

Cadasil

Bir Olgu Sunumu

Yrd.Doç. Dr. Ertuğrul BOLAYIR
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd.Doç. Dr. Ayşenur TAŞ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzman Dr. Celal KALOĞLU
Cumhuriyet Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı

Doç.Dr. Kamil TOPALKARA
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Aytekin AKYÜZ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Yrd.Doç.Dr.Ertuğrul BOLAYIR
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı SİVAS

Tel: 0346. 219 10 10 / 2442 - 2240

Fax: 0346. 219 12 84

e-mail: atas@cumhuriyet.edu.tr

Cadasil

Bir Olgu Sunumu

ÖZET Subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile giden serebral otozomal dominant arteriopati olan CADASIL, geçici iskemik atak, migren, duygulanım

bozukluğu gibi klinik özellikleri içerir. Biz klinik, genetik, MRI ve histopatolojik olarak migren ve demansı olan bir CADASIL olgusu tanımladık.

Anahtar Kelimeler: CADASIL, MRI, Genetik

Cadasil

A Case Report

ABSTRACT Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an autosomal dominant inherited disorders that includes as clinical features affective disorders, migraine, transient

ischemic attacks.

We describe the clinical, genetic, MRI, and histopathologically features of a case with migraine and demantia, mapping to the cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).

Key Words: CADASIL, MRI, Genetic

GİRİŞ

Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) orta yaşlarda nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla ilerleyen herediter mikroanjiopatik bir hastalıktır. En sık prezentasyonu geçici iskemik atak ve subkortikal infarktlardır.^{1, 2}

Çoğu hastada demans, yürüyüş bozukluğu, üriner inkontinans ve psödobulber paralizi gelişebilir. Hastaların % 40'da migren tipi baş ağrısı, psikiyatrik bozukluklar ve epileptik nöbetler eşlik edebilir. CADASIL'in notch3 gen üzerinde mutasyonla gelişebildiği bildirilmiştir.^{3, 4}

Klinik ve laboratuvar bulgularının CADASIL ile uyumlu olan bir olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

OLGU

50 yaşında, bayan hasta. Yaklaşık 8 yıl önce ani sağ hemiparezi geçirmiş ve ortalama 20 gün içinde düzelmiş. Yine 6 ay önce aynı tarafta atak geçirmiş ve minimal sağ hemiparezi sekel kalmış. Son aylarda özellikle isimleri, ev eşyalarının yerini unutuyormuş. En son atağı sağ hemiparezi ve hipoestezi şeklinde tekrarlanarak kliniğimize yatışı yapıldı. Bu ataklar sırasında migren tipi baş ağrısının eşlik ettiğini ifade ediyor. Baş ağrısı auralı migren özelliklerine uygun olup 10 yıldır mevcutmuş. Değişik birçok antimigren ilaçları kullanmış.

Öz ve soygeçmişinde özellik tespit edilemedi.

Nörolojik muayenesinde sağ hemiparezi (3/5) ve hipoestezi mevcuttu. Plantar yanıt sağ'da ekstansördü.

Rutin kan ve idrar tetkikleri, PA akciğer grafisi, EKG, karotid ultrasonografi, PT, PTT, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protein C ve S, antitombin III normaldi. Beyinsapı işitsel ve görsel uyarılmış potansiyelleri (BİUP ve GEP) normal değerlendirildi. Mini mental testi 23 puan olarak değerlendirildi. BOS analizleri normal olarak tespit edildi. Genetik çalışmasında kromozom analizi normal olup gen düzeyinde çalışma teknik yetersizlikten dolayı yapılamadı.

Hastanın ön kolunda deri biyopsisi ile alınan küçük parçalar % 2.5 glutraldehit (0.1 M fosfat buffer PH: 7.2) ile fikse edildi ve % 1 osmium tetraoksitte oda ısısında 2 saat bekletildi. Doku numuneleri etanol ile dehidrate, propilen oksit ile yıkandı. Araldit CY212 içine gömüldü. Kısmi kesitlere (0.5-1 µm) ayrıldı ve daha küçük dermal alanları (arteriollerini içeren) seçmek için % 0.5 toluidin mavisi ile boyandı. Bu işlemlerden sonra ince kesitlere ayrıldı ve uranyasetat ile boyandı, sonra sitratlandı. Bu numuneler JEOL 100°C elektron mikroskop ile incelendi.

Hastadan alınan deri biyopsilerinin ultrastrüktürel incelemelerinde, dermiste yoğun kollojen bantları arasında yerleşim gösteren küçük arteriollerin bazılarında lümen düzensizliği

gözlenirken bazılarında lümenin kollaps olduğu belirlendi. Lümene doğru çıkıntı yapan endotel hücrelerinin çoğu çentikli bazen de fragmente nükleusa sahipti. Bu arteriollerin duvarında yer alan düz kas hücrelerinin tipik görünümünü yitirdikleri, nükleuslarının kondenzasyonla birlikte fragmentasyona uğradıkları gözlenirken hücrelerin dış yüzeyinde kuvvetli osmofilik granüler materyalin birikimi tipikti. Diğer taraftan fragmente nükleusa sahip düz kas hücrelerinde nükleus fragmentlerine komşu, ekstrasellüler

alanda birikim gösteren osmofilik granüllere benzer fakat daha yoğun granüllerin varlığı da dikkat çekiciydi (Resim 1).

Hastanın kraniyal MRI inceleme sekanslarında kortikal sulkuslar belirginleşmiş, bulbus sol yarisında, periventriküler ve subkortikal beyaz cevher alanlarında ve bilateral sentrum semiovale düzeylerinde sinyal değişiklikleri izlenmiştir. Bu lezyonlar vasküler patolojiyi desteklemektedir (Resim 2).

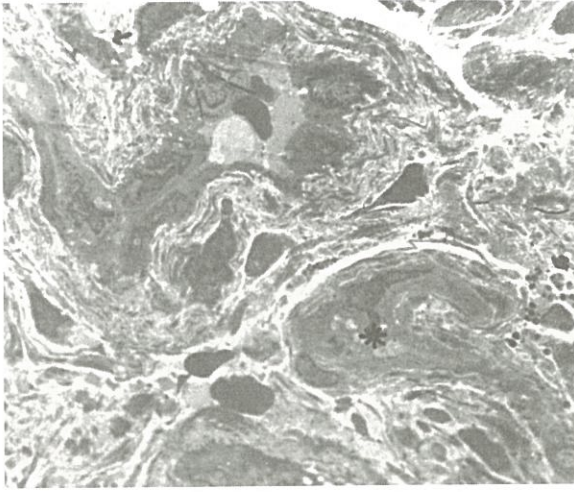
TARTIŞMA

Serebral otozomal dominant arteriopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) olguların yaklaşık 1/3'ünde auralı migren ile başlar.^{5,6} Ortalama 30 yaş civarlarında auralı migren atakları ile klinik başlangıç gösterebilen CADASIL'de serebral iskemik ataklar 40- 50 yaş arasında görülebilir. Buna bağlı olarak mizaç değişiklikleri, idrar inkontinansı, psödobulber paralizisi gibi subkortikal demansın diğer belirtileri eşlik edebilir.^{6,7}

Olgumuzda klinik olarak geçici iskemik atak, auralı migren öyküsü mevcut olup mini mental test normalin alt sınırında idi.

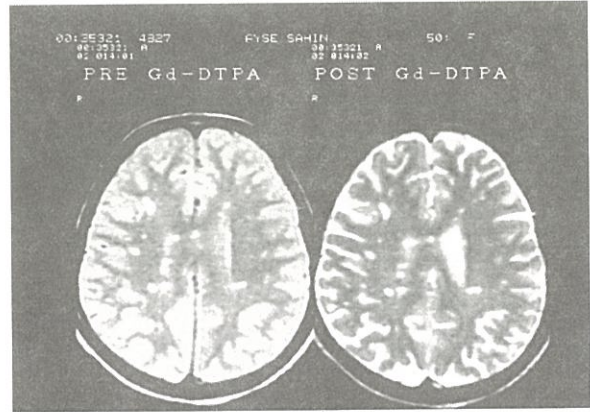
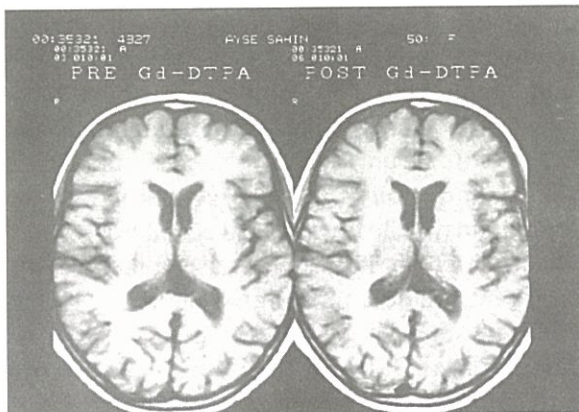
CADASIL'in teşhisi için açıklanamayan subkortikal iskemik inmelerin öyküde ve klinikte alınması, auralı migren atakları, subkortikal demansa bağlı mizaç değişiklikleri ile MRI'da beyaz cevher ve bazal ganglionlarda görülen sinyal değişiklikleri teşhiste önemlidir.⁷

Sigara hariç vasküler risk faktörleri hemen, hemen hiç yoktur.⁸ CADASIL'de MRI T2 kesitlerinde frontal lob, bazal ganglion beyaz



Resim 1: Hastadan alınan deri biyopsisinin ultrastruktürel görünümü.

Küçük arteriollerin lümeninde düzensizliğinin yanısıra bazılarında kollaps (), endotel hücrelerinde çentikli nükleus, düz kas hücrelerinde düzensizlik ve etrafındaki kuvvetli granüler osmofilik materyal birikimi (⇒) ile fragmente nükleusa komşu şekillenene daha az yoğun granüller (→) izlenmektedir. X 1300.*



Resim 2. Olgunun kraniyal MRI görünümü.

T1 ve T2 aksiyel kesitlerde (a-b) kortikal atrofi, subkortikal beyaz cevher alanlarında iskemik değişiklikler izlenmektedir.

cevherlerinde multipl hiperdens lezyonlar görülebilir. Bu iskemik değişiklikler talamus, beyin sapı gibi yerlerde de lokalize olabilmektedir. Korteks ve serebellum genelde normal görünümündedir.^{1, 6} CADASIL'de MRI bulgularına göre sinyal anomalilerinin araştırıldığı bir çalışmada % 96'dan daha fazla beyaz cevher ve % 85'i derin beyaz cevherde, % 25 süperfisyal beyaz cevherde ve % 60 bazal ganglionlarda, % 45 beyin sapında görülebildiği bildirilmiştir.⁹

Olgumuzun MRI bulgularında subkortikal iskemik değişiklikler tespit edilmiştir.

CADASIL'de genetik ve histopatolojik çalışmalar yeni olup 1993'de hastalık kromozom 19p12'ye lokalize edilmiştir. Bazı genetik çalışmalarda 19p13.1'de aminoasit değişikliklerinin olduğu rapor edilmiştir. Kromozom 19 üzerindeki lokalize notch3 gen mutasyonunun olduğu, gençlerde notch3 gen fonksiyonunun ve CADASIL patogenezinin etkisinin ne olduğu bilinmemektedir.^{5, 6, 7, 10, 11} Olgumuzun genetik çalışmasında kromozom analizi normal olup teknik yetersizlikler nedeni ile gen düzeyinde inceleme yapılamadı.

CADASIL'deki histopatolojik çalışmalarda makroskopik olarak küçük subkortikal infarktlar ve beyaz cevherde anomalilerin olduğu ultrastrüktürel çalışmalarda küçük arterlerde (100-400 mikrom) karakteristik osmofilik depositlerin bazal membranda lokalize olduğu tespit edilmiştir. Bu durum nonaterosklerotik ve nonamiloid özelliktedir. Deri biyopsisi CADASIL tanısına yardımcı olup elektron mikroskop çalışmalarında beyaz cevher ve leptomeningial küçük arterlerde granüler, eozinofilik ve nonamiloid materyallerin olduğu bu ultrastrüktürel anomalilerin diğer arterlerde de özellikle kas ve deri arterlerinde olabileceği vurgulanmıştır.^{5, 7, 12, 13} Olgumuzun histopatolojik çalışmasında ise küçük arteriol lümeninde düzensizlik, endotel hücrelerinde çentikli nukleus ve granüler osmofilik materyal birikimi tespit edildi. Bu granüler osmofilik materyalin kaynağı belli olmamakla birlikte ultrastrüktürel bulgularımızda düz kas hücrelerinin fragmentel nukleuslarına yakın benzer şekle ve çapa sahip fakat daha yoğun osmofilik granüllerin varlığı CADASIL'de tipik olarak gözlenen granüler osmofilik materyal kaynağının bu hücreler olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte bu olayın

mekanizması açıklık kazanmamıştır.

Biz klinikte nadir gördüğümüz CADASIL olgusunun klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları ile takdim edilmesini uygun bulduk. CADASIL'in bölgemizde görülme prevalansının, genetik açıdan irdelenmesi için ciddi ve geniş çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Chabriat H, Vahedi K, Iba Zizen MT et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* -1995; 346: 934- 939.
2. Dichgans M, Mayer M, Utter I et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* -1998; 44: 731- 739.
3. Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult onset condition causing stroke and dementia. *Nature* -1996; 383: 707- 710.
4. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C et al. Strong clustering and stereotyped nature of notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* -1997; 350: 1511- 1515.
5. Schultz A, Santoianni R, Hewan-Lowe K. Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct- Pathol* -1999; 23: 241- 247.
6. Kalimo H, Viitonen M, Amberla K et al. CADASIL: Hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* - 1999; 25: 257- 265.
7. Chabriat H, Joutel A, Vahedi K et al. CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Reu Neurol Paris* - 1997; 153: 376- 385.
8. Tournier- Lasserre E, Joutel A, Melki J et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* - 1993; 3: 256- 259.
9. Chabriat H, Levy C, Taillia H et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* - 1998; 51: 452- 457.
10. Walter G Bradley, Robert B Daroff, Gerald M Fenichel, David Marsden (eds). *Neurology in clinical practice*. Volume II, pp: 1146- 1850; Butterworth- Heinemann, Boston 2000.
11. Ducros A, Nagy T, Alamowitch S et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Genetic homogeneity and mapping of locus within a 2-cM interval. *Am J Hum Genet*-1996; 58: 171- 181.
12. Ruchoux MM, Maurage CA. CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* - 1997; 56: 947- 964.
13. Marrero- Falcon C, Diez- Tejedor E, Arpa- Gutierrez J et al. Arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía con herencia autosómica dominante (CADASIL). *Estudio Clínico Y Morfológica*. *Neurologia* - 1999; 14: 275- 282.

