

## CADASIL

## CADASIL: Case Report

Özgür BALASAR,<sup>a</sup>  
Özgür ERKAL,<sup>b</sup>  
Aylin YAMAN,<sup>c</sup>  
Zehra Oya UYGUNER<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Genetik Bölümü,  
Dr. Faruk Sükan Kadın Doğum ve  
Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Konya  
<sup>b</sup>Tıbbi Genetik Bölümü,  
<sup>c</sup>Nöroloji Kliniği,  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Antalya  
<sup>d</sup>Tıbbi Genetik AD,  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Özgür BALASAR  
Dr. Faruk Sükan Kadın Doğum ve  
Çocuk Hastalıkları Hastanesi,  
Tıbbi Genetik Bölümü, Konya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozgbalasar@hotmail.com

**ÖZET** Serebral subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriyopati (CADASIL), nadir bir hastalık olup, geçici iskemik atak, davranış bozuklukları, ilerleyici bilişsel değişiklikler, auralı migren ve apati olmak üzere beş temel bulgu ile karakterizedir. Çalışmamızda, 41 yaşında kliniğimize geçici iskemik atak şikâyeti ile başvuran CADASIL tanısı alan kadın hasta bildirilmiştir. Olguyu sunmamızdaki amacımız, geçici iskemik atak geçiren hastalarda ayırıcı tanı olarak CADASIL'in ön planda düşünülmesi ve genetik danışmanın önemini vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** CADASIL; genetik danışmanlık; iskemik atak, geçici

**ABSTRACT** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a rare disease which is characterized by transient ischemic attacks, mood disturbance, progressive cognitive deficit, migraine with aura and apathy as the five main symptoms. Here we report a 41-year-old woman patient with the diagnosis of CADASIL who was consulted to our clinic with transient ischemic attacks. Goal of our case report is to emphasize that CADASIL should be thought as a differential diagnosis in patients with transient ischemic attacks and is to point out the importance of genetic counseling in CADASIL.

**Key Words:** CADASIL; genetic counseling; ischemic attack, transient

**Türkiye Klinikleri J Neur 2014;9(3):118-22**

Serebral subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriyopati (CADASIL, MIM 125310), genç yaşlarda geçici iskemik ataklar ve inmeye neden olan, beyindeki küçük arteriyel damarların bozukluğu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. CADASIL beş temel bulgu ile karakterize olup, bunlar auralı migren, geçici iskemik ataklar, davranış bozuklukları, apati ve bilişsel değişikliklerdir.<sup>1</sup> Hastalık serebral belirtilerle seyretse de CADASIL'deki vaskülopati sistemik bir tutulum gösterir. Tekrarlayıcı serebral infarktlar belirgin serebrovasküler risk faktörlerinin yokluğunda genellikle beşinci-altıncı dekadlarda görülür.<sup>2</sup> CADASIL'deki arteriyopati çoğunlukla iske-miye neden olsa da nadiren intraserebral hemoraji de görülebilir.<sup>3</sup> CADASIL 1955 yılında Van Bogaert tarafından iki kız kardeşte Binswanger hastalığı olarak tanımlanmıştır.<sup>4</sup> Bu tarihten 1993 yılına kadar altı ailede daha ben-

zer bulgulara sahip hastalar tanımlanmış ancak aynı hastalık olmasına rağmen değişik adlarla isimlendirilmiştir.<sup>5</sup> Tournier-Lasserre ve ark., 1993 yılında hastalığı 19 nolu kromozoma haritalamış ve bundan üç yıl sonra hastalıktan *NOTCH3* (Notch homolog 3) genindeki mutasyonların sorumlu olduğu tespit edilmiştir.<sup>6,7</sup> Hastalık otozomal dominant kalıtım gösterir.<sup>8</sup> Ailesel formun yanında sporadik olgular da bildirilmiştir.<sup>9</sup> Patogenezde *NOTCH3* genindeki mutasyonların küçük arteriyel damarların düz kas hücrelerinde yapısal bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> CADASIL günümüze kadar literatürde 500'den fazla ailede tanımlanmış olmasına karşın hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemektedir.<sup>8</sup> Etkilenen ailelerin çoğu Batı Avrupa'dan bildirilmiş olup, nadiren Japonya ve diğer Asya ülkelerinden de olgu raporları bulunmaktadır. Ülkemizde de oldukça az sayıda olgu bildirimi bulunmaktadır. Hastalığın tanısında klinik, beyin görüntülemesi ve patoloji tetkiklerinden yararlanılmakla birlikte, *NOTCH3* geninde mutasyonun gösterilmesi altın standarttır.<sup>8</sup>

## OLGU SUNUMU

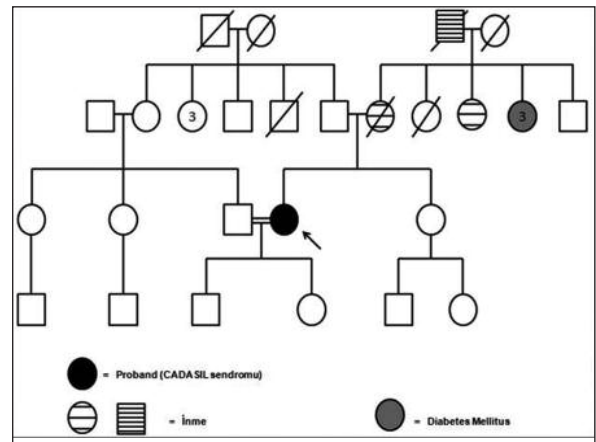
Kırk bir yaşındaki kadın hastada, ilk olarak üç yıl önce başlayan şimşek çakar tarzda şiddetli baş ağrısını takiben sağ kolda uyuşma ve sonrasında 15 dakika süren güç kaybı yakınması, bu bulgularla birlikte baş dönmesi, halsizlik ve bulantı olduğu bildirilmiştir. Bu şikâyetler nedeniyle başvurduğu bir merkezde romatoid vaskülit ve Sjögren sendromu yönünden araştırılması planlanmıştır. Hastanın beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile romatoid vaskülit ve CADASIL düşünülerek kesin tanı amacıyla yatış verilmiş. Hastada yapılan beyin anjiyografisi tetkiki ve beyin omurilik sıvısı incelemesi normal tespit edilmiş olup, gerekli tetkikler tamamlanmadan hasta kendi isteği ile taburcu olmuştur.

Hastada son bir yılda birkaç kez daha bulantının da eşlik ettiği zonklayıcı tarzda baş ağrıları olduğu bildirilmiştir. Ardından, bir gün süren şiddetli bulantı, baş dönmesi ve görme kaybı ile beraber geçici iskemik atak geçirmiştir. Ayrıca hastada ara aralar idrar kaçırma, yeni öğrendiği bilgileri unutma ve sık sık eşyalarını kaybetme yakınmaları olduğu bil-

dirildi. Eşinden alınan hikâyede son birkaç yılda hastada aşırı sinirlilik, aşırı hassasiyet gibi duygu durum değişikliklerinin de olduğu bildirilmiştir. Hastanın öz geçmişinde diabetes mellitus (DM) öyküsü mevcut idi. Hasta üç yıldır 20 mg/gün fluoksetin, 25 mg/gün amitriptilin, 300 mg/gün asetil salisilik asit ve iki yıldır da DM hastalığı nedeniyle metformin kullanıyordu. Hastanın aile ağacında, annesinde de benzer yakınmaların mevcut olduğu, ilki 40 yaşında olmak üzere, toplam iki serebral iskemik atak geçirdiği, ayrıca hastanın teyzesinde ve dedesinde de inme hikâyesinin mevcut olduğu bildirildi (Şekil 1).

Hastanın hematolojik, biyokimyasal, hormonal, koagülopati testleri normal tespit edildi. Beyin MRG'de, bilateral periventriküler beyaz cevher alanlarında gliotik hiperintensiteler, sol pariyetal subkortikal alanda laküner infarkt, bilateral pariyetal subkortikal beyaz cevher alanlarında hipertansiyon iskemik alanlar ve her iki temporal lob anterior düzeylerde T2 ve FLAIR kesitlerde intensite artışları saptandı (Resim 1). Hastanın altı ay sonra tekrarlanan beyin MRG'sinde subkortikal beyaz cevher tutulumunun yaygınlaştığı görüldü.

Nörolojik muayenesinde lateralizan nörolojik bulgu saptanmadı. Yapılan bilişsel değerlendirmede yönelimi normal olmakla beraber dikkat bozukluğu, kelime bulma güçlüğü ve yakın bellekte azalma saptandı. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği uygulandı ve normalden düşük (18/30) puan elde edildi.



ŞEKİL 1: Hastaya ait aile ağacı.

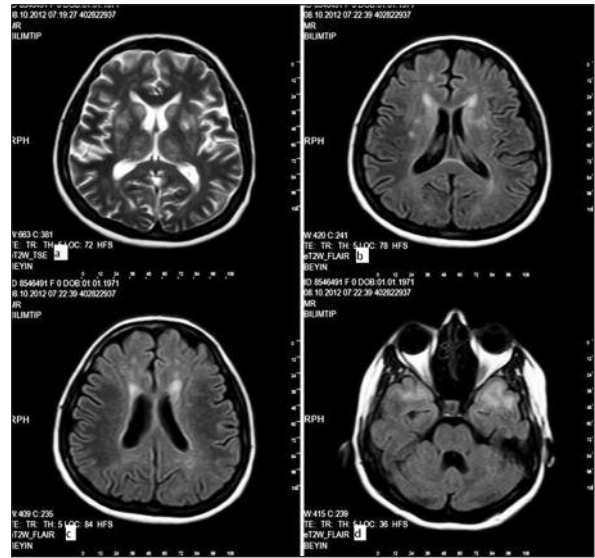
Hastada erken yaşta iskemik atak olması, hafif-orta düzeyde demans tespit edilmesi, ailede benzer yakınmaların olması, beyin MRG bulguları ve aile ağacı analizinde bulguların otozomal dominant bir kalıtım izlediğinin görülmesi CADASIL olabileceğini düşündürdü ve kesin tanı için genetik test yapılması planlandı. Bu amaçla, K<sub>3</sub>EDTA'lı tüpe periferik kan alındı ve DNA izolasyonu gerçekleştirildi (Şekil 1/III:1). *NOTCH3* (NM\_000435.2) geninde 2-6 ve 11. ekzonlarda uygulanan DNA dizi analizi yönteminde, 4. ekzonda heterozigot c.421C>T (p.Arg141Cys) mutasyonu saptandı (Şekil 2). Hastaya ve aileye genetik danışma verildi. Hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

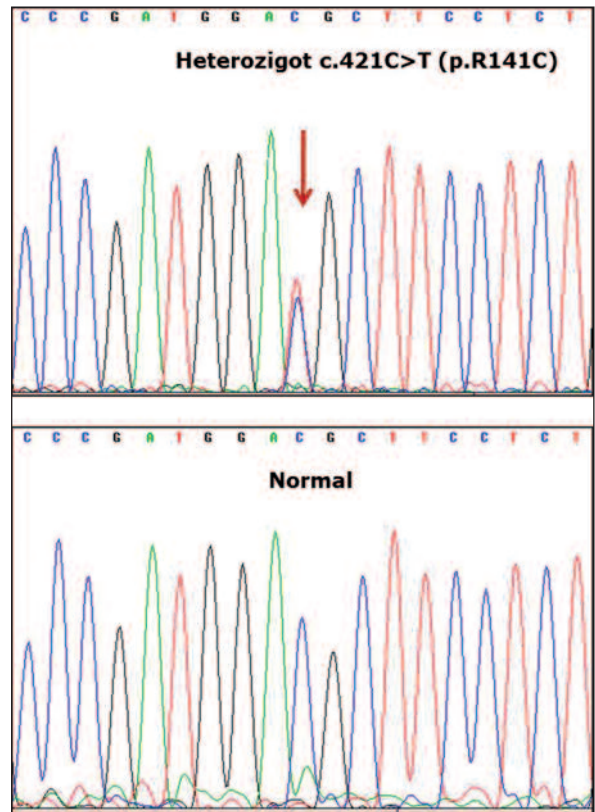
CADASIL, beyin ve diğer dokulardaki küçük arter ve arteriyollerini etkileyen herediter vaskülopatidir.<sup>10</sup> Geçici iskemik atak en sık görülen bulgu olup, hastaların %60-85'inde meydana gelir.<sup>1</sup> Geçici iskemik atak ortalama 49 yaşlarında görülmekle beraber, 20-70 yaşları arasında bir dağılım göstermektedir.<sup>6</sup> Hipertansiyon, kolesterol yüksekliği ve sigara kullanımı gibi klasik risk faktörlerinin varlığında iskemik atak daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır.<sup>11</sup> Hastamızdaki ilk bulgu geçici iskemik atak olup, ilk atağını 38 yaşında geçirmiştir. İskemik olaylar çoğunlukla subkortikal tutulum yapmaktadır. Olgumuzda beyin MRG'de her iki pariyetal lob subkortikal beyaz cevher alanında difüz şekilsiz T2 ve FLAIR nonspesifik intensite artışları tespit edildi.

Auralı migren CADASIL hastalarının %20-40'ında mevcut olup, sıklığı genel popülasyondan beş kat daha fazladır. Ancak aurasız migrenin görülme sıklığı CADASIL hastaları ile genel popülasyonda aynıdır.<sup>8</sup> Görüldüğünde auralı migren sıklıkla ilk bulgu olup, ortalama 30 yaşında (kadınlarda ortalama 26 yaşında, erkeklerde ortalama 36 yaşında) ortaya çıkmaktadır.<sup>12</sup> Hastamızda auralı migren bulunmamaktaydı.

Davranış bozukluğu CADASIL hastalarının %20'sinde olmakla beraber genellikle şiddetli depresif epizotlar görülmektedir.<sup>8</sup> Hastaların %40'ında depresyondan bağımsız apati ortaya çıkmaktadır.<sup>13</sup>



**RESİM 1:** a) T2 ağırlıklı kesit; b, c, d) FLAIR ağırlıklı kesitler; bilateral periventriküler beyaz cevher alanlarında gliotik hiperintensiteler, sol pariyetal subkortikal alanda laküner infarkt, bilateral pariyetal subkortikal beyaz cevher alanlarında hiperintens iskemik alanlar ve her iki temporal lob anterior düzeylerde T2 ve FLAIR kesitlerde intensite artışları saptandı.



**ŞEKİL 2:** *NOTCH3* geninde saptanan mutasyonu (A) ve normal olan diziyi (B) gösteren kromatogram.

Bilişsel değişiklikler ikinci sık görülen bulgu olup, 35 yaşından sonra ortaya çıkması beklenmektedir.<sup>8</sup> Yaşla birlikte beyindeki lezyonların artmasına paralel hastaların %70-80'inde belirgin bilişsel değişiklikler gelişebilmekte ve 60 yaşından sonra demans ortaya çıkabilmektedir.<sup>14</sup> Hastamızda da hafif-orta düzeyde demans bulguları vardı. Hastalarda bu beş ana bulgu dışında daha az sıklıkla görülen semptomlar da vardı. Bunlar nöbet, intraserebral kanama ve parkinsonizmdir.<sup>15,16</sup> Hastalarda 60 yaş civarında yürüme güçlüğü ortaya çıkmakta, 65 yaş civarında ise yatağa bağlı kalmaktadırlar.<sup>17</sup> Hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi erkeklerde 65, kadınlarda ise 71 yaş civarındadır.<sup>17</sup>

Hastalığın tanısında kliniğin yanı sıra beyin MRG önemli bir yer tutmaktadır. Beyin MRG kullanılarak subkortikal infarkt ve lökoensefalopati en iyi şekilde gösterilebilmektedir. MRG değişiklikleri eğer mevcutsa auralı migren hariç diğer bulgular başlamadan 10-15 yıl önce ortaya çıkmaktadır.<sup>8</sup> Deri ve kas arteriyollerinde immünohistokimyasal inceleme ile granüler osmofilik materyal (GOM) birikimi gösterilmiştir, ancak tüm hastalarda GOM birikimi olmayacağı belirtilmiştir.<sup>18</sup> Bu durum patolojik olarak tanının konmasını sınırlamaktadır. Hastalık küçük damarları tuttuğu için serebral anjiyografi normal çıkmakta, ancak anjiyografi serebrovasküler olay riskinde artışa neden olduğundan önerilmemektedir.<sup>19</sup>

CADASIL, *NOTCH3* genindeki mutasyonlar sonucu oluşan otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. *NOTCH3* geni 33 ekzondan oluşur ve arterlerin gelişiminde rol alan ve arteriyollerin düz kas hücrelerinde eksprese olan 2321

amino asitlik transmembran reseptör proteinini (NP\_000426.2) kodlamaktadır.<sup>19</sup> Günümüzde, *NOTCH3* geninde hastalıkla ilişkili 230'dan fazla mutasyon gösterilmiştir.<sup>8</sup> Mutasyonlar sıklıkla ekzon 3 ve 4'te yoğunlaşmıştır ve mutasyonların ~%95'i anlamsız ve yanlış anlamlı mutasyonlardır.<sup>8</sup> Hastamızda saptanan heterozigot c.421C>T (p.Arg141Cys) mutasyonu, yanlış anlamlı bir mutasyon olup, ilk kez 1997 yılında tanımlanmıştır.<sup>20</sup> Günümüzde preimplantasyon genetik tanı ailevi mutasyonu bilinen CADASIL hastalarına sağlıklı çocuk sahibi olma olanağı sunmaktadır. Otozomal dominant kalıtım gösterdiğinden olguların, benzer hastalıklı çocuğa sahip olma riski %50'dir. Hastamızın 21 yaşında oğlu ve 12 yaşında kızı olduğundan ve klinik bulgular ilerleyen yaşlarda ortaya çıktığından, 18 yaşından büyük olan oğlu için genetik tanı testi olanağıyla ilgili aileye bilgi verildi, ancak aile presemptomatik testi kabul etmedi.

Hastalığın kesin tedavisi yoktur. Ancak mevcut şikâyetlere yönelik semptomatik ve profilaktik tedavi önerilmektedir. Antiplatelet tedavi sıklıkla kullanılmakla beraber, CADASIL hastalarında yararı kanıtlanmamıştır.<sup>8</sup> Bununla birlikte tedavide dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Bunlar anjiyografi ve antikoagulanlar serebrovasküler olayı provoke edebilmeleridir ve trombolitik tedavi serebral hemoraji riskini artırdığından kontrendikedir.<sup>8</sup> İskemik atak en sık görülen bulgu olduğundan, serebrovasküler olay geçiren hastalarda tedaviye başlamadan önce aileden detaylı anamnez alınmalı ve CADASIL hastalığı akılda bulundurulmalıdır. Genetik olarak tanısı konan hastalara ve hasta yakınlarına mutlaka genetik danışma verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Lancet 1995;346(8980):934-9.
2. Ragno M, Tournier-Lasserre E, Fiori MG, Manca A, Patrosso MC, Ferlini A, et al. Italian kindred with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Ann Neurol 1995;38(2):231-6.
3. Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracerebral hemorrhages in CADASIL. Neurology 2006;67(11):2042-4.
4. Van Bogaert L. Encephalopathie sous-corticale progressive (Binswanger) a evolution rapide chez deux soeurs. Med Hellen 1955;24(1):961-72.
5. Sourander P, Wälinder J. Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. Acta Neuropathol 1977;39(3):247-54.

6. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993;3(3):256-9.
7. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383(6602):707-10.
8. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8(7):643-53.
9. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol* 2000;47(3):388-91.
10. Scheid R, Preul C, Lincke T, Matthes G, Schroeter ML, Guthke T, et al. Correlation of cognitive status, MRI- and SPECT-imaging in CADASIL patients. *Eur J Neurol* 2006;13(4):363-70.
11. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004;127(Pt 9):2031-8.
12. Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004;61(8):1237-40.
13. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, Hernandez K, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology* 2009;72(10):905-10.
14. Liem MK, van der Grond J, Haan J, van den Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke* 2007;38(3):923-8.
15. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke* 1993;24(1):122-5.
16. Van Gerpen JA, Ahlskog JE, Petty GW. Progressive supranuclear palsy phenotype secondary to CADASIL. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9(6):367-9.
17. Opherck C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004;127(Pt 11):2533-9.
18. Peters N, Opherck C, Bergmann T, Castro M, Herzog J, Dichgans M. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005;62(7):1091-4.
19. Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 (Suppl 5):v35-44.
20. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997;350(9090):1511-5.