

Ärftliga småkärlssjukdomar

Pia Andersen

Biträdande överläkare

Kognitiv mottagning/Kognitiv forskning

Tema Inflammation och Åldrande, Karolinska universitetssjukhuset

Specialist i neurologi

Doktorand på KI



Karolinska
Institutet

 **KAROLINSKA**
UNIVERSITETSSJUKHUSET

När du hör klappret av hovar, tänk häst och inte zebra

- Professor T Woodward på Maryland School of Medicine till sina studenter på 1940-talet



= Vi alla inom vården ska tänka på de vanligaste diagnoserna när patienten beskriver sina symtom

- Men... **Kom ihåg att zebror finns**

Innehåll

- Stroke
- Småkärlssjukdomar
- Vaskulär kognitiv problematik och demens
- CADASIL
- CARASIL
- AD-HTRA1
- PADMAL
- COL4A1-COL4A2 relaterade mikroangiopatier
- Sammanfattning och ”varför”



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Stroke

Samlingsnamn för skador som orsakas av:

- 1) Propp i hjärnan = ischemisk stroke
- 2) Intracerebral blödning = hjärnblödning = hemorragisk stroke

WHO rapporterar:

- 15 miljoner personer i världen får stroke varje år
- 1/3 dessa dör till följd av sin stroke
- 1/3 får permanenta skador

25-30% av personer som överlever en stroke utvecklar kognitiva problem och demens

Behandlingsbara riskfaktorer ligger bakom de flesta fall av stroke (>80%)



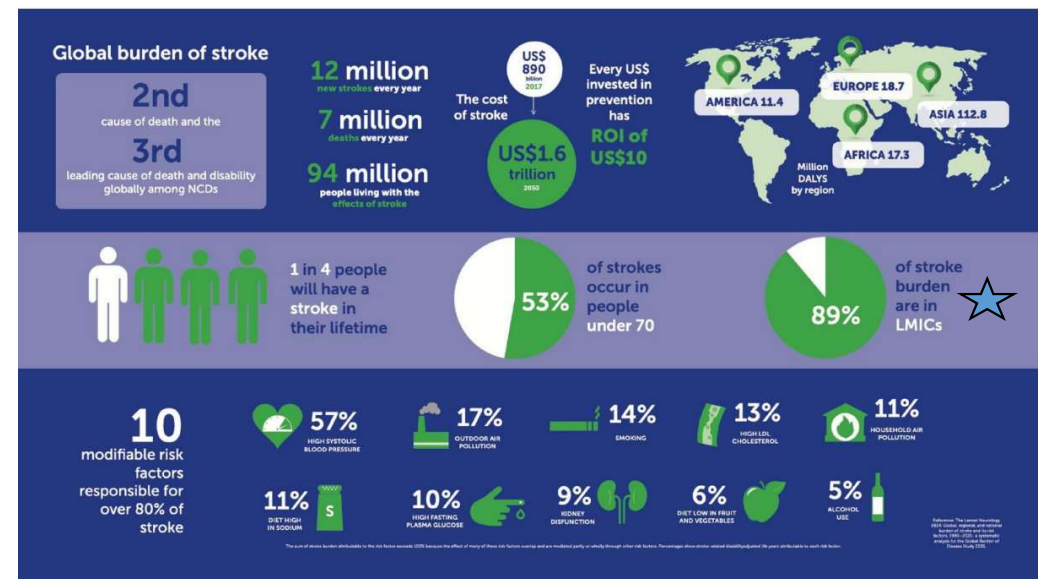
Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025

International Journal of Stroke
2025, Vol. 20(2) 132–144
© 2025 World Stroke Organization
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/17474930241308142
journals.sagepub.com/home/ijso
Sage

Valery L Feigin¹, Michael Brainin², Bo Norrving³,
Sheila O Martins⁴, Jeyaraj Pandian⁵, Patrice Lindsay⁶,
Maria F Grupper⁷ and Ilari Rautalin^{1,8}



Antalet stroke har minskat i höginkomstländer men är fortfarande högt i låg- och medelinkomstländer.★

Stroke i Sverige



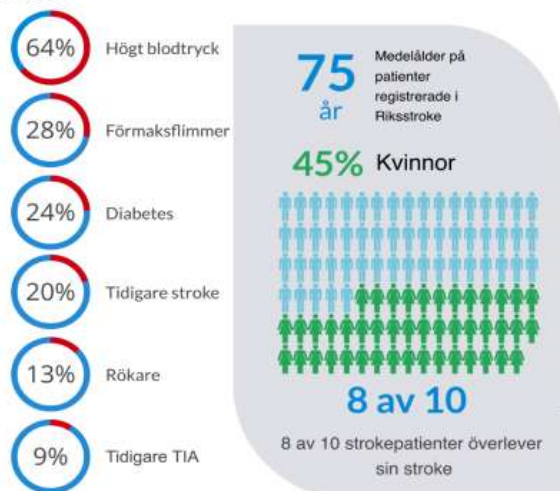
Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Riksstroke i siffror 2023



Riskfaktorer för stroke



RIKSSTROKE
The Swedish Stroke Register

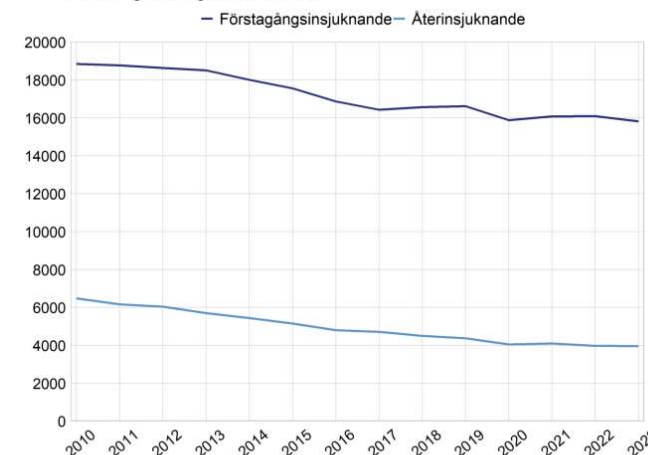
Antalet personer som fått stroke har minskat successivt under de senaste 15 åren

-trots att invånartalet har ökat med en miljon under samma tid

-andelen återinsjuknande i stroke har också minskat

- Riskfaktorer sköts bättre
- Hälsosammare livvanor

Antal registreringar i Riksstroke



Figur 2. Antalet registreringar i Riksstroke 2010–2023, uppdelat på förstagångs- och återinsjuknanden.

Småkärlssjukdomar



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Den vanligaste orsaken till vaskulär kognitiv problematik och vaskulär demens

Vanligaste bakomliggande orsaker:

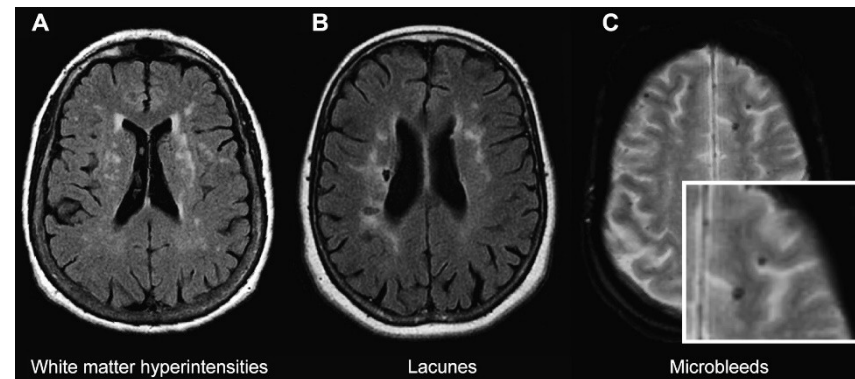
- Högt blodtryck
- Höga blodfetter
- Diabetes
- Hög ålder

→ leder till förändringar i kärlen

- Kärlväggen blir tjockare och stelare
- Hålrummets diameter (lumen) blir mindre

Magnetkamera av hjärnan visar:

- Vitsubstansförändringar (A)
- Små infarkter som kallas lakunära infarkter (2-15mm i diameter) (B)
- Mikroblödningar och mikroinfarkter (C)



Anamnes och status vid vaskulär kognitiv problematik



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Akut debut av symtom kan kopplas till problematik efter stroke
- Problem med koncentration, uppmärksamhet, initiativförmåga, planerings- och organiseringsförmåga = exekutiva problem
- Även minnesproblem rapporteras ofta – det vanligaste är dock problem med arbetsminnet, inte det episodiska minnet
- Personen blir långsammare både psykomotoriskt och motoriskt
- Neurologiska symtom: gångproblem och balansproblem är typiska
- Inkontinens
- Vanligt att symptombilden varierar – symtom går upp och ner
- Ökad känslighet och ökad förvirring t ex i samband med infektioner, dålig sömn, vätskebrist, nedsatt intag av mat etc.
- Vanligt med samtidig depression och eller ångest, affektlabilitet, apati
- Med vaskulär demens kan även paranoia, hallucinationer, aggressivitet och andra BPSD-symtom förekomma

Vaskulära kognitiva problem innefattar

- Nedsatta exekutiva funktioner
 - uppmärksamhet, koncentration, arbetsminne
 - initiativförmåga
 - planeringsförmåga och organiseringsförmåga
- Psykomotorisk förlångsamning, nedsatt processhastighet
- Språkliga problem, ofta ordsökningsproblem
- Känslighet för stress – stressen förvärrar alla symtom
- Uttrötthet (hjärntrötthet)
- Vaskulär problematik finns ofta som en bidragande faktor hos många med t ex Alzheimer's sjukdom, vilket påverkar bilden.
 - Blanddemens

Elena 54 år

- Sammanboende med maken, vuxna barn
- Gymnasieutbildning och arbetar som administratör
- Aldrig rökt
- Måttligt med alkohol
- Inga kända grundsjukdomar
- Tar inga mediciner
- 171cm och 65 kg
- Alltid tränat, springer 4-5 ggr/v

Elena 54 år

- Söker akut pga
 - sluddrigt tal sedan 12 dagar
 - sämre motorik i höger hand och även högra benet har blivit svagare
 - sämre koordination



Magnetkamera
visar en infarkt
i pons

**Elena har fått
en ischemisk
stroke**

Elena 54 år

Inga sedvanliga riskfaktorer för stroke:

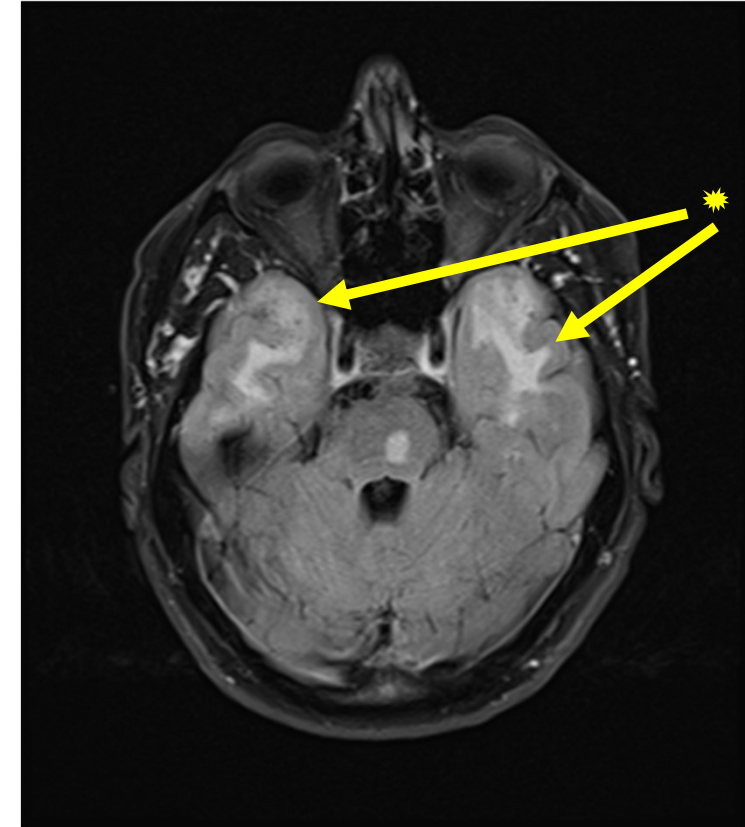
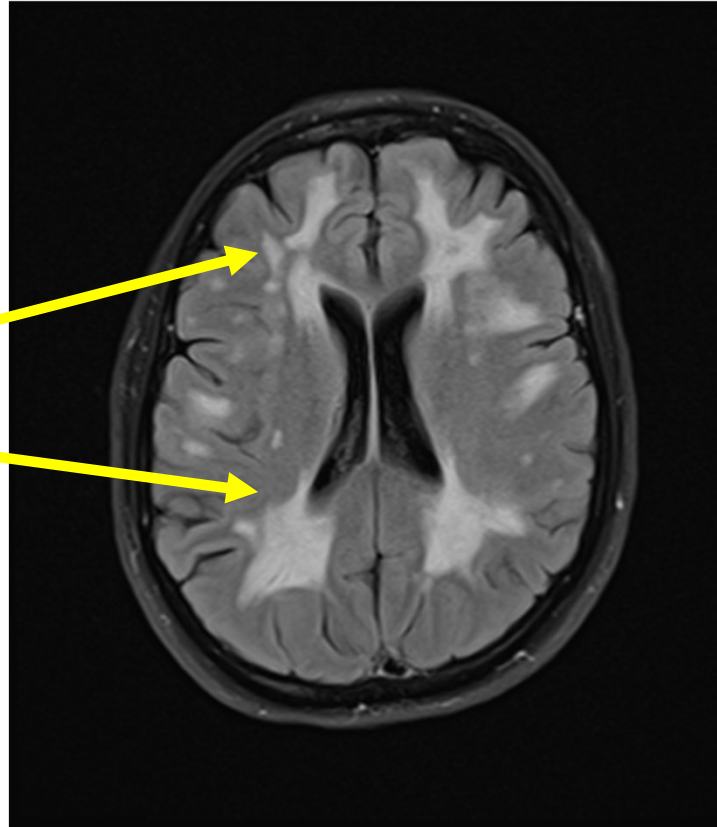
- Normalt blodtryck
- Normala blodfetter
- Ingen diabetes
- Icke rökare, normal vikt, tränar regelbundet
- Inga droger
- Hjärtundersökningar utan avvikelser
- Undersökning av kärlen utan avvikelser

Elena 54 år

Magnetkamera av
hjärnan:

Omfattande
vitsubstans-
förändringar
=småkärls-
förändringar

- Framförallt i
främre tinning-
loberna ✨



Elena 54 år



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Mor är 74 år och frisk
- Far 75 år och haft 2 stroke och utvecklat kognitiva problem under de senaste åren
- Bror är 52 år har haft stroke vid 30 års ålder
 - utredd och diagnostiserats med CADASIL
- Även farbror har diagnosen CADASIL
- Elena remitteras till utredning på Klinisk Genetik
 - Efter diskussioner och bedömning tas ett blodprov
 - konstateras bära den samma gen-varianten som brodern och farbron (även far) har
- **Elena får diagnosen CADASIL**

CADASIL

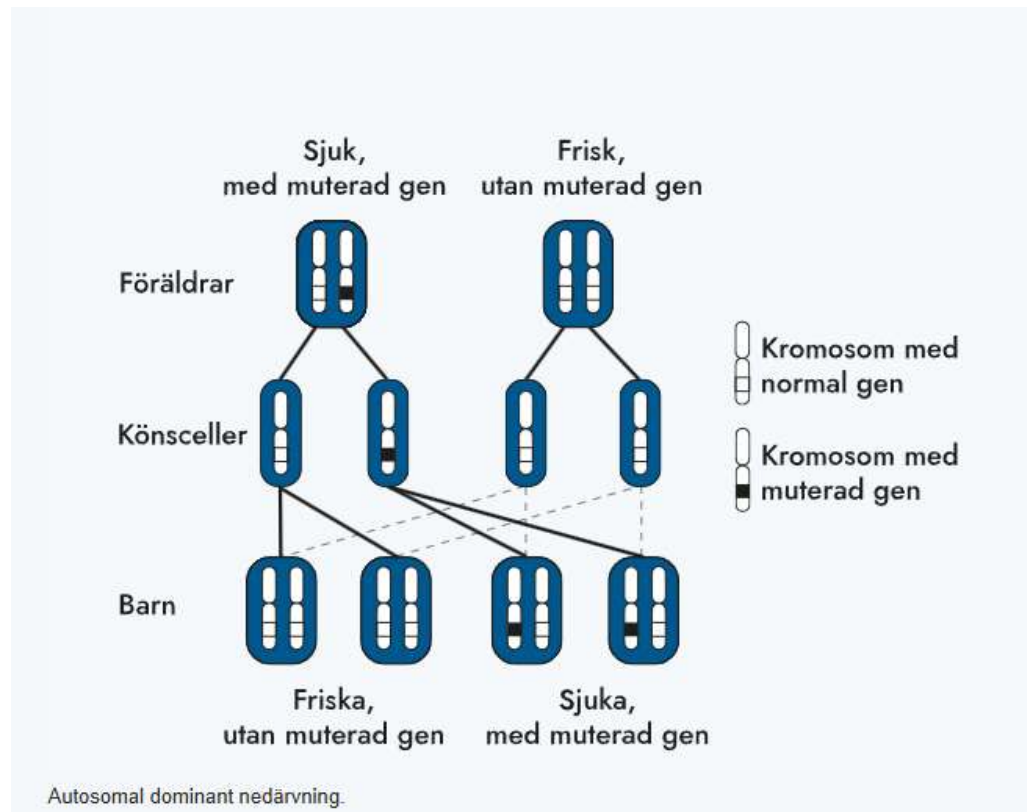


Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

- **C**erebral **A**utosomal **D**ominant **A**rteriopati med **S**ubkortikala **I**nfarkter och **L**eukoencephalopati (vitsubstansförändringar)
- Den vanligaste av monogena småkärlssjukdomar och orsaken till ärftlig stroke
- Bakomliggande orsak: variant i *NOTCH3* gen upptäcktes 1996
- Förekommer runt omkring världen, på varje bebodd kontinent och med alla etniska bakgrunder
- Studier av prevalens världen runt saknas
- Minimum-prevalens tros vara 2-5/100 000
= i Sverige borde det finnas minst 200-500 personer med CADASIL
- Underdiagnostiserad

Autosomal dominant nedärvning



Varje barn till en person med mutation (= variant):

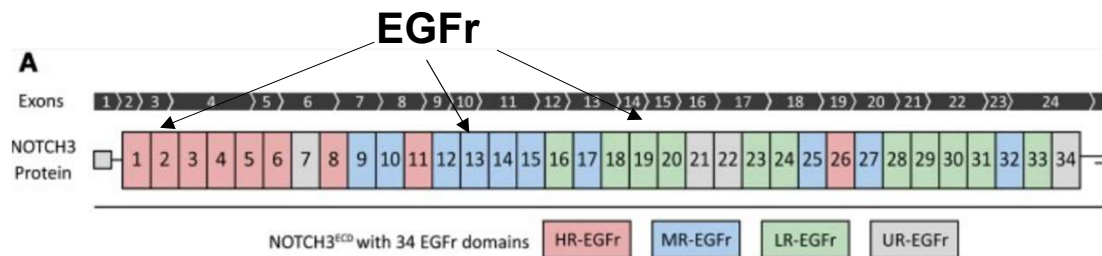
- har 50% risk att ärva mutationen
- och 50% möjlighet att inte ärva den

Socialstyrelsen: CADASIL

CADASIL

- Orsakas av en variant (= mutation) i *NOTCH3*-genen i kromosom 19
- Genen kodar för ett protein som heter NOTCH3
 - har betydelse för utveckling och funktion av kärlväggarnas muskelceller
- Varje sjukdomsorsakande variant av *NOTCH3* genen påverkar områden av NOTCH3-proteinet som kallas EGFr domäner

→ leder till felveckning av denna del av proteinet



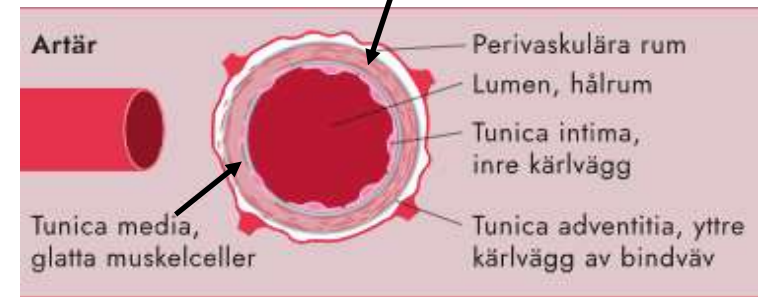
Hack et al. Brain 2022. Three-tiered EGFr domain risk stratification for individualized *NOTCH3*-small vessel prediction



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Blodkärlens väggar är uppbyggda av flera lager, där glatta (= icke-viljemässigt styrda) muskelceller reglerar sammandragningen av kärlen



Olika delar av proteinet (EGFr) kopplas till 3 olika riskgrupper

HR =Hög risk

-symtom av sjukdomen kommer vid yngre ålder och är ofta svårare

MD= Medelhög risk

LR= Låg risk

-symtom kommer vid äldre ålder och är ofta lindrigare

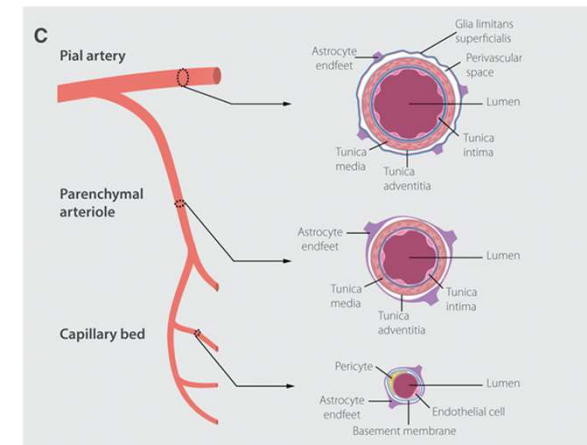
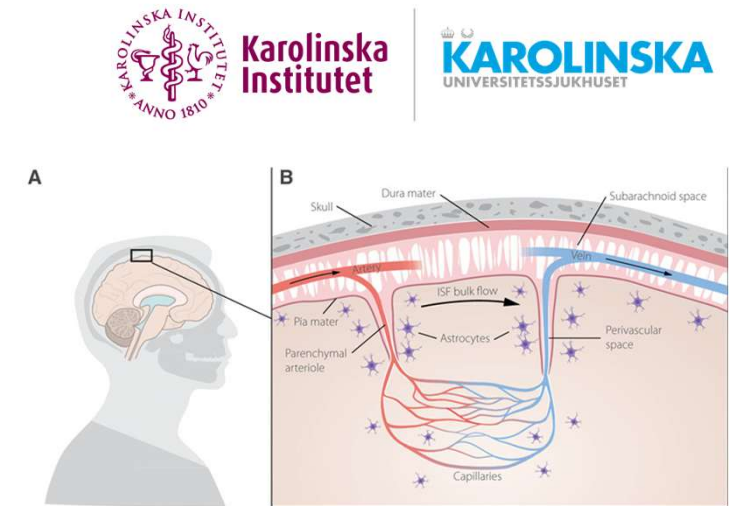
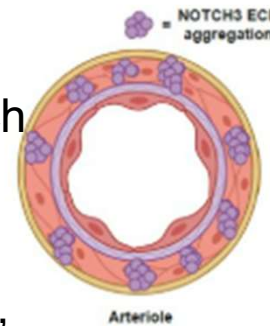
UR=Unknown =okänd risk

CADASIL

- Det felveckade proteinet klumpas ihop runt glatta muskelceller och anhopas med andra proteiner och **formar finkornigt material GOM = granulärt osmiofilt material**

→ Kärlväggarna i artärerna blir stelare och tjockare, och hålrummets diameter (lumen) blir mindre

- GOM kan upptäckas i kärlen i hjärnan, huden, njurar, muskler
- Hudbiopsi kan visa GOM vid elektronmikroskopi
 - kan användas vid diagnostik av CADASIL
- CADASIL-symtom är dock neurologiska/psykiatriska



K Coupland, U Lendahl, H Karlström Role of NOTCH mutations in the cerebral small vessel disease Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, *Stroke* 49(11) 2018: 2793-2800

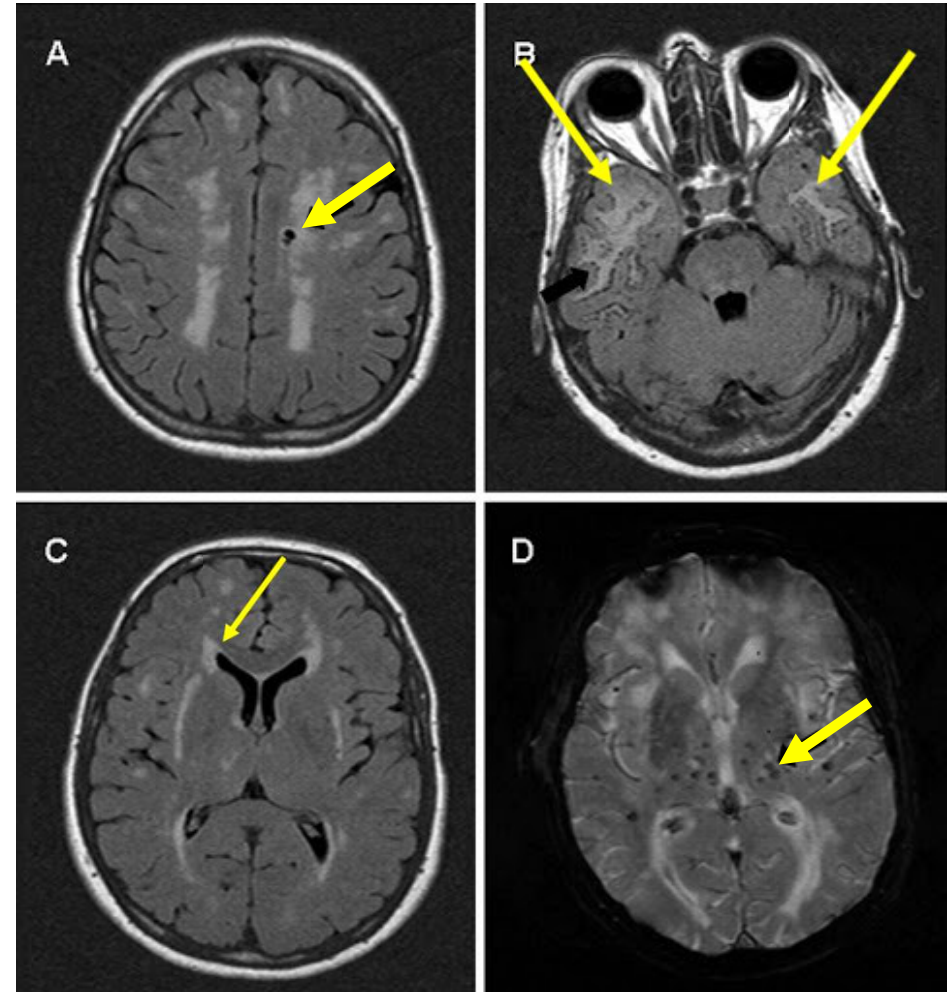
CADASIL -diagnos

- Sjukdomsorsakande variant (mutation) i *NOTCH3* gen
= diagnos
- Personen kan vara
 - asymptomatisk/pre-symtomatisk
 - symtomatisk
- Genetisk testning är idag "Golden standard"
 - Hudbiopsi som visat GOM kan fortfarande också användas vid diagnostik

CADASIL - neuroradiologi

Magnetkamera av hjärnan visar:

- symmetriska och bilaterala vitsubstansförändringar (C)
- främst i **främre tinninglob** (B)
- lakunära (= mycket små) infarkter (A)
- mikrobldningar (D)
- **OBS! Den radiologiska bilden $\neq$ diagnos**
Vitsubstansförändringar i främre tinninglob
bör dock väcka en misstanke om CADASIL



CADASIL- symtom

- **Migrän**, oftast med svåra aura-symtom
- **TIA/ischemisk stroke** (ca 60%)
 - ofta redan vid 40-50 års ålder

OBS! ofta utan kardiovaskulära riskfaktorer

- **Psykiatriska symptom** (ca 20%)
 - framför allt apati och depression
- **Kognitiv problematik och demensutveckling**
 - vaskulär kognitiv problematik och hjärntrötthet
 - med tiden: vaskulär demens



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

CADASIL



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

CADASIL är underdiagnostiserad

Fler patienter finns än vad vi känner till idag

Det finns säkerligen många med sen debutålder för symtom, eller med lindriga symtom, som inte har fått rätt diagnos.

Det finns en enormt stor variation i den kliniska bilden mellan individer

- både mellan olika familjer
- men även inom samma familj

Vissa får en stroke redan före 40 års ålder och försämras snabbt

- ofta motoriken, ffa gången och balansen
- utvecklar kognitiv svikt och demens

Vissa får aldrig stroke och utvecklar symtom först senare i livet

EGFr riskgrupp och riskfaktorer som rökning, högt blodtryck och DM

- kopplas till tidigare symtomdebut och svårare symtom

CADASIL- behandling

- Botande behandling för sjukdomen finns inte
- Ej möjligt att hindra TIA/stroke med läkemedel/påverka sjukdomsprocessen
- Behandla sedvanliga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar
 - rökning, DM och högt blodtryck försämrar prognosen
- Efter TIA/stroke sätts trombocythämmande läkemedel (Trombyl/Klopidogrel) ofta in, och statin vid förhöjda blodfetter
 - effekten mot CADASIL-processen är dock oklar
- Symtomatisk behandling vid psykiatriska symtom och vid epilepsi
- Viktigt med tillräckligt vätskeintag = att undvika uttorkning!
- Läkemedelsstudier pågår
 - vaccination mot det skadliga proteinet testas (än så länge djurstudier)

CADASIL

Vascern.eu: Do's and Don'ts CADASIL

Antiplatelet Agents

Antiplatelet agents are often used as a preventive treatment in patients with CADASIL after an ischemic event or in the presence of small deep infarcts on imaging. However, the efficacy of antiplatelets in stroke prevention in CADASIL is not proven.

WHAT IS RECOMMENDED

- Use antiplatelet agents (aspirin or clopidogrel) only after the occurrence of clinical ischemic events (transient ischemic attack or completed stroke). Discuss this indication in presence of covert cerebral infarcts (symptomatic or radiologically visible on MRI).

WHAT YOU SHOULD NOT DO

- Prescribe antiplatelet drugs in the absence of cerebral infarcts on MRI or clinical ischemic events.

CADASIL

Vascern.eu: Do's and Don'ts CADASIL

Statin Therapy

Statin therapy is not recommended in CADASIL patients to prevent stroke related to disease.

WHAT IS RECOMMENDED

- Prescribe statins only in presence of a clear indication distinct from the occurrence of ischemic stroke manifestations presumably related to the disease.

WHAT YOU SHOULD NOT DO

- Prescribe statins in CADASIL patients after an ischemic stroke presumably related to the disease in the absence of another indication.

Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology

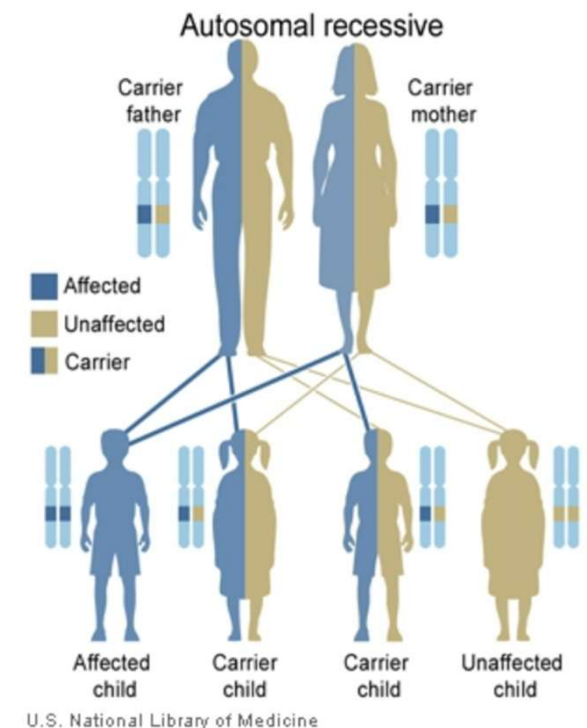
M. Mancuso^a, M. Arnold^b, A. Bersano^c, A. Burlina^d, H. Chabriat^e, S. Dobbie^f, C. Enzinger^g, A. Federico^h, A. Fillaⁱ, J. Finsterer^j, D. Hunt^k, S. Lesnik Oberstein^l, E. Tournier-Lasserre^m and H. S. Markusⁿ

Management

- Patients with CADASIL should be monitored for cognitive impairment and, when present, neuropsychological assessment and support should be offered.
- There is no evidence to support the use of antiplatelet agents in patients with CADASIL who have not suffered clinical ischaemic stroke.
- Patients with CADASIL should not receive thrombolysis for acute small-vessel ischaemic stroke (which is almost always the case).
- Statin therapy is not recommended for a patient with CADASIL who has normal cholesterol, even after stroke, but is not contraindicated.
- There is no evidence contraindicating the use of triptans in patients with CADASIL with migraine. Initial guidance was that triptans were contraindicated in patients with cerebrovascular disease such as CADASIL, but recent data suggest that they are safe in CADASIL and helped migraine episodes in about half of cases [12].
- There is no evidence to recommend acetazolamide; trials of its use are required.
- Patients with CADASIL can be treated with psychiatric drugs according to guidelines for other cerebrovascular disorders.
- Anticoagulants are not recommended for stroke prophylaxis in CADASIL due to the risk of intracerebral haemorrhage, but they are not contraindicated if there is another strong indication (e.g. atrial fibrillation, pulmonary embolism).
- There is no evidence to contraindicate the use of oral contraceptives.
- Anaesthetic procedures maintaining haemodynamic stability, and avoiding hypotension, are recommended for patients with CADASIL undergoing surgery.

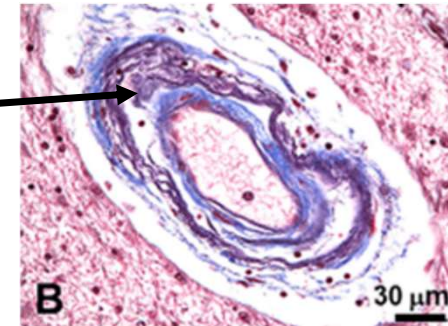
CARASIL

- **Cerebral Autosomal Recessiv Arteriopati med Subcortikala Infarkter** och **Leukoencefalopati**
- Bakomliggande orsak: bi-alleliska varianter i *HTRA1* gen i kromosom 10 (upptäcktes 2009)
- Extremt sällsynt sjukdom
 - ca 50 fall rapporterats i världen
 - flest fall har rapporterats i Asien
 - ett fåtal fall har rapporterats i Europa
 - prevalens ej känd



CARASIL

- *HTRA1* gen kodar för ett protein som är en typ av enzym (serinproteas).
 - HTRA1-protein förekommer både i celler i blodkärlen, huden och i benvävnad
 - Glatta muskelceller ersätts med bindväv
- Blodkärlen blir stela och trånga
- Degenerativa förändringar i bindväven påverkar även ben och hud



Tikka et al. Brain Pathology 2014. CADASIL and CARASIL

CARASIL

- Symtomdebut vid 20-40 års ålder
- Män drabbas oftare än kvinnor (3:1)

Symtom:

- Återkommande ischemiska stroke
- Kognitiv nedsättning och demensutveckling tidigt, vid 30-40 års ålder
- Depressivitet
- Håravfall (hos män)
 - spondylos
 - diskbråck
- Sjukdomen är relativt snabbt progredierande
 - gångproblem och demensutveckling sker tidigt
 - patienten kan bli sängbunden 10 år efter symtomdebut



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET



Fukutake. Journal of stroke and cerebrovascular diseases 2011. CARASIL

CARASIL

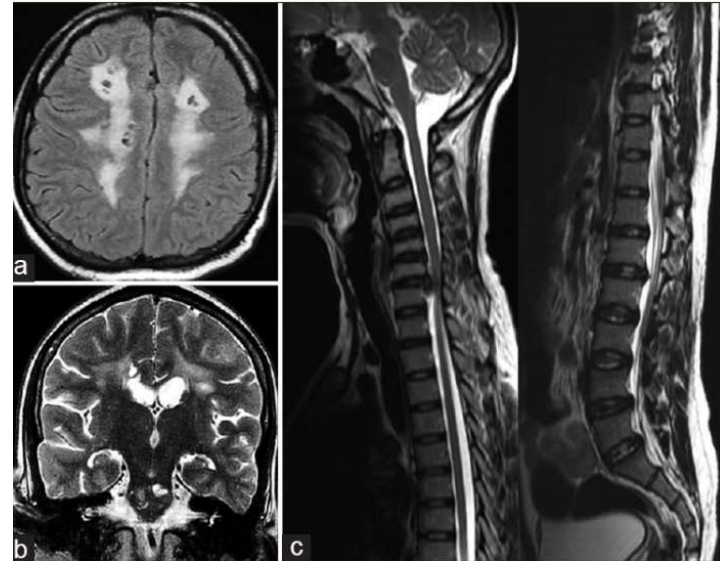
Magnetkamera av hjärnan visar:

- Lakunära infarkter
- Omfattande vitsubstansförändringar

Diagnos: Genetisk testning

Behandling: Ingen specifik behandling finns

- Ej heller beprövade riktlinjer för behandling
- Det finns inte tillräckligt med kunskap om sjukdomen för att rekommendera sedvanlig trombocythämmande behandling (Trombyl/Klopidogrel) ens efter stroke/TIA.
- Hälsosamma livsvanor
- Behandling av sedvanliga kardiovaskulära riskfaktorer



Badachi et al. Ann Indian Acad of Neurology 2020. CARASIL: The backache, baldness, the brain attack syndrome. The Indian scenario.

Leo 58 år

- Sammanboende man med vuxna barn
- Icke rökare, sällan alkohol
- Medicinerar mot högt blodtryck sedan tidigare
- Ryggproblematik
- Diskbråck i halsryggen och smärtproblematik sedan 10 år
- Utvecklat utmattningssymtom på grund av den långvariga smärtproblematiken
- Balansproblem, koordinationss störning, ostadighet i benen samt domningar i händer och armar sedan ca 5 år

Leo 58 år



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Magnetkamera av hjärnan: relativt omfattande vitsubstansförändringar
- Omfattande utredning på neurologklinik
 - flera sjukdomar har uteslutits
- Leo upplever koncentrationsproblem. Sambon påpekar att han har dålig initiativförmåga och minne. Leo har inte längre klarat av att arbeta som lärare
- Remiss till minnesutredning
- Utredningen visar en bild som vid lindrig vaskulär demens

Leo 58 år

Innan minnesutredning, haft flera episoder med stroke/TIA

1) Plötsligt dubbelseende och yrsel

- Magnetkamera av hjärnan: mindre hjärnstamsinfarkt och utbredda vitsubstansförändringar ⚡ och några mikroblödningar
- Inget avvikande vid undersökning av hjärta eller i blodkärl
- Försämrade balans har kvarstått därefter

2) Liknande symtom för ca ett år senare

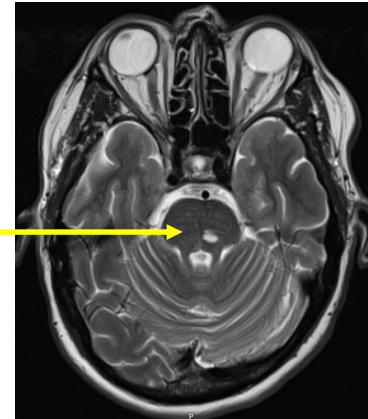
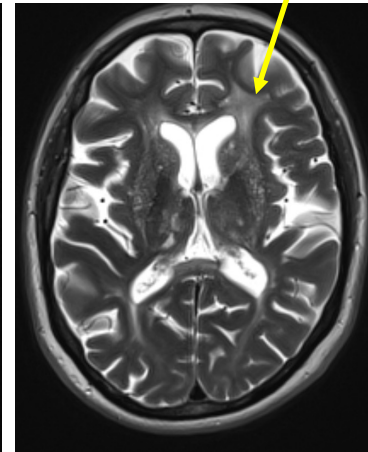
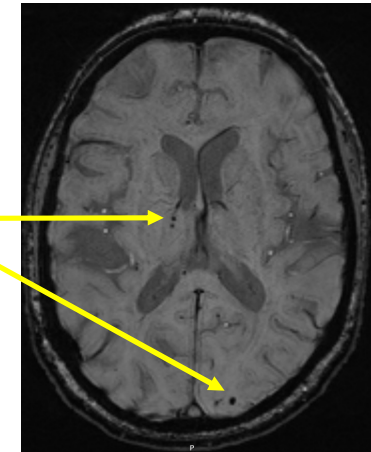
- CT skulle inget nytt

3) Ca 6 mån senare, åter dubbelseende och yrsel som förbättrats till nästa dag

- CT + CT angio utan tecken på färsk infarkt, blödning, ocklusion

4) Ytterligare ett år senare, åter dubbelseende

- MR hjärna: ny färsk infarkt i pons ⚡



Leo 58 år

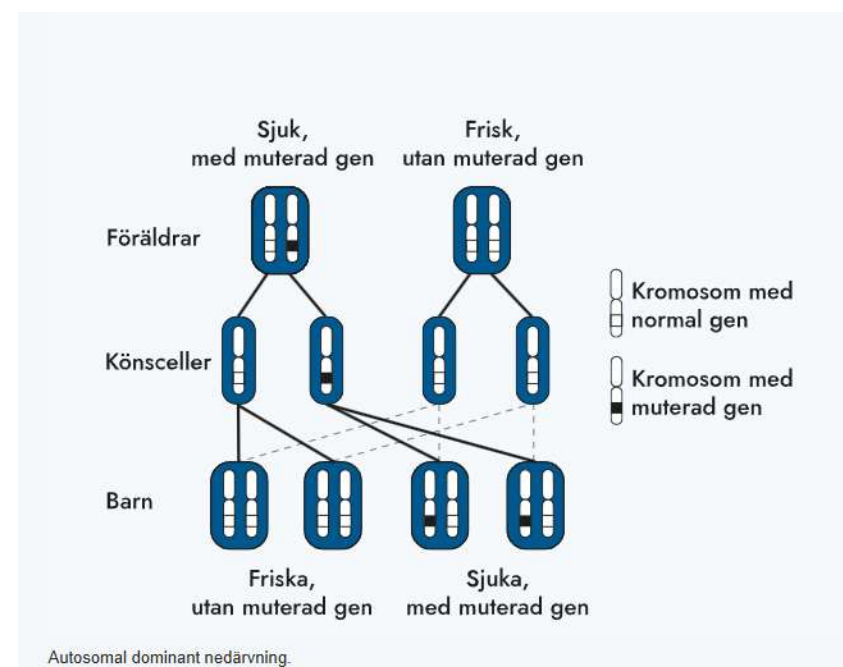
- Mor död efter massiv hjärtinfarkt redan vid 53 års ålder
- Far död i cancer vid ca 63 års ålder, ej kända stroke/TIA eller andra neurologiska problem
- Dotter har migrän med aura sedan 12 åå (Leo har inte migrän)

Ärftlig småkärslssjukdom ändå?

- Hudbiopsi visar ingen GOM = ej CADASIL
- Blodprov skickas för genetisk testning

AD-HTRA1

- Leos prov visar en variant i *HTRA1* gen i heterozygot form
 - kallas **Autosomal dominant HTRA1 (=AD-HTRA1)**
- Nyligen upptäckt tillstånd– har inget "riktigt" namn
- Sällsynt sjukdom. Enligt publikation i dec 2021: 77 kända familjer i världen
- Ingen behandling finns att erbjuda
 - Hälsosamma livsvanor
 - Behandling av kardiovaskulära riskfaktorer



AD-HTRA1

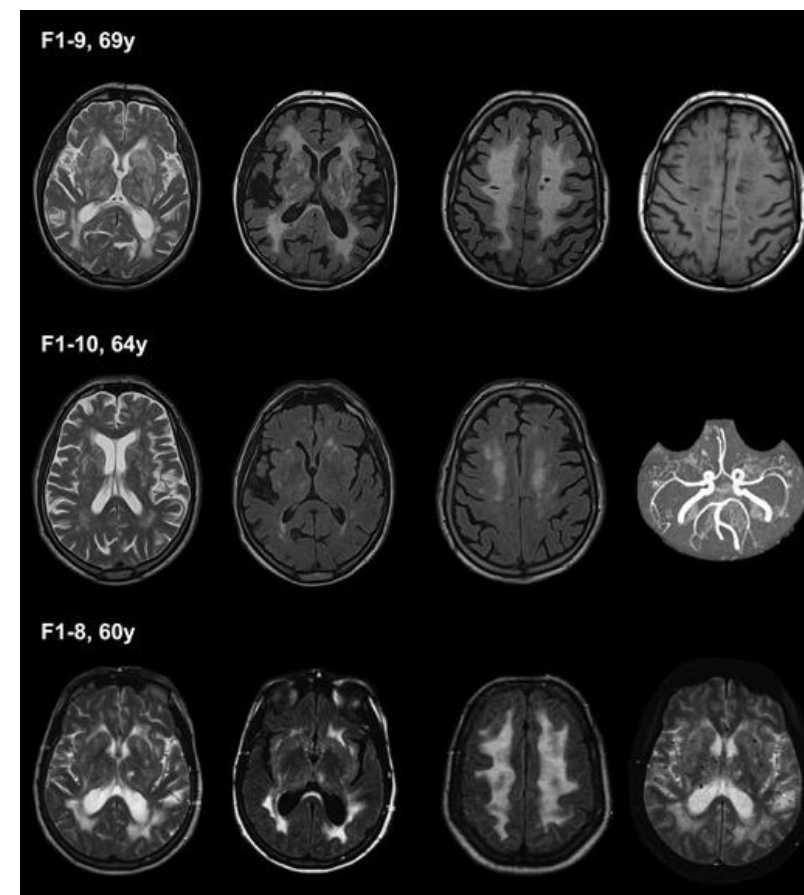
Den kliniska bilden liknar CARASIL men...

- Symtom börjar senare och försämras långsammare
 - första stroke ofta först vid 60 års ålder
- Mera sällan håravfall eller ryggproblem
- Mycket varierande symtombild mellan individer

Magnetkamera av hjärnan:

- 1) Lakunära infarkter
- 2) Vitsubstansförändringar
 - behöver inte vara omfattande
- 3) Mikroblödningar – mest i djupa hjärnområden

Diagnos: Genetisk testning



Verdura et al. Brain 2015. Heterozygous HTRA1 mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease

Sofia 50 år

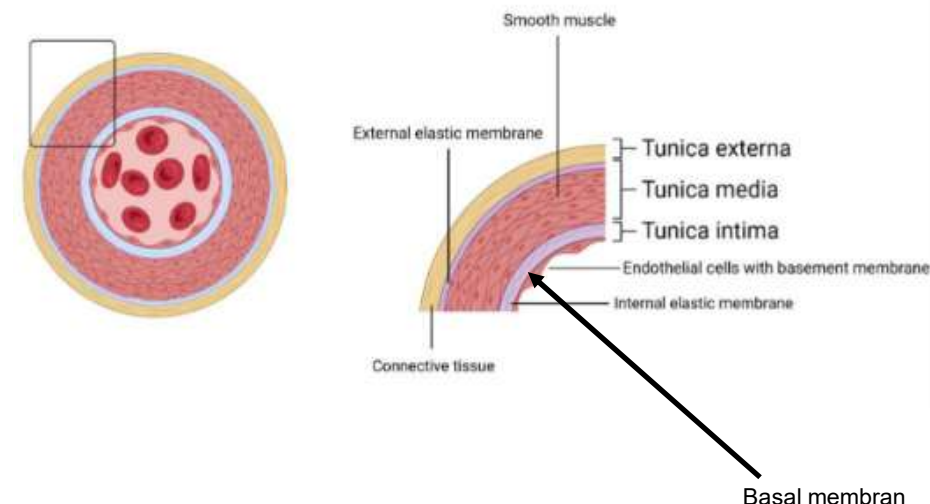
- Fått en ischemisk stroke vid 31 års ålder och därefter haft upprepade TIA och strokes
 - Haft stora problem med huvudvärk sedan 20 års ålder
 - Magnetkamera av hjärnan: omfattande mängd vitsubstansförändringar ffa i pons och lillhjärnan
 - progress under åren
 - Gångsvårigheter, ataxi, tetrapares, talproblem, kognitiva problem
 - Dör vid 50 års ålder
-
- Mor dog vid 29 års ålder på grund av en blödning i pons
 - Kusin har haft ett flertal stroke, är idag 72 år och bor på boende

PADMAL

- **P**ontine **A**utosomal **D**ominant **M**ikro**A**ngiopati och **L**eukoencefalopati
- Extremt sällsynt sjukdom
 - Prevalensen är inte känd
 - 11 släkter har publicerats i världen
- Sourander och Wålinder har 1977 beskrivit en släkt med en hereditär multi-infarkt demens i Sverige
 - först misstänktes CADASIL
 - enligt bedömning idag är sjukdomen PADMAL

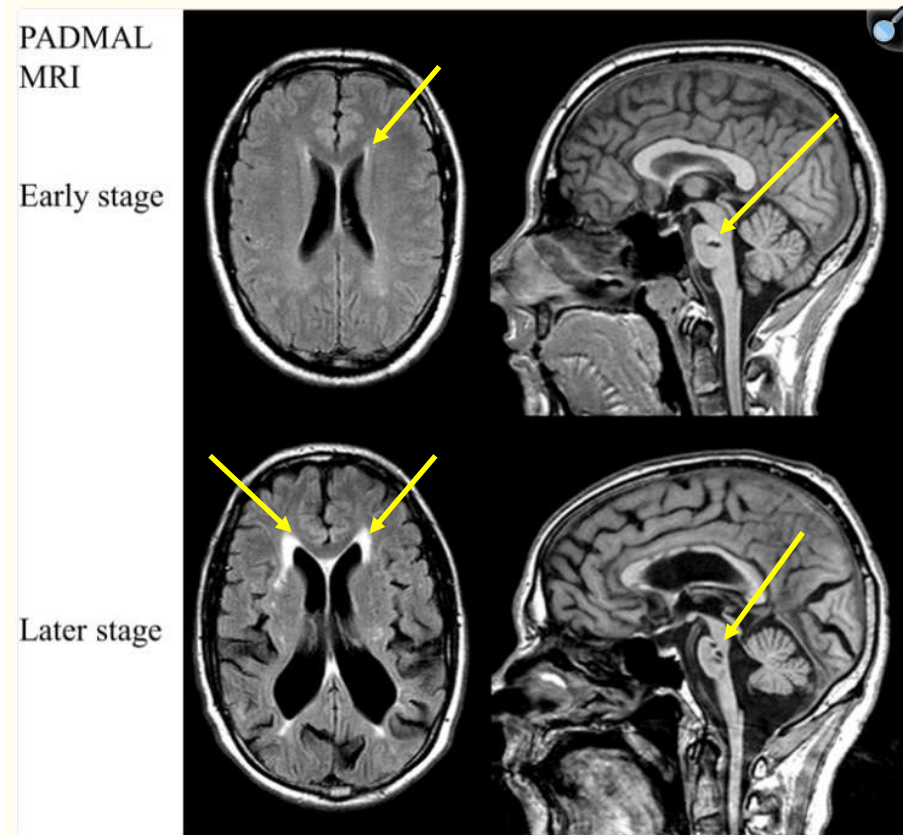
PADMAL

- Orsak: Typ IV kollagen-varianter (=mutationer)
- *COL4A1* gen i kromosom 13 kodar för typ IV kollagen -ett protein som är viktigt för strukturen och funktionen i blodkärlens väggar, framför allt i basal membran
- KärLEN blir stela och lumen trängre
→ småkärlsförändringar



PADMAL

- Symtomdebut ofta vid 30-50 års ålder
- Symtom:
 - upprepade strokes med både ischemiska infarkter och blödningar - oftast i pons
 - depressiva symtom
 - huvudvärk
 - gångsvårigheter och balanssvårigheter
 - symtomprogress leder ofta till tetrapares
 - vaskulära kognitiva problem och demensutveckling med tiden



Roos et al. Pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy: *Col4A1* gene variants in the original family and sporadic stroke J.Neurol 2023

Magnetkamera av hjärnan:

Oftast flera lakunära (små) infarkter -framför allt i pons

Vitsubstansförändringar

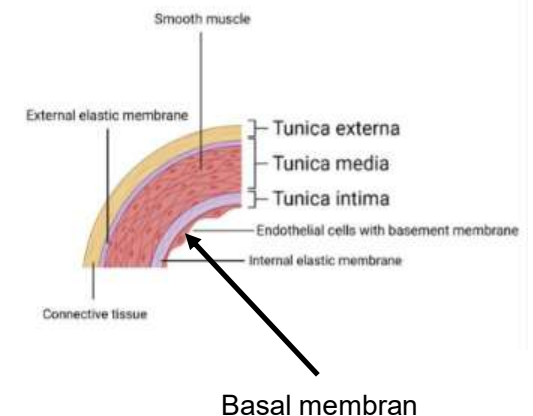
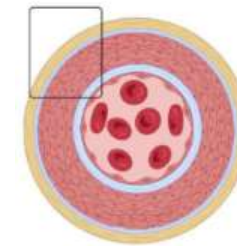
COL4A1-COL4A2 relaterade mikroangiopatier



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Autosomalt dominant småkärslssjukdomar av mycket varierande svårighetsgrad och symtombild
- COL4A1 och COL4A2 gener kodar för proteinet: typ IV kollagen i kromosom 13 (alfa1 och alfa2 kedjor av proteinet = annan del än vad varianterna vid PADMAL påverkar)
 - nyckelkomponent i basal membran i blodkärlen men även i andra organ
 - kollagen ansamlas i cellerna, vilket gör kärlen sköra och lumen blir trängre
→ småkärslssjukdom
 - både proppbildning men framför allt blödningar



COL4A1-COL4A2 relaterade mikroangiopatier



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Den kliniska bilden varierar enormt mycket
 - fosterdöd och allvarlig sjukdomsbild vid tidig barnålder
 - intrakraniella blödningar
 - småkärlssjukdom
 - aneurysm
 - symtomfria mutationsbärare
- Ett barn som är svårt sjukt kan ha en förälder som bär en genvariant men inte har några symtom
 - mest sannolikt många (skyddande) faktorer påverkar

vuxna

COL4A1-COL4A2 relaterade mikroangiopatier och PADMAL

- Diagnos: Genetisk testning
- Behandling: Ingen specifik behandling finns att erbjuda
- Trombocythämmande behandling (Trombyl/Klopidogrel) rekommenderas inte för patienter med *COL4A1/COL4A2* genvarianter
- Trombolysbehandling (=propp-lösande behandling) i samband med stroke rekommenderas inte
 - stor risk för blödningar
- Hälsosamma livsvanor och behandling av kardiovaskulära riskfaktorer

Några ytterligare ärftliga småkärlssjukdomar

- Cathepsin-A-Relaterad Arteriopati med Strokes och Leukoencefalopati (CARASAL) är en enormt sällsynt nedärvd småkärlssjukdom, orsakad av en mutation i *CTSA*-genen i kromosom 20. Färre än 50 patienter har rapporterats i världen.
- Retinal vaskulopati med cerebral leukoencefalopati och systemiska manifestationer (RVCL-S)
- Fabrys sjukdom
- Mitokondriell Encefalopati LaktatAcidos och Stroke-liknande episoder (MELAS)

...räknas också som ärftliga småkärlssjukdomar

Sammanfattning: ärftliga småkärlssjukdomar

- Alla är progredierande sjukdomar som leder till småkärlsskador och stroke
 - Symtombilden och skador i hjärnan förvärras med tiden – kognitiva problem och en vaskulär demensutveckling är vanliga symtom med tiden.
 - Bakomliggande orsak: genvariant
 - Diagnos: Genetisk testning
 - klinisk bild + MR räcker inte för diagnosen
 - Hudbiopsi kan användas vid diagnostik för CADASIL (ska visa GOM), men inte i någon annan av de ärftliga småkärlssjukdomarna
 - Den kliniska bilden varierar mycket mellan individer i alla dessa sjukdomar, även mellan drabbade släktingar som bär samma genvariant
 - Det finns personer med lindrig symtombild eller senare debut som inte har fått rätt diagnos
- = alla dessa sjukdomar är underdiagnostiserade

Varför ska vi veta detta?

- Vaskulär demens är den näst vanligaste typen av demens och småkärlssjukdomar är den vanligaste orsaken till vaskulär demens.
- Mer forskning behövs för att vi ska förstå hur vaskulära skador påverkar våra funktioner, vår kognition och leder till psykiatriska symtom (även för att utveckla behandlingar)
- CADASIL och dessa ärftliga småkärlssjukdomar presenterar en mall för "ren" vaskulär sjukdom
 - att vi lär oss mera om dessa sjukdomar hjälper oss att förstå småkärlssjukdomar och vaskulära kognitiva problem/demens, även allmänt
- Varje patient har rätt till rätt diagnos och kunskap om sin sjukdom hos sjukvårdspersonalen
- Ärftliga sjukdomar påverkar hela familjen - barn, syskon etc
 - Viktigt med stöd och genetisk rådgivning
 - Information ska även ges om PTG =preimplantatorisk genetisk testning

Tack för er uppmärksamhet!

pia.andersen@regionstockholm.se