

CADASIL: Ülkemizden Yeni Bir NOTCH3 Geni, 4. Ekzon Mutasyonu: R133C / *CADASIL: A New NOTCH3 Gene, Exon 4 Mutation from Our Country: R133C*

Ali Özeren

Türk Nöroloji Dergisi Editöryal Kurul Üyesi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

Nöroloji alanındaki genetik araştırmalar çoklukla dejeneratif hastalıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu hastalıklar içinde özellikle demansa yol açan hastalıklar özel bir öneme sahiptir. Bununla birlikte, kognitif bozukluklara da yol açabilen vasküler hastalıklar hakkında bilgilerimiz oldukça yetersiz kalmış, ancak son yıllardaki inme ile ilişkili ve inme riskini belirlemeye yönelik genetik araştırmalar bazı yeni açılımlar kazandırmaya başlamıştır.¹⁻⁴ Bağlantı (linkage) ve QTL (quantitative trait locus) analizleri, pozisyonel klonlama ve aday gen mutasyonu

çalışmaları ile çok sayıda inme dispozisyonlu Mendeliyen özellik için sorumlu kromozom ya da gen tanımlanmış ve bunlara ilişkin gen ya da lokuslar öğrenilmiştir (Tablo 1). Bu bağlamda CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) genetik geçiş özellikleri belirlenen ve inme-demans ilişkisine klasik inme yaklaşımından daha farklı bir yaklaşım yapmamıza olanak veren bir hastalık olarak son zamanlarda bilim gündemine ciddi düzeyde girmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Ali Özeren
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA
aliozeren58@hotmail.com

Tablo 1. İnme ile ilişkili genetik hastalıklar (Kaynak 1-3'ten değiştirilerek)

	Kromozom-gen-lokus-protein
İskemik inme nedenleri	
Protein C eksikliği	2/Protein C geni
Protein S eksikliği	3/Protein S geni
Antitrombin III eksikliği	Antitrombin III
Faktör V Leiden mutasyonu	1
Lipoprotein (a)	Apolipoprotein (a)
Orak hücreli anemi	11/Beta-globin geni
Hemoglobin orak hücreli anemi	11/Beta-globin geni
Talasemi	11/Globin
Faktör XII	Faktör XII
Homosisteinüri	Sistain beta-sentaz
Plazminojen eksikliği	Plazminojen aktivatör-1
Marfan sendromu	15/Fibrilin
Ehlers Danlos sendromu	Prokollagen III
Nörofibromatosis-1	17/nörofibromin
Fabry hastalığı	X/alfa-galaktosidaz
CADASIL	19/Notch 3
CARASIL	?
MELAS (mitokondriyal)	mtDNA
Serebral hemoraji nedenleri	
Serebral amiloidoz	Apolipoprotein E4
Amiloidozla serebral hemoraji	
Hollanda tipi	Amiloid prekürsör protein
İzlanda tipi	Sistain C
Polikistik böbrek hastalığı	Polisitın 1,2
Kavernöz malformasyonlar	CCM1
Von Hippel-Lindau hastalığı	pVHL
Hereditör hemorajik telanjiektazi	Endoglin
Hereditör hemorajik telanjiektazi	Aktivin reseptör benzeri kinaz (ALK-1)

CADASIL hipertansiyon ve ateroskleroz olmaksızın, küçük damar hastalığına bağlı beyaz cevher tutuluşu ile giden ve 19. kromozomdaki Notch3 mutasyonu ile karakterize, otosomal dominant anjiyopatidir.^{5,6} Ana klinik bulguları tekrarlayan iskemik serebrovasküler hastalıklar (geçici iskemik atak ve inme), auralı migren, demans ve duygudurum bozukluklarıdır. Semptomlar en sıklıkla 30-50 yaşları arasında başlar. Batı İskoçya'da yapılan bir toplum tarama çalışmasında genetik olarak teyit edilmiş prevalansı 100.000 erişkinde 1.98 bulunmuştur.⁷

İskemik serebrovasküler hastalık bulguları sıklıkla küçük arter hastalığına bağlıdır ve subkortikal tiptedir. Semptomatik hastaların yaklaşık 75'inde görülür.^{2,8,9} Klasik laküner sendromların yanı sıra, hemisferik ya da beyin sapı tutuluşuna bağlı diğer laküner sendromlar izlenebilir. Tekrarlayan iskemik inmeler sonucunda psödobulber paralizi, üriner inkontinans ve yürüme bozukluğu klinik tabloya egemen olur. Auralı migren olguların yaklaşık %40'ında gözlenir ve sıklıkla ilk manifestasyon olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, azımsanmayacak sayıda olguda hemiplejik migren,

baziler migren veya izole aura semptomları ortaya çıkabilir.

Tüm olguların yaklaşık %30'unda, buna karşın semptomatik olguların yaklaşık %60'ında değişik düzeylerde kognitif bozukluklar gelişir ve 65 yaşın üzerindeki olguların 2/3'ünde demans gelişir.^{8,9} Demans tablosu yürütücü işlev bozukluğu (frontal lob tutuluşu), bellek bozukluğu, davranışsal bozukluklar, duygudurum ve dikkat bozukluğu ile karakterizedir.^{2,8,10} Özellikle apati ve abuli, kognitif ve psikomotor yavaşlama ve amacın belirlenmesi, plan yapma, karar verme ve görev değiştirme yeteneklerinde bozulma şeklinde frontal lob tutuluşu bulguları belirgindir. Geri çağırma belleği bozuk olmasına karşın, tanıma sıklıkla korunmuştur. Ajitasyon, kişilik değişiklikleri ve sosyal geri çekilme sık gözlenir. Kognitif bozukluk basamaklı ya da ilerleyici gidiş gösterir ve sıklıkla yürüme bozukluğu, üriner inkontinans ve psödobulber paralizi bulguları klinik tabloya eşlik eder.²

En sık gözlenen psikiyatrik bulgu olan duygudurum

bozukluklarına yaklaşık %30 olguda rastlanır. Hastaların önemli bir bölümünde orta derecede şiddetli depresyon ve uyum bozuklukları gözlenir.^{2,11} Yaklaşık %10 olguda epileptik nöbetler gelişir.

Klinik gidiş özellikleri, aynı aile üyelerinde bile önemli farklılıklar gösterir. Örneğin bazı olgular 70'li yaşlara kadar asemptomatik kalabilirken, diğer olgularda erken yaşlarda ciddi ve kalıcı nörolojik bulgular gelişir. Bir çalışmada hastalık bulgularının başlamasından ölüme kadar geçen süre ortalama 23 yıl (3-43 yıl) bulunmuştur.⁸

Hastalığın nörogörüntüleme özellikleri beyaz cevher hastalıklarının genetik ilişkisi üzerinde ciddi bir yoğunlaşmayı da beraberinde getirmiştir. Bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) en sıklıkla subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde hipodansite (lökoaraiozis) gözlenir. Buna laküner infarktlar eşlik edebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) BBT'den daha fazla veri sağlar. Özellikle T2 ağırlıklı veya FLAIR sekanslarında periventriküler ve subkortikal beyaz cevher alanlarında, birbiri ile birleşmiş, yüksek intensiteli lezyonlar, laküner infarktlarla birlikte gözlenir. Laküner infarktlar T1 ağırlıklı veya FLAIR sekanslarında hipointens olarak görülür. Lezyonlar bazal ganglionlara ve beyin sapına da yayılım gösterebilir. Korteks korunmuştur. En sık gözlenen bulgu anterior temporal pol ve eksternal kapsüllerdeki sinyal değişiklikleridir.¹² Özellikle anterior temporal poldeki intensite değişiklikleri hipertansiyona bağlı lökoaraiozisten ayırıcı tanıya katkıda bulunur. Sayılan tüm bu değişiklikler asemptomatik olgularda dahi gözlenebilir. Bazı yazarlar, asemptomatik bireylerde saptanan beyaz cevher tutuluşunun kognitif bozukluk ortaya çıkarmak için belirli bir eşik değerinin bulunduğunu, bu eşik değeri aşıldıktan sonra kognitif bozukluğun manifest hale geldiğini ileri sürmüşlerdir.¹⁰ Lezyonlar periventriküler alana sınırlı ve asimetrik olduğunda multipl sklerozdan ayırıcı tanı güç olabilir.

CADASIL'li olguların patolojik değerlendirmesinde makroskopik olarak en önemli bulgular subkortikal ve periventriküler beyaz cevherin belirgin şekilde yoğunluğunun azalması ve bazal ganglionlar, talamus

ve beyin sapında yerleşmiş lakünlerdir. Histopatolojik incelemede ise değişik düzeylerde demiyelinasyon, akson kaybı, ekstrasellüler alanda genişleme ve kronik iskemi ile uyumlu astrositik gliozistir. Elektron mikroskopisinde beyin ya da diğer organlardaki küçük ve orta çaplı arterlerin media tabakasında ya da küçük çaplı arterlerde granüler osmiofilik materyal (GOM) birikimi gözlenir. Bu materyalde Notch3 geninin üretimleri bulunur. CADASIL vasküler komplikasyonları çoğunlukla beyne sınırlı olan, ancak sistemik bir anjiyopatidir; deri ve kasta da benzer patolojik değişiklikler izlenebilir. Özellikle deri biyopsisinde bu materyal birikiminin gösterilmesi tanının doğrulanmasında önem taşır.²

Genetik penetransı 60 yaş üstüne kadar tam olmadığından ailevi özellik her zaman kanıtlanamayabilir. 19p13 kromozomundaki Notch3 genindeki sorumlu mutasyon familial hemiplejik migren ile aynı lokustadır. Bu gen gelişim sırasında hücre farklılaşmasını düzenleyen bir transmembran reseptör proteinini kodlar. Erişkinlerdeki işlevi ise bilinmemektedir. Mutasyonların %70-80'i 3 ve 4. ekzonlardadır. Şimdiye dek yaklaşık 30 nokta mutasyonu bildirilmiştir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda Notch3 reseptörünün vasküler düz kas hücre hayatiyetinin sürdürülmesi ve artırılmasında önemli olduğu ortaya konmuştur.²

Hastalığın özgün bir tedavisi yoktur. Özgün tedavinin ancak Notch3 mutasyonunun işlevinin ayrıntılı olarak belirlenmesinden sonra mümkün olması beklenebilir. Beyaz cevherdeki kan akımının azalması ve bu bölgelerin kronik hipoperfüzyona maruz kaldığı hipotezinden yola çıkılarak vazodilatatör ilaçların potansiyel bir faydasının olacağı izlenimini vermektedir. Potent bir vazodilatatör ilaç olan asetazolamidin CADASIL olgularında serebral kan akımını artırdığı gösterilmiştir.¹³ Bununla birlikte, klinisyenlerin önemli bir bölümü olgularını antiagregan ilaçlarla tedavi etme eğilimi göstermektedirler.⁶

Genetik değerlendirme olanaklarının nispeten zorlukla yapılabildiği ülkemizden şimdiye dek dört aile tanımlanmış ve 2 ailede R110C, diğerlerinde ise

C201R ve R90C lokasyonlarında mutasyonlar saptanmıştır.^{14,15} Türk Nöroloji Dergisi'nin bu sayısında yayınlanan Varlıbaş ve arkadaşlarına ait "CADASIL ve bir aile" isimli makalede ise ülkemizden ilk kez R133C mutasyonuna sahip CADASIL olgusu ve bu olgunun yakın akrabaları ile beraber ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmeleri yer almaktadır.

Olguya yapılan nöropsikolojik testleri ele aldığımızda renk körlüğü nedeni ile Wisconsin Kart Eşleştirme ve Stroop testinin yapılamadığı öğrenilmiştir. SMMT'de kopyalamadaki defisitle saptanan bir puan kaybının yanı sıra, özellikle frontal-subkortikal devrelerin işlevlerini değerlendirmeye yönelik saat çizme testi ve yine bu devrelerin etkilenmesi ile oluşan perseverasyonları ortaya çıkarmakta sık kullanılan Luria'nın alternan serisinin normal saptanması şu an için demans düzeyinde bir zihinsel işlev bozukluğunun olmadığını kanıtlar. Ancak sözel bellek testinde spontan hatırlamadaki defisitlere rağmen ipucu ile kelimelerin tamamının hatırlanması depolanmış bilginin geri çağırılmasındaki defisitle karakterli, ileride potansiyel olarak ortaya çıkabilecek subkortikal tipte bir demans tablosu için bizlere ipucu vermektedir. Bu işlevleri değerlendirmek amacı ile yapılabilecek kapsamlı bir FAB testi belki bize bu konuda biraz daha fikir verebilirdi. Yazarlar da zaten olgunun "demans" olarak değerlendirilmediğini bildirmişlerdir. İkinci olgu olarak sunulan en büyük ablada ise iki yıl içinde 3 geçici iskemik atak tanımlanmıştır. Bu olgu inme sonrası depresyon ve frontal-subkortikal tipteki bir demansın karakteristik özelliklerine sahiptir. Çalışmacılar tarafından telefon viziti ve BBT ile değerlendirilen bir başka olguda (üçüncü kardeş) ise nöropsikiyatrik tabloların egemen olduğu bir bulberpsödobulber tutuluş tablosu egemen olduğu düşünülebilir. Çalışmacıların klinik ve nöropsikolojik olarak değerlendirdikleri dördüncü kardeşte ise, yine frontal-subkortikal tipteki bir demansa gidişin ipuçları bulunmaktadır. Diğer kardeşler farklı nedenlerle araştırmacılar tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilememiştir. Yapılan nöropsikolojik testlerin olgulardaki frontal-subkortikal çemberleri kesiye uğratan (muhtemelen) iskemik lezyonlarla ortaya çıkan bir vasküler kognitif bozukluğu ortaya koyduğu açıktır.

Klinik olarak saptanan ya da kuşkuyla bulguların nöropsikolojik testlerle gösterilmesi demansın klinik profilinin ortaya konması açısından kaçınılmazdır. Varlıbaş ve arkadaşları da bunu yapmışlardır.

Yazarların da belirttiği gibi, CADASIL'de aile içi ve aileler arası net bir genotip-fenotip ilişkisi gösterilememiştir. Tek bir olguda genetik inceleme yapılmış olsa da, en azından makalede sunulan aile bireylerinin gösterdiği fenotipik farklılıklar bu gözleme haklılık kazandırmaktadır. Bununla birlikte, bazı aile üyelerinde var olan inme risk faktörlerinin fenotip üzerindeki etkisinin "değiştirici" nitelikte olması da beklenebilir.¹⁶

Varlıbaş ve arkadaşları, olgunun (ve ailesinin) ayrıntılı nörolojik/nöropsikolojik deskripsiyonunun yanı sıra, genetik incelemede Notch3 geni, 4. ekzonda R133C lokasyonundaki mutasyonunu göstererek tanıyı doğrulamışlardır. Bu mutasyon ülkemizden ilk kez gösterilmektedir. R133C mutasyonu, yazarların da belirttiği gibi Finli ailelerde sık olarak bildirilmiştir.¹⁷ Türk Multipl Skleroz Genetik Çalışma Grubunun bir çalışmasında multipl sklerozlu Türk ve Fin aileler arasında genetik yönden benzerlik gösterilmiştir.¹⁹ Gerek multipl skleroz hastalarında gözlenen bu benzerlik, gerekse de yayınlanan bu makalede Finli ailelerde sık gösterilen bir mutasyonun ülkemizden bir CADASIL örneği olguda gösterilmesi, ayrıca gerek multipl sklerozun gerekse de CADASIL'in birer beyaz cevher hastalığı olması gözlemi, her iki coğrafyada yaşayan insanların tarih öncesi dönemde ortak bir tarihsel zemine sahip olabilecekleri gibi potansiyel bir soru işareti ya da yanıtı yaratmaktadır.^{18,19} CADASIL ile ilişkilendirilen Notch3 gen ve mutasyonları içinde arjinin ve sistein aminoasit miktarlarındaki değişimler (artma veya azalma) hastalığın seyri açısından oldukça önemlidir. Nitekim Türk popülasyonunda yeni saptanan ilgili gendeki R133C mutasyonunun Fin popülasyonunda da sık rastlanan bir mutasyon olması, iki popülasyon arasında genetik bir akrabalık bulunabileceği olasılığını doğursa da, bu hipotezin genom içinde korunmuş (konservatif) diğer genler ile de desteklenmesi gerekir.

Bizlerin bilimsel düzlemde sorular sormamıza da yol açan bu makalenin Türkçe yayınlanan ve ülkemiz nörologlarının sürekli ilgisi ile büyüyecek olan Türk Nöroloji Dergisi'nde yayınlanması, makalenin önemini ve değerini daha da artırmaktadır.

Teşekkür

Bu editoryal makalenin yazılmasındaki bilimsel katkısı için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ümit Lüleyap'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology, eighth edition. New York, McGraw-Hill, 2005.
2. Dichgans M. Hereditary forms of vascular dementia. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, ve ark (editörler). Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. London, Martin Dunitz, 2004:153-179.
3. Schmidt H, Schmidt R. Genetic factors. Erkinjuntti T, Gauthier S (editörler). Vascular Cognitive Impairment. London, Martin Dunitz 2002:85-100.
4. Başaran N. Strok ve genetik yaklaşımlar. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2001;7:71-76.
5. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, ve ark. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nat Genet 1993;3:256-259.
6. Markus HS. Genetics of vascular dementia. Bowler JV, Hachinski V (editörler). Vascular Cognitive Impairment. Preventable Dementia. Oxford, Oxford University Press, 2003:93-109.
7. Razvi SSM, Davidson R, Bone I, Muir KW. 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.
8. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, ve ark. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. Ann Neurol 1998;44:731-739.
9. Razvi SSM, Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. J Neurol 2006;253:685-700.
10. Trojano L, Ragno M, Manca A, Caruso G. A kindred affected by cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). A 2-year neuropsychological follow-up. J Neurol 1998;245:217-222.
11. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, ve ark. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Lancet 1995;346:934-939.
12. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, ve ark. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. Neurology 2001;56:628-634.
13. Chabriat H, Pappata S, Ostergaard I, ve ark. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed by MRI bolus tracking. Stroke 2000;31:1904-1912.
14. Utku U, Çelik Y, Uyguner O, ve ark. CADASIL syndrome in a large Turkish kindred caused by the R90C mutation in the Notch3 receptor. Eur J Neurol 2002;9:23-28.
15. Uyguner ZO, Siva A, Kayserili H, ve ark. The R110C mutation in Notch3 causes variable clinical features in two Turkish families with CADASIL syndrome. J Neurol Sci 2006;246:123-130.
16. Singhal S, Bevan S, Barrick T, ve ark. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. Brain 2004;127:2031-2038.
17. Tuominen S, Juvonen V, Amberla K, ve ark. Phenotype of a homozygous CADASIL patient in comparison to 9 age-matched heterozygous patients with the same R133C Notch3 mutation. Stroke 2001;32:1767-1774.
18. Eraksoy M, Kurtuncu M, Akman-Demir G, ve ark. Turkish Multiple Sclerosis Genetics Study Group. A whole genome screen for linkage in Turkish multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2003;143:17-24.
19. <http://ancienthistory.about.com/cs/language/qt/finnougric.htm>
20. <http://www.britannica.com/eb/article-9004025/agglutination#146608.hook>