

# Атипичные клинические случаи церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)

А.А. Мороз, Н.Ю. Абрамычева, Е.О. Иванова, Р.Н. Коновалов, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) – наследственное заболевание центральной нервной системы с передачей по аутосомно-доминантному типу, обусловленное мутациями гена NOTCH3. В классических случаях ЦАДАСИЛ проявляется головными болями, повторными нарушениями мозгового кровообращения и прогрессирующим когнитивным снижением. Важное диагностическое значение имеет церебральная магнитно-резонансная томография, выявляющая множественные лакунарные инфаркты в области базальных ядер, ствола мозга и мозжечка, очаговые изменения белого вещества и диффузные изменения по типу лейкоареоза. Изредка ЦАДАСИЛ может проявляться иными симптомами и протекать под маской необычных для данного заболевания фенотипов. Мы приводим два генетически подтвержденных случая ЦАДАСИЛ с атипичной клинической картиной, манифестировавших в виде тремора преимущественно мозжечкового либо эссенциального типа в сочетании с когнитивными и аффективными нарушениями. Обсуждаются основные принципы диагностики данного клинически полиморфного заболевания.*

**Ключевые слова:** ЦАДАСИЛ, ген NOTCH3, клинические проявления, атипичные фенотипы, нейровизуализация, диагностика.

## Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Anna A. Moroz, Natalya Yu. Abramycheva, Ekaterina O. Ivanova, Rodion N. Konovalov, Sofia L. Timerbaeva, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary CNS disease with autosomal dominant inheritance caused by NOTCH3 gene mutations. In classic cases, CADASIL manifests with headaches, repeated cerebrovascular disorders, and progressive cognitive decline. Cerebral magnetic resonance imaging plays an important diagnostic role as it reveals multiple lacunar infarcts in the basal ganglia, brainstem, and cerebellum, as well as focal white matter lesions and diffuse leukoaraiosis changes. CADASIL can sometimes have other symptoms and be disguised as phenotypes atypical of this disease. We report two genetically confirmed cases of CADASIL with atypical clinical presentation that manifested with predominantly cerebellar or essential tremor combined with cognitive and affective disorders. The main principles of diagnosis of this disease characterized by clinical polymorphism are discussed.*

**Keywords:** CADASIL, the NOTCH3 gene, clinical manifestations, atypical phenotypes, neuroimaging, diagnosis.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) – наследственное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с передачей по аутосомно-доминантному типу, которое обусловлено повреждениями гена NOTCH3. Ген расположен на 19-й хромосоме в локусе 19p13 и содержит 33 экзона [1, 2]. На сегодняшний день описано более 200 мутаций NOTCH3, большинство из которых захватывает экзоны 2–23 [3–6]. В основе патогенеза заболевания лежит поражение артериол диаметром 100–400 мкм. В клетках гладкой мускулатуры мелких сосудов формируются специфические

гранулярные осmioфильные отложения, что приводит к нарушению сократимости сосудистой стенки [7].

Считается, что распространенность заболевания составляет около 2 : 100000 населения, в то время как распространенность носительства мутаций в гене NOTCH3 – 4 : 100000 населения [8]. Оба пола болеют с одинаковой частотой [3, 9, 10].

Средний возраст дебюта заболевания составляет 30–40 лет. В классических случаях синдром ЦАДАСИЛ проявляется повторными ишемическими инсультами или транзиторными ишемическими атаками [11–13]. Нарушения мозгового

кровообращения возникают, как правило, в отсутствие артериальной гипертензии и иных сосудистых факторов риска и редко проявляются грубым очаговым неврологическим дефицитом. Предвестниками инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни во многих случаях являются мигренозные головные боли. По мере прогрессирования заболевания постепенно развиваются деменция подкоркового типа, псевдобульбарный синдром, аффективные расстройства [11].

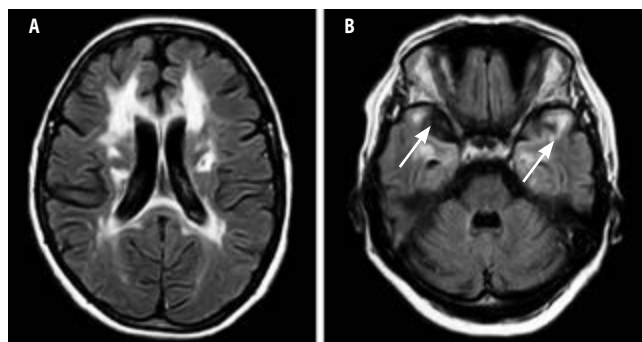
Для ЦАДАСИЛ описан ряд характерных нейровизуализационных феноменов, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ). К ним относятся: множественные лакунарные инфаркты в области базальных ядер, ствола мозга и мозжечка; очаговые изменения белого вещества, наиболее часто встречающиеся в передних отделах височных долей и в области наружных капсул, но также определяемые перивентрикулярно и субкортикально; диффузные изменения белого вещества головного мозга по типу лейкоареоза. Считается, что чувствительность МРТ при постановке диагноза ЦАДАСИЛ достигает 90% [14, 15]. Тем не менее для постановки достоверного диагноза ЦАДАСИЛ необходимым является проведение биопсии кожи и выявление соответствующих ультраструктурных изменений сосудистой стенки либо проведение ДНК-тестирования и выявление мутаций в гене *NOTCH3* [6, 16].

Иногда ЦАДАСИЛ может проявляться атипичными симптомами и протекать под маской необычных для данного заболевания фенотипов, что приводит к диагностическим и терапевтическим ошибкам. Описаны единичные случаи ЦАДАСИЛ, в клинической картине которого на первый план выходили психические расстройства (преимущественно, биполярное расстройство) [17–20], мозжечковый и пирамидный синдромы [21, 22], судорожный синдром [23, 24], расстройства движений (паркинсонизм) [22, 25, 26]. Характерно, что при ЦАДАСИЛ какой-либо корреляции клинических проявлений заболевания с генотипом не выявлено. В настоящей статье мы приводим два клинических случая ЦАДАСИЛ с преобладанием в клинической картине расстройств движений.

### Клинический случай 1

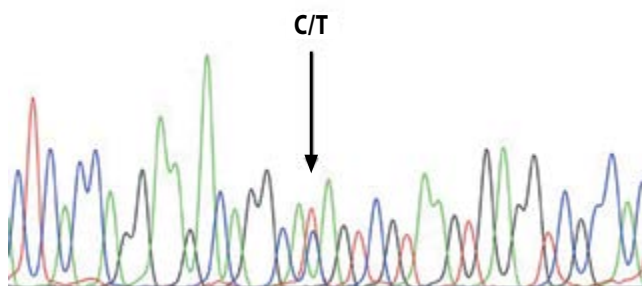
**Пациентка Ш.,** 79 лет, обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на дрожание рук, ног, головы, шаткость при ходьбе. Из анамнеза известно, что вышеуказанные симптомы беспокоят в течение последних полутора лет, до этого на протяжении 10 лет наблюдалось двустороннее снижение слуха. Неврологические симптомы носят прогрессирующий характер. Семейный анамнез не отягощен. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

**Неврологический статус.** Пациентка контактна, ориентирована в месте и времени. Нарушение плавных следящих движений глаз. Снижение слуха на оба уха. Глотание, фонация не нарушены. Парезов нет, мышечный тонус не изменен. Глубокие рефлексы симметричные, в руках оживлены, в ногах снижены. Патологических знаков нет. Отмечаются титубация туловища и головы, постуральный крупноамплитудный тремор проксимальных отделов рук и ног, а также дрожание голоса. Координаторные пробы выполняет с выраженным интенционным тремором. В пробе Ромберга пошатывается. Походка атактическая, с элементами дисбазии. Тестирование когнитивных функций по шкале MoCA – 17/30.



**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациентки Ш., аксиальное изображение (T2-FLAIR). Выявляются гиперинтенсивные изменения глубоких отделов белого вещества обоих полушарий головного мозга (А) и полюсов височных долей (В, стрелки).

**Fig. 1.** T2-FLAIR brain MRI of female patient Sh. Hyperintense signal changes in the deep white matter structures in both cerebral hemispheres (A) and temporal poles (B, arrows) are revealed



**Рис. 2.** Мутация R207C (619C>T) в гене *NOTCH3*, приводящая к замене аргинина на цистеин

**Fig. 2.** The R207C (619C>T) mutation in the *NOTCH3* gene resulting in an arginine to cysteine amino acid substitution

**Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.** Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: стеноз общей сонной артерии в области бифуркации справа 30–35%, внутренней сонной артерии справа 55–60%. МРТ головного мозга: множественные сливные очаги повышенного МР-сигнала в режимах T2-ВИ и FLAIR в белом веществе больших полушарий (субкортикально, в глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга, включая перивентрикулярное белое вещество височных рогов боковых желудочков, а также в наружных капсулах) и стволе головного мозга (рис. 1). Учитывая характерные нейровизуализационные изменения, было решено провести генетический анализ. При выполнении ДНК-исследования в 4-м экзоне гена *NOTCH3* выявлена мутация R207C (619C>T, rs775267348), приводящая к патогенетически значимой замене аргинина на цистеин (рис. 2).

**Клинический диагноз:** ЦАДАСИЛ.

### Клинический случай 2

**Пациентка С.,** 47 лет. Обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на дрожание в руках. Из анамнеза известно, что эпизодическое дрожание в руках беспокоит около 10 лет; наблюдалась у невролога с диагнозом «эссенциальный тремор», два года принимала клоназепам без какого-либо эффекта, в связи с чем препарат был отменен. В течение последнего года дрожание стало усиливаться, больше

слева, появилась шаткость при ходьбе. Семейный анамнез: отец перенес два острых нарушения мозгового кровообращения, умер в возрасте 78 лет. Соматически здорова.

**Неврологический статус.** Пациентка контактна, ориентирована в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена, эйфорична. Черепные нервы – без патологии. Парезов нет. Мышечный тонус в левой руке несколько повышен по пластическому типу. Сухожильные рефлексы оживлены, D>S. Патологических знаков нет. Легкий постуральный тремор кистей рук, больше слева. Пальценосовую пробу выполняет с интенционным тремором с двух сторон. В пробе Ромберга пошатывается. Походка с элементами атаксии. Чувствительность сохранна. Функции тазовых органов не нарушены. Тестирование когнитивных функций по шкале MoCA – 25/30.

**Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.** Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: стеноз области бифуркации общей сонной артерии слева до 20%. МРТ головного мозга: множественные сливные очаги повышенного МР-сигнала в режимах T2-ВИ и FLAIR в белом веществе головного мозга пара- и перивентрикулярно, в мозолистом теле, передних отделах обеих височных долей, наружных капсулах, мосту (рис. 3). Исходя из наличия специфических изменений вещества головного мозга, по данным МРТ (очаги в области височных долей, наружных капсул) и положительного семейного анамнеза, несмотря на атипичную клиническую картину, был заподозрен диагноз ЦАДАСИЛ и проведена ДНК-диагностика. Результат исследования показал нали-

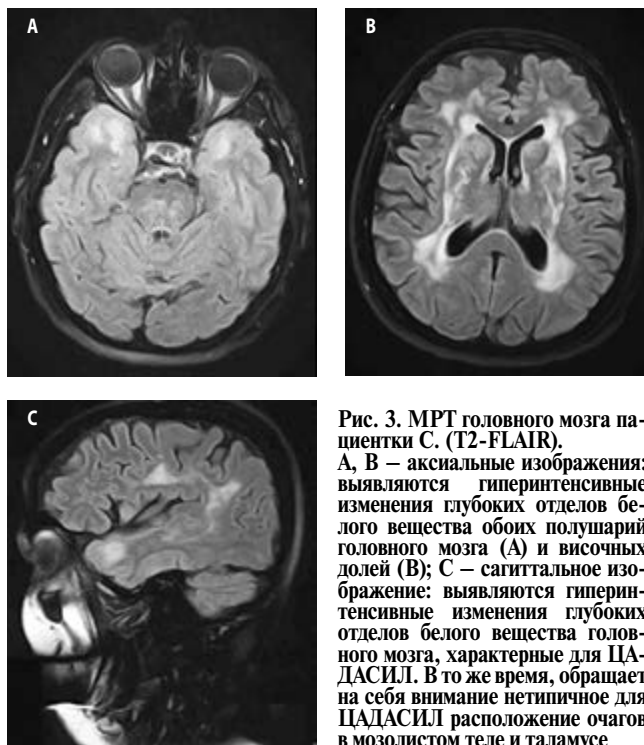


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки С. (T2-FLAIR). А, В – аксиальные изображения: выявляются гиперинтенсивные изменения глубоких отделов белого вещества обоих полушарий головного мозга (А) и височных долей (В); С – сагитальное изображение: выявляются гиперинтенсивные изменения глубоких отделов белого вещества головного мозга, характерные для ЦАДАСИЛ. В то же время, обращает на себя внимание нетипичное для ЦАДАСИЛ расположение очагов в мозолистом теле и таламусе

Fig. 3. T2-FLAIR brain MRI of female patient S., axial views. A, B – axial views: hyperintense signal changes in the deep white matter structures in both cerebral hemispheres (A) and temporal lobes (B) are revealed; C – sagittal view: hyperintense signal changes in the deep white matter structures typical of CADASIL are revealed. Meanwhile, the arrangement of foci in the corpus callosum and thalamus that is atypical of CADASIL stands out

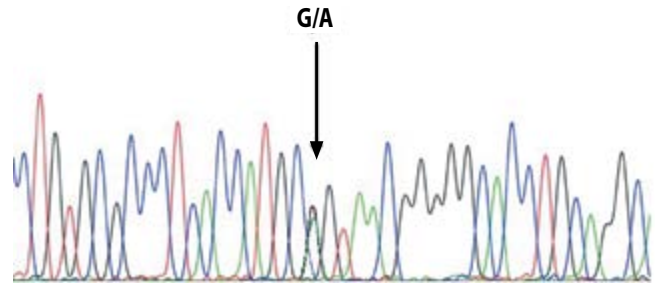


Рис. 4. Мутация C222Y (743G>A) в гене NOTCH3, приводящая к замене цистеина на тирозин

Fig. 4. The C222Y (743G>A) mutation in the NOTCH3 gene resulting in a cysteine to tyrosine amino acid substitution

чие мутации C222Y (743G>A) в 4-м экзоне гена NOTCH3, приводящей к патогенетической значимой замене цистеина на тирозин (рис. 4).

### Обсуждение

ЦАДАСИЛ характеризуется чрезвычайно широким спектром клинических проявлений [6, 11, 12, 16]. В настоящей статье представлены клинические примеры атипичных фенотипов данного заболевания. Ядром клинической картины в обоих случаях был экстрапирамидный синдром. Спектр двигательных расстройств, ассоциированных с ЦАДАСИЛ, по данным литературы, представлен только теми или иными формами паркинсонизма [22, 26]. Ранее не было описано случаев заболевания, манифестировавших с тремора.

В первом случае характер тремора (постуральное дрожание проксимальных отделов конечностей) и наличие титубации туловища и головы в большей мере укладываются в рамки мозжечкового синдрома, не вполне характерного для ЦАДАСИЛ. Поздний возраст дебюта заболевания (77 лет) также не свойственен данному заболеванию. Тем не менее выраженное когнитивное снижение, характерная МР-картина позволили предположить возможность ЦАДАСИЛ и провести целенаправленное ДНК-исследование. Во втором случае течение заболевания напоминало эссенциальный тремор. Однако отсутствие эффекта от лечения, наличие таких симптомов, как шаткость при ходьбе, расстройства высших корковых функций в виде эйфоричности и снижения критики к своему состоянию, отягощенный семейный анамнез и данные нейровизуализации позволили предположить наличие у пациентки другого заболевания (ЦАДАСИЛ), что и было подтверждено генетически. В обоих случаях выявленные мутации затрагивали 4-й экзон гена NOTCH3 – наиболее часто поражаемую область гена, согласно литературным и нашим собственным данным [1, 3, 5].

Следует помнить, что, несмотря на наличие разнообразных фенотипов заболевания, пациентам с ЦАДАСИЛ свойственен ряд специфических характеристик, помогающих в постановке диагноза. Это, во-первых, аутосомно-доминантный тип наследования и отягощенный семейный анамнез по острым нарушениям мозгового кровообращения, мигренозным головным болям и деменции, а во-вторых, наличие среди всех наблюдаемых весьма характерных МРТ-изменений – симметричного поражения полюсов височных долей и наружных капсул.

С учетом атипичных фенотипов ЦАДАСИЛ, значительная часть которых, очевидно, остается недиагностированной, можно предположить, что распространенность заболевания выше, чем считалось ранее. Представленные в настоящей статье и других работах данные позволяют рекомендовать включение ЦАДАСИЛ в алгоритм дифференциально-диагностического поиска при обследовании

пациентов с экстрапирамидным синдромом неясного генеза. Для постановки правильного диагноза необходимо проводить тщательное нейровизуализационное исследование и генетический скрининг на наличие мутаций в гене *NOTCH3*.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

- 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. doi:10.1038/383707a0. PMID: 8878478.
- Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.-T., Romero N. et al. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991; 22: 1297–1302. doi: 10.1161/01.STR.22.10.1297. PMID: 1926242.
- Choi J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J. Clin. Neurol.* 2010; 6: 1–9. doi: 10.3988/jcn.2010.6.1.1. PMID: 20386637.
- Dong Y., Hassan A., Zhang Z. et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke*. 2003; 34: 203–205. doi: 10.1161/01.STR.0000048162.16852.88. PMID: 12511775.
- Abramycheva N., Stepanova M., Kalashnikova L. et al. New mutations in the Notch3 gene in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Neurol. Sci.* 2015; 349: 196–201. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.018. PMID: 25623805.
- Trojano M., Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 98–102. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s100720100044. PMID: 11794488.
- Kalaria R., Viitanen M., Kalimo H. The pathogenesis of CADASIL: an update. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226: 35–39. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.008. PMID: 15537516.
- Razvi S., Davidson R., Bone I. et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 739–741. doi:10.1136/jnnp.2004.051847. PMID: 15834040.
- Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *NOTCH3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2(2): 45–50.
- Gunda B., Herve D., Godin O. et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012; 43:137–141. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631028. PMID: 22033996.
- Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. В кн.: Суслина З.А. (ред.) *Очерки ангионеврологии*. М.: Атмосфера, 2005: 327–345.
- 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. PMID: 11261256.
- 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 DOI: 10.1212/01.wnl.0000216259.99811.50. PMID: 16717210.
- Yousry T., Seelos K., Mayer M. et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 91–100. PMID: 9974062.
- Liem M., Lesnik-Oberstien S., Haan J. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MRI abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology*. 2008; 249: 964–971. doi: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2492080357. PMID: 18840792.
- Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 219–223. doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x. PMID: 10210836.
- Park S., Park B., Kyung Koh M., Ho Joo Y. Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 175. doi: 10.1186/1471-244X-14-175. PMID: 24929957.
- Valenti R., Pescini F., Antonini S. Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124: 390–395. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01512.x. PMID: 21428968.
- Chabriat H., Bousser M.-G. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007; 9: 199–208. PMID: 17726918.

## References

- 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. doi:10.1038/383707a0. PMID: 8878478.
- Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.-T., Romero N. et al. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*. 1991; 22: 1297–1302. doi: 10.1161/01.STR.22.10.1297. PMID: 1926242.
- Choi J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J. Clin. Neurol.* 2010; 6: 1–9. doi: 10.3988/jcn.2010.6.1.1. PMID: 20386637.
- Dong Y., Hassan A., Zhang Z. et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke*. 2003; 34: 203–205. doi: 10.1161/01.STR.0000048162.16852.88. PMID: 12511775.
- Abramycheva N., Stepanova M., Kalashnikova L. et al. New mutations in the Notch3 gene in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Neurol. Sci.* 2015; 349: 196–201. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.018. PMID: 25623805.
- Trojano M., Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 98–102. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s100720100044. PMID: 11794488.
- Kalaria R., Viitanen M., Kalimo H. The pathogenesis of CADASIL: an update. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226: 35–39. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.008. PMID: 15537516.
- Razvi S., Davidson R., Bone I. et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 739–741. doi:10.1136/jnnp.2004.051847. PMID: 15834040.
- Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Shadrina M.I. et al. [Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): the first description of Russian pedigree with *NOTCH3* identified mutation]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008; 2(2): 45–50.
- Gunda B., Herve D., Godin O. et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012; 43: 137–141. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631028. PMID: 22033996.
- Illarioshkin S.N. [Genetics of cerebrovascular diseases]. In: Ocherki angionevrologii [Essays on angioneurology], Suslina Z.A. (Ed.). Moscow, 2005. Atmosfera: 327–345.
- 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. PMID: 11261256.
- 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 DOI: 10.1212/01.wnl.0000216259.99811.50. PMID: 16717210.
- Yousry T., Seelos K., Mayer M. et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 91–100. PMID: 9974062.
- Liem M., Lesnik-Oberstien S., Haan J. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MRI abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology*. 2008; 249: 964–971. doi: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2492080357. PMID: 18840792.
- Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 219–223. doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x. PMID: 10210836.
- Park S., Park B., Kyung Koh M., Ho Joo Y. Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 175. doi: 10.1186/1471-244X-14-175. PMID: 24929957.
- Valenti R., Pescini F., Antonini S. Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124: 390–395. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01512.x. PMID: 21428968.
- Chabriat H., Bousser M.-G. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007; 9: 199–208. PMID: 17726918.

20. Kesebir S., Koca E.K., Kilicaslan E.E. CADASIL syndrome presenting with bipolar disorder. *JMOOD*. 2012; 2: 115–118 (in Turkish). doi:10.5455/jmood.20120412113716
21. Vedeler C., Bindoff L. A family with atypical CADASIL. *J. Neurol.* 2011; 258: 1888–1889. doi:10.1007/s00415-011-6023-z. PMID: 21465151.
22. Yoon W.T., Lee P.H. Unusual manifestation of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) mimicking multiple system atrophy (MSA). *Mov. Disord.* 2014: Abstracts of the 18th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Stockholm, June 8–12, 2014.
23. Malandrini A., Carrera P., Ciacci G. Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Neurology*. 1997; 48: 1200–1203. PMID: 9153443.
24. Velizarova R., Mourand I., Serafini A. et al. Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure*. 2011; 20: 502–504. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.006. PMID: 21414809.
25. Ragno M., Berbellini A., Cacchio G. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL. A study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013; 44: 1147–1149. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000458. PMID: 23412372.
26. Song S.K., Lee J.S., Choi J.C., Kang J.H. Various phenotypes of parkinsonism in patients with CADASIL. *Mov. Disord.* 2012: Abstracts of the 16th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Dublin, June 17–21, 2012.
20. Kesebir S., Koca E.K., Kilicaslan E.E. CADASIL syndrome presenting with bipolar disorder. *JMOOD*. 2012; 2: 115–118 (in Turkish). doi:10.5455/jmood.20120412113716.
21. Vedeler C., Bindoff L. A family with atypical CADASIL. *J. Neurol.* 2011; 258: 1888–1889. doi:10.1007/s00415-011-6023-z. PMID: 21465151.
22. Yoon W.T., Lee P.H. Unusual manifestation of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) mimicking multiple system atrophy (MSA). *Mov. Disord.* 2014: Abstracts of the 18th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Stockholm, June 8–12, 2014.
23. Malandrini A., Carrera P., Ciacci G. Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Neurology*. 1997; 48: 1200–1203. PMID: 9153443.
24. Velizarova R., Mourand I., Serafini A. et al. Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure*. 2011; 20: 502–504. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.006. PMID: 21414809.
25. Ragno M., Berbellini A., Cacchio G. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL. A study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013; 44: 1147–1149. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000458. PMID: 23412372.
26. Song S.K., Lee J.S., Choi J.C., Kang J.H. Various phenotypes of parkinsonism in patients with CADASIL. *Mov. Disord.* 2012: Abstracts of the 16th International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Dublin, June 17–21, 2012.

**Информация об авторах:** Мороз Анна Андреевна – асп. 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03, факс: (495) 490-22-10; e-mail: moroz\_anna@yahoo.co.uk;  
Абрамычева Н.Ю. – ст. науч. сотр., зав. ДНК-лаборатории 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;  
Иванова Е.О. – науч. сотр. 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;  
Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;  
Тимербаева С.Н. – зав. 5-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН;  
Иллариошкин С.Н. – член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН.

**Information about the authors:** Anna A. Moroz, PhD Student, Research Center of Neurology, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Tel.: +7 (495) 490-21-03. E-mail: moroz\_anna@yahoo.co.uk;  
Natalya Yu. Abramychева, PhD, Senior Fellow, Head of Laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Ekaterina O. Ivanova, Resercher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Rodion N. Kononov, Senior Fellow, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Sofia L. Timerbaeva, Head of Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Sergey N. Illarioshkin, D. Sci (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

**Для цитирования:** Мороз А.А., Абрамычева Н.Ю., Иванова Е.О. и др. Атипичные клинические случаи церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 68–72.

**For citation:** Moroz A.A., Abramychева N.Yu., Ivanova E.O. et al. [Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 68–72. (In Russ.)