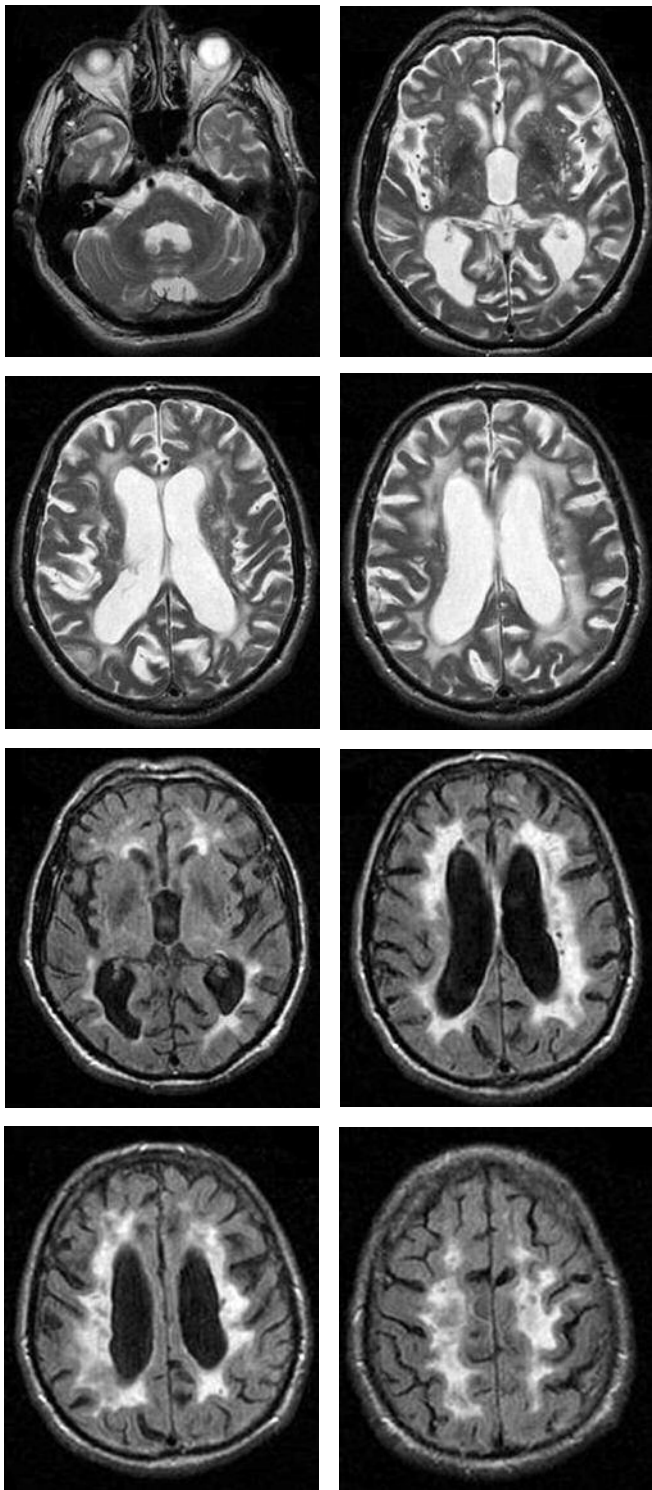


рис. 2: Диффузно-очаговые изменения в веществе головного мозга у больного М.

воросодержащего пространства — в пределах возрастной нормы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МРТ-данные соответствуют диффузно-очаговым изменениям в обоих полушариях большого мозга по типу дисциркуляторной энцефалопатии. Множественные лакунарные инфаркты в обоих полушариях большого мозга и мозжечка. Смешанная гидроцефалия, преимущественно внутренняя.

**МР-ангиография:** S-образная извитость в экстракраниальном отделе левой внутренней сонной артерии; вариант отхождения левой задней мозговой артерии от левой внутренней сонной артерии.

**ЭЭГ:** умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга по типу дезорганизации фоновой ЭЭГ (снижение функциональной активности коры) с признаками дисфункции стволовых структур.

**Рентгенография легких:** эмфизема легких; легочный рисунок усилен за счет диффузного пневмосклероза, корни легких расширены, фиброзно изменены. Сердце расширено влево и кзади за счет увеличения левого желудочка; аорта развернута, уплотнена.

**Клиническое заключение.** С учетом клинических и нейровизуализационных данных, у больного имеет место картина прогрессирующей субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезни Бинсвангера) с формированием паркинсоноподобного, псевдобульбарного и мозжечкового синдромов, деменции преимущественно подкоркового типа. Однако, принимая во внимание диссоциацию между значительной степенью и распространенностью поражения белого вещества головного мозга и сравнительно небольшой выраженностью артериальной гипертензии, признано целесообразным исследовать другие возможные причины поражения мелких артерий головного мозга (антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, синдром ЦАДАСИЛ и др.).

**Результат молекулярно-генетического исследования:** при прямом секвенировании гена *Notch3* выявлена новая точечная мутация 832G>A в 5-м экзоне (рис. 3), ведущая к аминокислотной замене валина на метионин (Val252Met) в 252-м кодоне белка.

**Диагноз:** церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

Таким образом, в представленном наблюдении тяжелая прогрессирующая лейкоэнцефалопатия у пациента с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе давала, на первый взгляд, все основания для диагностики болезни Бинсвангера. Тем не менее, с учетом положительного семейного анамнеза по цереброваскулярной патологии и некоторых особенностей клинической картины (см. выше) нами был предпринят расширенный диаг-

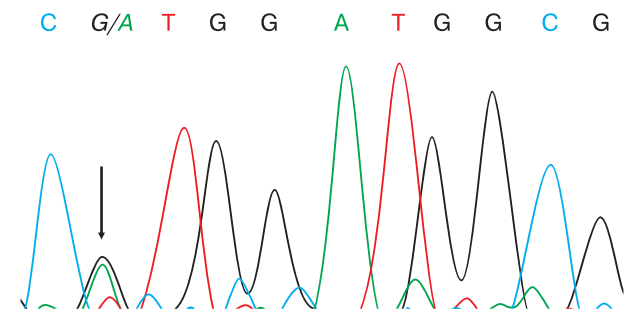


рис. 3: Выявленная мутация 832G A (Val252Met) в гене *Notch3* Стрелкой в сиквенсе указана нуклеотидная замена G/A.

ностический поиск, увенчавшийся обнаружением точковой мутации в гене *Notch3*. В результате у представленного пациента был достоверно диагностирован синдром ЦАДАСИЛ – первый случай данного заболевания в нашей стране, подтвержденный на молекулярно-генетическом уровне.

Клиническая картина у больного соответствует опубликованным в литературе индивидуальным описаниям и обширным сериям случаев ЦАДАСИЛ: у пациента первоначально отмечались повторные ишемические инсульты с хорошим восстановлением (что может свидетельствовать о лакунарном генезе инсультов), а в последующем неуклонно нарастали подкорковая деменция, экстрапирамидно-мозжечковая симптоматика, аксиальные проявления. МРТ-картина, демонстрирующая наличие диффузного лейкоараоза и множественных лакунарных инфарктов в белом веществе полушарий большого мозга и мозжечка, расширение желудочковой системы и конвексимального субарахноидального пространства, также вполне характерна для описанных случаев ЦАДАСИЛ [1, 19, 28].

К настоящему времени идентифицировано уже свыше 150 мутаций различного типа в гене *Notch3* (база данных HGMD Professional, версия 8.1). Выявленная в обследованном нами случае болезни миссенс-мутация 832G>A (Val252Met) является новой и не описана ранее в семьях,отягощенных синдромом ЦАДАСИЛ. Интересно то, что данная мутация не затрагивает остаток цистеина, хотя для ЦАДАСИЛ очень характерны именно миссенс-мутации с заменой цистеиновых остатков в EGF-повторах в N-концевом внеклеточном домене белка *Notch3* [14].

Представленное наблюдение подтверждает, что настороженность в отношении синдрома ЦАДАСИЛ следует про-

являть во всех случаях патологии белого вещества неясного генеза. Так, например, в недавней работе N. Peters и соавт. (2004) был показан выраженный фенотипический полиморфизм ЦАДАСИЛ с точки зрения течения болезни – от быстрого прогрессирования до стационарного течения и даже незначительного временного улучшения в состоянии больных [21]. Такое разнообразие клинических паттернов достаточно неожиданно, поскольку ранее синдром ЦАДАСИЛ рассматривался преимущественно как прогрессирующее заболевание ЦНС (и это в долговременной перспективе по-прежнему справедливо для абсолютного большинства пациентов). Авторы объясняют свои наблюдения тем, что для ЦАДАСИЛ, как и для других заболеваний мелких сосудов, характерно "ступенеобразное", дискретное нарастание симптомов, а динамика состояния между повторными лакунарными инсультами может быть достаточно вариабельной [11, 23]. При этом фаза хронического прогрессирования рассматривается в связи с нарастанием хронической ишемии мозга и множественными микроинфарктами. Выявленный N. Peters и соавт. [21] полиморфизм болезни и выделенные ими стадии течения ЦАДАСИЛ (стадии острого и хронического прогрессирования, стабилизации и улучшения) обязательно должны учитываться при проведении диагностического поиска.

Адекватное распознавание ЦАДАСИЛ и сходных генетических синдромов расширяет современные представления о патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения. Можно предположить, что по мере внедрения в практику новых фармакологических методов нейро- и ангиопротекции, в семьях с синдромом ЦАДАСИЛ ключевое значение будет иметь идентификация клинически здоровых лиц из "группы риска", в отношении которых станет возможным проведение превентивной терапии.

## Список литературы

1. Буссер М.Г., Жутель А., Шабрия Х. и др. ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Неврол. журн. 1997; 3: 20–25.
2. Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 327–345.
3. Калашишкова Л.А. Неврологические аспекты сосудистой деменции. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 277–288.
4. Мозолевский Ю.В., Янакаева Т.А., Мельникова Е.А. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Неврол. журн. 2005; 2: 34–40.
5. Baudrimont M., Dubas F., Joutel A. et al. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic strokes: a clinicopathological study. Stroke 1993; 24: 122–125.
6. Bousser M.G., Tournier-Lasserre E., Aylward R. et al. Recurrent strokes in a family with diffuse white matter abnormalities and muscular lipidosis. A new mitochondrial cytopathy. J. Neurol. 1988; 235 (Suppl. 1): 54–55.
7. Chabriat H., Joutel A., Vahedi K. et al. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): clinical features and neuroimaging. Bull. Acad. Natl. Med. 2000; 184: 1523–1531.
8. Davous P., Fallet-Bianco C. Demence sous-cortical familial avec leukoencephalopathie arteriopathic. Observation clinico-pathologic. Rev. Neurol. 1991; 5: 376–384.
9. Domenga V., Fardoux P., Lacombe P. et al. *Notch3* is required for arterial identity and maturation of vascular smooth muscle cells. Genes Dev. 2004; 18: 2730–2735.
10. Dubroca C., Lacombe P., Domenga V. et al. Impaired vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy. Stroke 2005; 36: 113–117.
11. Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J. Neural Transm. 2000; 59 (Suppl.): 23–30.
12. Fukutake T., Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension. Eur. Neurol. 1995; 35: 69–79.
13. 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.
14. Kalimo H., Ruchoux M., Viitanen M. et al. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. Brain Pathol. 2002; 12: 371–384.

15. Kim Y., Choi E.J., Choi C.G. et al. Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing *Notch3* mutation. *Neurology* 2006; 66: 1511–1516.
16. Lacombe P., Oligo C., Domenga V. et al. Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2005; 36: 1053–1058.
17. Maeda S., Nakayama H., Isaka K. et al. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatri. Neurol. Jpn.* 1976; 30: 165–177.
18. Markus H.S. Genes for stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1229–1231.
19. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A. et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134–1138.
20. Mayer M., Straube A., Bruening R. et al. Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL. *J. Neurol.* 1999; 246: 526–532.
21. Peters N., Herzog J., Opherck C., Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects. Progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004; 35: 1603–1608.
22. Peters N., Holtmannspotter M., Opherck C. et al. Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006; 66: 1517–1522.
23. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 426–436.
24. Sonninen V., Savontaus M.L. Hereditary multi-infarct dementia. *Eur. Neurol.* 1987; 27: 209–215.
25. Stevens D.L., Hewlett R.H., Brownell B. Chronic familial vascular encephalopathy. *Lancet* 1977; 2: 1364–1365.
26. Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.-T., Romero N. et al. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 1991; 22: 1297–1302.
27. van Bogaert L. Encephalopathie sous-corticale progressive (Binswanger) a evolution rapide chez deux soeurs. *Med. Hellen.* 1955; 24: 961–972.
28. van den Boom R., Lesnik Oberstein S.A.J., Ferrari M.D. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages – 3rd-6th decades. *Radiology* 2003; 229: 683–690.
29. Viswanathan A., Gschwendtner A., Guichard J.-P. et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology* 2007; 69: 172–179.

## Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): first description of a Russian family with the identified mutation in the *Notch3* gene

S.N. Illarioshkin<sup>1</sup>, P.A. Slominsky<sup>2</sup>, M.I. Shadrina<sup>2</sup>, M.V. Partola<sup>2</sup>, D.V. Kandyba<sup>3</sup>, N.M. Zhulev<sup>3</sup>

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow*

*Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint-Petersburg*

**Key words:** CADASIL, leukoencephalopathy, *Notch3*, mutation screening.

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a recently described familial form of ischemic stroke caused by mutations in the *Notch3* gene on chromosome 19q12. Clinically, CADASIL develops as a cerebrovascular 'small vessel disease': against a background of repeated lacunar strokes, progressing are subcortical, pseudobulbar and cerebellar syndromes and cognitive decline. Neuroimaging methods (CT, MRI) reveal combination of small lacunar infarcts of variable location with

diffuse white matter changes (leucoarosis). In this paper we present the first description of a Russian family with the verified mutation in the *Notch3* gene, nucleotide change 832G>A in exon 5 leading to substitution of valine to methionine (Val252Met) at protein codon 252. This missense mutation is novel and has not been reported before in other families with CADASIL syndrome. The observation presented confirms that CADASIL syndrome should be suspected in all cases of white matter disease of unknown origin.