



Tietolehtiset on tarkoitettu yleiskatsauksiksi johonkin tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen, ne eivät korvaa perinnöllisyysneuvontaa tai erikoislääkärin konsultaatiota.

CADASIL-tauti

Erikoislääkäri Minna Pöyhönen
Väestöliiton perinnöllisyysklinikka 2001

Synonyymejä: Synonyymit: multi-infarktidentia, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

Lyhyesti

CADASIL on aikuisiässä alkava perinnöllinen aivoverisuonitukoksiin ja dementiaan johtava valtimosairaus. Taudin ensioireena on keski-iässä ilmaantuvat toistuvat aivoverisuonitukokset eli aivoinfarktit sekä keski-ikästä lähtien hitaasti tapahtuva dementoituminen. Osalla potilaista on myös nuorena alkava migreenityyppinen päänsärky. Tauti periytyy vallitsevasti eli dominantisti ja sitä esiintyy yhtä paljon molemmilla sukupuolilla.

CADASIL-taudin tärkeimmät piirteet

CADASIL lyhenne on koottu tautia kuvaavien löydösten alkukirjaimista: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy - tarkoittaen vallitsevasti periytyvää pienten ja keski suurten valtimoiden tautia, johon liittyy aivoinfarkteja ja valkean aivoaineen muutoksia.

Pääoireita ovat aivoinfarktit, migreeni, psyykkiset oireet ja dementia.

Lähes kaikilla (noin 90 %) esiintyy eriasteisia, toistuvia ja oireiltaan vaihtelevia aivoverisuonitukoksia eli aivoinfarkteja yleensä noin 45 vuoden iästä lähtien (ensimmäisen aivoinfarktin alkamisikä vaihtelee 28-65 ikävuoden välillä). Näitä varsinaisia aivoinfarkteja on voinut edeltää lyhyemmät ohimenevät alle 24 tuntia kestävät aivoverenkiertohäiriökohtaukset eli ns. TIA-kohtaukset.

Kuvantamistutkimuksissa nähdään pään magneettikuvauksessa (MRI) oireisilla

Migreeniä tavataan noin kolmasosalla CADASIL-potilaista (noin 25-40 %), ja sen alkamisikä on noin 30 vuotta. Migreeni on siis näillä potilailla tavallisempi kuin väestössä yleensä. Migreeniin liittyy usein ns. esioireita (aura), jolloin kohtausta edeltävät klassiselle migreenille tyypilliset näkö- ja tuntoaistimukset. Osalla potilaista auroireet voivat kestää poikkeavan pitkään tai olla tavallista voimakkaampia aiheuttaen jopa ohimenevän halvauksen tai sekavuustilan.

Noin joka viidennellä (20 %) on tautiin liittyen mielialamuutoksia, yleensä masentuneisuutta eli depressiota. Ajattelukyvyyn ja muistin heikentyminen (ns. kognitiiviset toiminnot) alkaa yksilöllisesti alkamisiän vaihdellessa 40-70 ikävuoden välillä, ja arviolta neljä viidestä (80 %) yli 65-vuotiaasta CADASIL-potilaasta on dementoitunut. Varhaisimpana oireena on otsalohkoperäisen toimeenpaneuvan ja järjestelevän (organisoivan) ajattelun heikentyminen, henkisten toimintojen yleinen hidastuminen ja jähmeys, keskittymiskyvyn huononeminen sekä liikkumisen hidastuminen. Vasta myöhemmin heikentyvät myös muisti, puhe ja muut toiminnot johtaen vähitellen dementiaan. Noin 10-20 %:lla tapahtuu kognitiivisten toimintojen heikkeneminen ja dementoituminen ilman kliinisesti todettuja aivoinfarkteja.

CADASIL-tautiin liittyviä muita löydöksiä ovat sisäkorvaperäinen (sensorineuraalinen) kuulonalenema, ja pienellä osalla (alle 10 %) esiintyvät epileptiset kohtaukset. Potilailla pienehköjä infarkteja aivojen valkeassa aineessa ja tyvitumakkeissa.



Vastaavasti oireettomilla CADASIL-henkilöillä on nähtävissä aivojen valkeassa aineessa aivokammioiden ympärillä, ohimolohkon ja aivokurkiaisien (corpus callosum) alueella pieniä epätarkkarajaisia runsassignaalisia alueita eli ns. leukoaraioosia.

CADASIL-taudille tunnusomaiset verisuoni-muutokset eivät rajoitu keskushermoston alueelle, vaikka taudin oireet ovatkin lähinnä neurologisia, vaan samoja muutoksia tavataan pienten ja keskisuurten valtimoiden seinämissä lähes kaikkien elinten alueella, esimerkiksi myös iholla ja sisäelimissä. Potilailla ei kuitenkaan tavata muuta väestöä enempää esimerkiksi sydäninfarkteja tai korkeaa verenpainetta.

Mikroskooppisena muutoksena nähdään verisuonen seinämän paksuuntuminen. Tämä johtuu pienten ja keskisuurten valtimosuonten seinämissä tapahtuvasta sileiden lihassolujen rappeutumisesta ja korvautumisesta sidekudoksella. Ihokoepalasta tehdyssä ns. elektronimikroskooppitutkimuksessa nähdään sileiden lihassolujen läheisyydessä, paksuuntuneen tyvikalvon sisällä pieniä kertymiä jyväistä ainetta (ns. granular osmiophilic material eli GOM). Tätä ainetta esiintyy vain CADASIL-taudissa, joten sen löytyminen ihokoepalasta varmistaa diagnoosin.

CADASIL on hitaasti etenevä tauti. Sen vaikeusaste ja etenemisnopeus vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen samankin suvun sisällä.

Hoito

Parantavaa hoitoa ei ole tällä hetkellä käytettävissä, vaan hoito on oireenmukaista. Tämänhetkisen tietämyksen mukaan potilaiden olisi hyvä juoda riittävästi nestettä (esim. noin 1½ litraa vettä tai kivennäisvettä) päivässä. Asetyyilisalisyylihappohoidosta (esim. Aspirin, Disperin, Primaspan) tai dipyridamolista (esim. Asasantin, Atrombin, Dipyryn, Persantin) eli ns. antiaggregaattihoidosta ei tiedetä olevan hyötyä; tosin sitä ei ole erityisesti juuri

CADASIL-potilailla tutkittu, ja monet hoitavat lääkärit määräävät sitä potilailleen. Verenhytytystä estävää hoitoa (ns. antikoagulanttihoito, esim. Marevan) ei suositella, koska siihen saattaa liittyä aivoverenvuodon riski, eikä sillä tiedetä olevan CADASIL-potilailla aivoinfarkteja ehkäisevää vaikutusta. Myöskään uudempien migreenilääkkeiden (ns. triptaanit) käyttöä ei tällä hetkellä suositella.

Mistä CADASIL-tauti aiheutuu?

CADASIL aiheutuu erään solujen erilaistumiseen vaikuttavan geenin (ns. solukalvon reseptorimolekyylin) poikkeavuudesta. Kyseessä on kromosomissa nro 19 sijaitseva geeni. Geenin nimi on Notch3, ja tämä geeni tuottaa soluissa samannimistä valkuaisainetta. Kyseessä on kehitysopillisesti tärkeä geeni, joka on säilynyt eläinkunnassa samanlaisena kaikkein alkeellisimmista eläimistä (kuten esim. sukkulamato) ihmiseen. Tämän Notch3-geenin tehtävää ei toistaiseksi tarkkaan tunneta, ja täysikasvuisilla geeni toimii vain verisuonten seinämien sileissä lihassoluissa.

Perinnöllisyys

CADASIL-tauti periytyy vallitsevasti eli dominantisti. Vallitseva periytyminen tarkoittaa sitä, että jo toiseen perintötekijäparin perintötekijään tullut muutos riittää aiheuttamaan sairauden, vaikka sen perintötekijäpari, ns. vastingeeni on normaali. Sellaisella henkilöllä, jolla itsellään on CADASIL-tauti, on joka kerta lapsia hankkiessaan 50 %:n todennäköisyys eli yksi mahdollisuus kahdesta siihen, että lapsi saa tautia aiheuttavan perintötekijän ja siten perii CADASIL-taudin. Toisaalta on joka kerta 50 %:n mahdollisuus siihen, että lapsi saa terveen perintötekijän, eikä hänelle tällöin tule CADASIL-tautia.



Ennakoiva eli prediktiivinen geenidiagnostiikka on CADASIL-taudissa mahdollista niissä tilanteissa, joissa suvussa oleva CADASIL-taudin geenivirhe tunnetaan. Tällöin voidaan jo ennen mahdollisia taudin oireita tutkia verikokeesta, onko henkilö perinyt CADASIL-taudin geenin vai ei. Taudin vaikeusasteesta ja ennusteesta geenitutkimus ei anna tietoa. Mikäli tällaisen suvun jäsen arvelee haluavansa prediktiivistä geenidiagnostiikkaa, hän voi hakeutua perinnöllisyyslääketieteen yksikköön ns. perinnöllisyysneuvontaan keskustelemaan asiasta.

Sikiödiagnostiikka on CADASIL-taudissa mahdollista niissä tilanteissa, joissa perheessä oleva CADASIL-taudin geenivirhe tunnetaan. Tällöin on mahdollista tutkia raskauden 10.-12. viikolla otettavasta istukanäytteestä, onko sikiö perinyt vanhemmaltaan CADASIL-taudin geenin vai ei.

CADASIL-tauti suomalaisella potilaalla

CADASIL-taudin yleisyyttä maailmalla ei tiedetä, mutta sen yleisyydeksi Suomessa on arvioitu noin 1/50 000 henkilöä. Maassamme on tällä hetkellä todettu noin 100 CADASIL-potilasta 18 suvussa. Useimmat suvuista ovat kotoisin Keski-Pohjanmaan tai Varsinais-Suomen alueelta. Viidellätoista näistä suvuista CADASIL-taudin aiheuttava geenivirhe on todettu samaksi. Tarkemmin sanoen kyseessä on Notch3-geenin mutaatio (eli eksonissa nro 4 oleva C475T mutaatio), joka johtaa yhden valkuaisaineen rakennusaineena käytettävän aminohapon muuttumiseen toiseksi (eli aminohapon nro 133 muuttumiseen arginiinista kysteiiniksi (R133C)). Vaikka näiden sukujen ei tiedetä polveutuvan yhteisestä esivanhemmasta, on sukujen keskinäinen yhteys todennäköinen, viitaten Suomessa yleiseen ns. founder effectiin eli perustajavaikutukseen, jolloin usean näennäisesti erillisen suvun tauti periytyykin yhteiseltä kaukaiselta esivanhemmalta.

Diagnosointi

Jos suomalaisella potilaalla epäillään CADASIL-tautia, on hänen kohdallaan mahdollisuus selvittää tilannetta verikokeesta tehtävällä geenitutkimuksella. Jos geenivirhe löydetään, se vahvistaa diagnoosin, ja normaalitulos sulkee CADASIL-taudin pois silloin, kun suvun geenivirhe tunnetaan. Vastaavasti ihokoepalasta tehtävällä mikroskooppitutkimuksella voidaan taudin diagnoosi vahvistaa, jos näytteessä todetaan mikroskooppitutkimuksessa pieniä kertymiä jyväistä ainetta eli GOMia. Sen sijaan edellä kerrottuja kuvantamistutkimuksissa (magneettikuvaus) havaittavia muutoksia tavataan myös muiden tautien yhteydessä. Näin ollen CADASIL-taudin diagnoosin varmentamiseksi pitäisi aina tehdä geenitutkimus ja/tai ihokoepalan elektronimikroskooppitutkimus.

Seuranta

Yhteisiä ohjeita siitä, miten CADASIL-potilaan terveydentilaa pitäisi seurata ja mitä tutkimuksia hänelle pitäisi tehdä, ei maassamme ole. Ainakin seuraaviin asioihin olisi hyvä kiinnittää huomiota:

- Heti kun tauti on todettu, olisi henkilölle itselleen ja hänen perheelleen tärkeää tarjota mahdollisuutta perinnöllisyysneuvontaan. Perinnöllisyysneuvonnassa on sitten mahdollisuus miettiä tarkemmin myös suvun tilannetta.
- Taudin diagnosoinnin jälkeen olisi hyvä kartoittaa henkilön senhetkinen vointi mahdollisimman tarkkaan sisältäen ainakin tarkan kliinisen neurologisen tutkimuksen, pään magneettikuvauksen, ajattelukyvyyn ja muistin tutkimuksen sekä ihokoepalan oton ja geenitutkimuksen, ellei näitä molempia ole jo taudin diagnosointivaiheessa tehty.



- Koska kyseessä on hitaasti etenevä tauti, potilas tarvitsee harvakseltaan muutaman vuoden välein tapahtuvan vointinsa seurannan asiaan perehtyneen lääkärin luona, vaikka hänellä ei mielestään olisikaan mitään erityisiä tautiin liittyviä oireita.
- Seurantakäynnin yhteydessä mietitään myös, onko psykologin tutkimus ja pään magneettikuvaus hyvä jossain vaiheessa uusia.

Suomalaiset CADASIL-potilaat eivät toistaiseksi ole perustaneet omaa potilasyhdistystä. Ensimmäinen sopeutumisvalmennuskurssi järjestettiin Kelan rahoittamana syyskuussa 2001 Maskun Neurologisessa kuntoutuskeskuksessa. CADASIL-tautia tutkitaan paljon maailmalla ja Suomessa on menossa Suomen Akatemian rahoittama CADASIL-taudin projekti, jossa pyritään selvittämään sekä taudin perussyitä että kliinistä taudinkuvaa.

Internet-sivuja ja kirjallisuutta

Englanninkielinen potilasopas **CADASIL, A guide for patients**, St George's Hospital Medical School, London. https://stroke.sgu.ac.uk/Members/amurtagh/CADASIL5_leaflet_041007.pdf

Socialstyrelsen (Sverige) CADASIL <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/cadasil>

Orphanet, Cadasil <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>

Kalimo H, Aho T, Amberla K, Baumann M, Herva R, Juvonen V, Kalimo K, Mononen H, Myllylä V, Pöyhönen M, Rinne J, Savontaus M-L, Sonninen P, Sonninen V, Tuisku S, Viitanen M (1998). CADASIL-tauti: perinnöllinen aivohalvauksiin ja dementiaan johtava valtimosairaus. **Duodecim** **114:2041-51**. <http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/etusivu>

Kalimo H, Pöyhönen M, Tuisku S, Viitanen M (2001). CADASIL. Kirjassa Muistihäiriöt ja dementia (toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Alhainen K, Soininen H). Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, s. 198-205.

Tietolehtisen tekemiseen on osallistunut myös seuraava työryhmä: neuropatologian professori Hannu Kalimo, neurologiaan erikoistuva lääkäri Susanna Tuominen, neurologi Seppo Tuisku, psykologi Kaarina Amberla ja geriatrian professori Matti Viitanen.

Väestöliiton perinnöllisyysklinikka
(09) 6162 2246
Fredrikinkatu 47 A, 3. krs
PL 849, 00101 Helsinki
med.genet@vaestoliitto.fi
www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys