

# Familiárna cerebrálna kavernózna malformácia: klinická kazuistika

MUDr. Júlia Travkina, MUDr. Eva Gödölová, MUDr. Oto Petrík, MPH

Neurologické oddelenie NsP Sv. Lukáša, Galanta

**Familiárna cerebrálna kavernózna malformácia je zriedkavé, geneticky podmienené cievne ochorenie postihujúce prevažne centrálny nervový systém, spôsobujúce rozvoj trvalého neurologického deficitu, epilepsie, recidivujúcich intracerebrálnych hemorágií. Prezentujeme prípad mladej pacientky, ktorej bola stanovená diagnóza familiárnej cerebrálnej kavernóznej malformácie v jej geneticky najraritnejšej forme.**

**Kľúčové slová:** familiárna kavernózna malformácia, raritné cievne anomálie, bolesti hlavy, intracerebrálne hemorágie

## Familial cerebral cavernous malformation: clinical case

**Familial cerebral cavernous malformation is a rare genetically conditioned vascular, affecting predominantly the central nervous system, causing neurological symptomatology, epilepsy, recurrent intracerebral hemorrhages. We would like to present the case of a young female patient, which was diagnosed with familial cerebral cavernous malformation in its rarest genetic form.**

**Key words:** familial cerebral cavernous malformation, rare vascular anomalies, cephalgias, intracerebral hemorrhages

## Úvod

**Cerebrálna kavernózna malformácia (CKM)** je raritné vývojové cievne ochorenie, ktoré je charakterizované tesným nahromadením nepravidelne dilatovaných kapilár mozgového parenchýmu, postihuje 0,5 % populácie, môže mať asymptomatický priebeh alebo vyvolávať variabilnú neurologickú symptomatiku (epileptické záchvaty, nešpecifickú bolesť hlavy, progresujúci alebo prechodný neurologický deficit a rekurentné intracerebrálne hemorágie).

Existuje **sporadická a familiárna forma** ochorenia. Sporadické prípady CKM (SCKM) sú charakterizované chýbajúcou rodinnou anamnézou ochorenia a zvyčajne prítomnosťou jednej lézie na MRI. Na rozdiel od toho, pacienti s familiárnou formou (FCKM) majú mnohočetné lézie, ktoré ukazujú progresiu v počte, veľkosti a čase. Familiárna forma má autozomálne dominantný spôsob dedičnosti s neúplnou penetráciou a je spôsobená mutáciami určitých génov.

## Epidemiológia

Celková prevalencia všetkých CKM sa odhaduje na 1/200 až 1/1000 jedincov. FCKM predstavuje približne 20 % všetkých prípadov CKM s odhadovanou **prevalenciou 1/5 000–1/10 000**.

## Klinický obraz

Takmer **60 % pacientov je FCKM sú symptomatických**. FCKM sa zvyčajne ma-

nifestuje vo veku 20 až 30 rokov, ale klinické prejavy sa môžu vyskytnúť v akomkoľvek veku. Symptómy zahŕňajú epileptické záchvaty (40–70%), nešpecifické bolesti hlavy (10–30%), trvalý alebo prechodný fokálny neurologický deficit (35–50%), cerebrálne krvácania (41%), okrem toho môžu byť prítomné vaskulárne lézie kože, retinálne kavernómy a chorioidálne hemangiómy (Labauge et al., 2007; Remco at Haasdijk et al., 2012).

## Diagnostika

Diagnóza FCKM sa stanovuje u pacienta, ktorý spĺňa **jedno alebo dve uvedené kritériá:**

- početné cerebrálne kavernózne malformácie alebo jedna kavernózna malformácia u pacienta plus aspoň u jedného rodinného príslušníka s jednou alebo početnými cerebrálnymi kavernóznymi malformáciami;
- pozitívna špecifického genetického marker.

Do dnes sa zistili mutácie v **troch génoch**, ktoré spôsobujú familiárny výskyt CKM:

- KRIT1 (CCM1) na chromozóme 7q21.2 (53–65 % prípadov), s 88 % penetráciou, zistená v roku 1995
- MGC4607 (CCM2) na chromozóme 7p13 (20 % prípadov), s 100 % penetráciou, zistená v roku 2003
- PDCD10 (CCM3) na chromozóme 3q26.1 (10–16 % prípadov), s približne 62 % penetráciou, zistená v roku 2005

Uvedené gény kódujú proteíny, ktoré okrem iných svojich funkcií modulujú aj tvorbu spojov medzi vaskulárnymi endotelovými bunkami, pri ich mutácii je proces tvorby kapilár narušený, na základe čoho vznikajú kavernómy. 5–15% pacientov s familiárnou formou ochorenia nemá pozitívnu mutáciu v uvedených génoch, preto sa predpokladá, že existujú aj ďalšie genetické lokusy (Labauge et al., 2007; Liquori et al., 2007; Morrison et al., 2016).

Okrem toho sa zistilo, že klinický priebeh ochorenia sa mení na základe typu prítomnej mutácie. Napríklad, počet symptomatických pacientov bol nižší vo vyšetrenej skupine pacientov s pozitívnou CCM2 – 55,2 %, v skupine pacientov s pozitívnou CCM1 63,4 % a CCM3 67,9 %. **Za najťažšiu formu ochorenia sa považuje FCKM s typom mutácie CCM3** (Denier et al., 2006), približne 90 % pacientov majú mnohopočetné lézie, manifestujúce sa vo forme intracerebrálnej hemorágie, často už vo veku 20 rokov a skôr.

## Zobrazovacie vyšetrenia

Zlatým štandardom diagnostiky FCKM je realizácia magnetickej rezonancie (MR) mozgu, ktorá by mala zahŕňať susceptibility-weighted imaging (SWI) sekvenciu alebo gradient echo sekvenciu (GRE), ktorá je vysoko citlivá pre hemosiderín. V MR obraze sa stretávame s viacerými léziami s veľkosťou od niekoľkých milimetrov do niekoľkých centimetrov.

Tab. Klasifikácia CKM podľa Zabramski, 1994

	MR signál	Histopatológia	Klinická korelácia
Typ 1	T1: hyperintenzívne jadro T2: hyperintenzívne alebo hyperintenzívne jadro	subakútna hemorágia	akútna hemorágia, vysoké riziko relapsu krvácania
Typ 2	T1: sieťovitý kombinovaný signál jadra T2: sieťovitý kombinovaný signál jadra s hyperintenzívnym okrajom	lézie s hemorágiami a trombózami rôzneho dátumu	
Typ 3	T1: izo- alebo hypointenzita T2: hypointenzívne lézie s hypointenzívnym okrajom, ktorý objektívne zväčšuje veľkosť lézie	chronická hemorágia s depozitmi hemosiderínu vnútri a okolo lézií	
Typ 4	T1: bez vizualizácie T2: bez vizualizácie GRE: punktiformné hypointenzívne lézie SWI: punktiformné hypointenzívne lézie	malé CKM alebo teleangiektázie	pravdepodobne predstavujú skutočne nové lézie

Veľkosť lézií sa časom mení, pričom sa môžu aj znižovať, zároveň ale ich počet celoživotne pribúda.

Intravenózne podanie gadolína nie je pri identifikácii samotných kavernóznych malformácií nutné, ale je dôležité pri diferenciálnej diagnostike iných cievnych anomálií (teleangiektázií, arteriovenózných malformácií, aneuryziem) (Haasdijk et al., 2012).

V roku 1994 Zabramski navrhol **klasifikáciu CKM dľa MRI nálezu a histopatológie** (tabuľka). Lézie sa vyskytujú prevažne v mozgu, ale boli opísané aj v mieche (5%), sietnici (5% pacientov), koži (9%), pečeni, obličkách (Morrison et al., 2016). Skrining pozitivity mutácií charakteristických pre FCKM je niekedy užitočný na zistenie diagnózy u pacientov vykazujúcich atypické MRI lézie. Odporúča sa pravidelná realizácia kontrolného **MR vyšetrenia mozgu** (raz ročne), pretože časom sa môžu vyskytnúť ďalšie aj asymptomatické lézie.

### Diferenciálna diagnostika

V prípadoch atypických hemoragických MRI lézií diferenciálna diagnostika FCKM zahŕňa vylúčenie arteriovenózných malformácií, venózných malformácií, teleangiektázií, vaskularizovaných nádorov ako hemangioblastóm, metastáz s hemoragickými prejavmi, ako aj etiologie intraparenchýmových hemorágií pri cerebrálnej amyloidnej angiopatii.

### Terapia

Liečba záchvatov a bolesti hlavy je symptomatická. Vzhľadom na prítomnosť početných kavernómov prichádza chirurgická, respektíve rádioterape-

utická liečba do úvahy len v prípade symptomatických lézií (spôsobujúcich neurologický deficit, rozvoj ťažkej farmakorezistentnej epilepsie, lézií s rekurantnými krvácami).

O mikrochirurgickej operácii je potrebné uvažovať pri krvácajúcom alebo symptomatickom subkortikálnom uloženom kavernóme, ktorý je možné odstrániť pomocou neuronavigácie a iných moderných techník s minimálnou traumatizáciou okolitého mozgového tkaniva. Pokiaľ neurochirurg neindikuje operačné riešenie hlbšie uložených kavernómov (napríklad v mozgovom kmeni), do úvahy prichádza možnosť stereotaktickej rádiochirurgie gama nožom, cieľom ktorej je obliterácia prívodných ciev a zamedzenie riziku opakovaného krvácania (Liščák, 2009).

Aktuálne sa skúma terapeutický efekt liečby **statínmi, vitamínom D3** a niektorými inými látkami, ktoré by mali zlepšovať vaskulárnu integritu a znižovať riziko vzniku hemoragických komplikácií. V rámci prevencie rastu nových a rozvoja existujúcich lézií sa skúma efekt terapie inhibitorom proteínkinázy sorafenibom, ktorý má antiangiogénny účinok. Neodporúča sa aplikácia antiagregačnej terapie, antikoagulačná terapia je u pacientov s FCKM kontraindikovaná (Haasdijk et al., 2012).

### Prognóza

FCKM je progredujúcim ochorením s výraznou koreláciou medzi vekom pacienta a počtom lézií. Výskyt hemoragickej príhody sa odhaduje 2–5% na 1 léziu za rok. **Lokalizácia lézií v oblasti mozgového kmeňa a bazálnych**

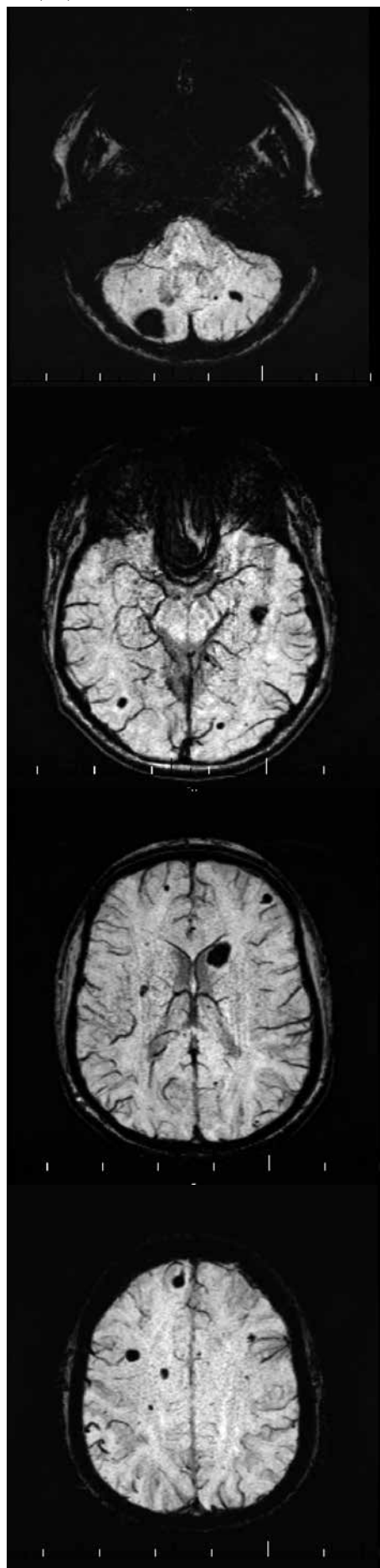
**ganglií zhoršuje prognózu** (Haasdijk et al., 2012). Podľa dostupných informácií je vo väčšine prípadov dlhodobá prognóza pomerne priaznivá, s autonómiou zachovanou v 80% prípadov. Genetické poradenstvo sa malo ponúkať postihnutým rodinám spolu s informáciami o 50% riziku dedenia mutovaného génu. Pacienti s familiárnou formou CCM majú väčšie riziko cerebrálnych hemorágií počas tehotenstva v porovnaní s pacientmi so sporadickou formou CCM (Choquet et al., 2015).

### Kazuistika

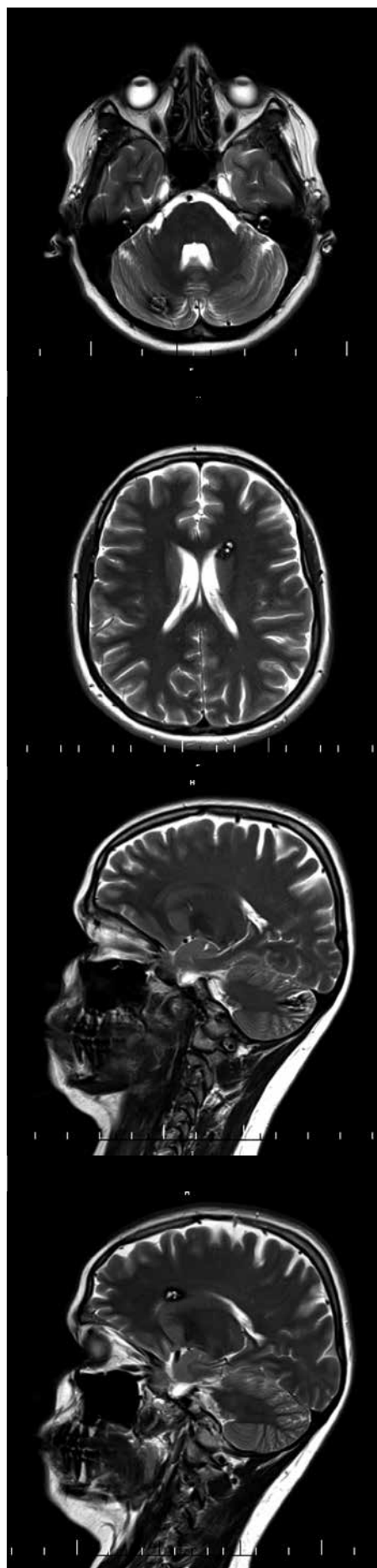
Pacientku 27 rokov bez známej internej komorbidity odoslal v júni 2018 ambulantný neurológ na akútnu hospitalizáciu pre neustupujúce bolesti hlavy, nevysvetliteľné doteraz realizovanými vyšetreniami.

Od roku 2016 bola pacientka sledovaná ambulantným neurológom s diagnózou neuralgia trojklaného nervu vľavo (vtedy subjektívne udávala bolesti v oblasti ľavého ucha s vyžarovaním do oblasti ľavého oka tlakového charakteru v trvaní 2 hodiny denne), nasadená bola terapia karbamazepínom s dobrým klinickým efektom. Ambulantne absolvovala EEG vyšetrenie s normálnym nálezom, ďalej MR vyšetrenie krčnej chrbtice, hrudnej chrbtice s veku primeraným nálezom a nakoniec EMG testom bola verifikovaná tetánia. Následne v apríli 2018 mala recidívu ťažkostí, preto bol v terapii namiesto karbamazepínu nasadený pregabalín s dobrým efektom, avšak po absolvovaní rehabilitácie (magnetoterapie a laseroterapie na oblasť hlavy a krčnej chrbtice) sa stav znovu zhoršil, obnovili sa bolesti v oblasti pravej polovice hlavy, bez efektu po *de novo* nasadení karbamazepínu, preto bola v máji 2018 odoslaná na MR vyšetrenie mozgu, priebehy trojklaných nervov boli bez jednoznačnej kompromitácie, vizualizované boli viacpočetné ložiskové lézie supra – a infratentoriálne, charakteru mnohopočetných kavernómov – nález nebol ambulantným neurológom indikovaný na ďalšie riešenie a diagnostiku, nepredpokladalo sa, že môže byť podkladom ťažkostí pacientky (obrázok 1, obrázok 2).

**Obr. 1.** MR vyšetrenie mozgu pacientky s FCKM, mIP(SW) sekvencia



**Obr. 2.** MR vyšetrenie mozgu pacientky s FCKM, T2 sekvencia



Subjektívne pri prijatí pacientka udávala zhoršenie stavu v trvaní cca týždeň, počas tohto obdobia mala bolesti v oblasti záhľavia a temena, bolesti za ušami tlakového charakteru bez vegetatívneho sprievodu, mala stále bolesti rôznej, ale väčšinou miernej intenzity. Objektívne pri prijatí bol prítomný neurotopicky normálny nález. Vzhľadom na prítomnosť mnohopočetných kavernózných ložísk v intrakrániu sme supponovali cerebrálnu kavernomatózu (sporadickú, respektíve familiárnu formu). Na vylúčenie extrakraniálnych kavernómov sme doplnili vyšetrenie očného pozadia, USG vyšetrenie pečene a obličiek, pri ktorých sa prítomnosť ložísk patologickej vaskularizácie nepotvrdila.

Bolesti hlavy sme prisúdili samotnej cerebrálnej kavernomatóze s možným podielom tenznej cefalee, preto sme začali terapiu amitriptylínom v dávke 25 mg denne s dobrým klinickým efektom.

Vzhľadom na doplnenú anamnézu (matka pacientky a súrodeneц v minulosti absolvovali MR vyšetrenie mozgu pre bolesti hlavy bez preukázania prítomnosti kavernómov v intrakrániu) sme predpokladali sporadickú formu ochorenia, pacientku sme odoslali na konzultáciu do ambulancie klinickej genetiky. Po realizácii genetického vyšetrenia sa však potvrdila familiárna forma ochorenia – zistila sa pozitívna mutácia génu PDCD10. Stav bol uzavretý ako cefalea kombinovanej etiológie – pri familiárnej forme cerebrálnej kavernóznej malformácie 3. typu (CCM3) s tenznou zložkou.

Pacientka je doteraz sledovaná ambulantným neurológom v spádovej ambulancii, je v dobrom klinickom stave, bez ložiskovej neurologickej symptomatiky. Nasledujúca kontrolná MR mozgu je naplánovaná na máj 2019, zároveň je na vylúčenie extracerebrálnych kavernómov naplánovaná aj realizácia MR vyšetrenia lumbálnej chrbtice (ostatné úseky miechy boli bez dôkazu prítomnosti patologických ložísk).

### Záver

U našej pacientky sa geneticky potvrdila diagnóza familiárnej cerebrálnej kavernóznej malformácie. Mutácia génu PDCD10 sa vyskytuje u 10–16 % pa-

cientov s pozitívitou genetických markerov, čiže je rovnako zriedkavá ako aj samotná diagnóza.

Počet kavernómov môže celoživotne pribúdať, čo pre našu pacientku znamená riziko vzniku závažných komplikácií – vznik ložiskovej neurologickej symptomatiky, zvýšené riziko intracerebrálnych krvácaní a rozvoj epileptického syndrómu.

#### Literatúra

1. Denier C, Labauge P, Bergametti F, Marchelli F, Riant F, Arnoult M, Maciazek J, Vicaut E, Brunereau L, Tournier-Lasserre. Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann Neurol*. 2006; 60: 550–556.
2. Choquet H, Pawlikowska L, Lawton MT, Kim H. Genetics of cerebral cavernous malformations: current status and future prospects. *J Neurosurg Sci*. 2015; 59(3): 211–20.
3. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 237–244.
4. Liquori CL, Berg MJ, Squitieri F, Leedom TP, Ptacek L, Johnson EW, Marchuk DA. Deletions in CCM2 are a common cause of cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet*. 2007; 80: 69–75.
5. Liščák R. Radiochirurgie gama nožem: princípy a neurochirurgické aplikácie. Praha: Grada, 2009: 196–201. ISBN 978–80–247–2350–1
6. Morrison L, Akers A. Cerebral Cavernous Malformation, Familial. 2003 Feb 24 [Updated 2016 Aug 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018.
7. Haasdijk RA, Cheng C, Maat-Kievit AJ, Duckers HJ. Cerebral cavernous malformations: from molecular pathogenesis to genetic counselling and clinical management. *European Journal of Human Genetics* 2012; 20: 134–140.
8. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D, Brown G. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994; 80:422–32.

Článok je prevzatý z:  
*Neurol. praxi* 2020; 21(2): 230–234

**MUDr. Júlia Travkina**  
Neurologické oddelenie  
NšP Sv. Lukáša  
Hodská 373/38, 924 01 Galanta  
travkinova@gmail.com

