

## Olgu Sunumu

### Nadir Bir İnme Nedeni: Cadasil

A Rare Cause of Stroke: Cadasil

Tuba NAZLIGÜL<sup>1</sup>, Feyza Ünlü ÖZKAN<sup>1</sup>, İlnur AKTAŞ<sup>1</sup>  
Pınar AKPINAR<sup>1</sup>, Duygu Geler KÜLCÜ<sup>1</sup>, Metin ÖZAYDIN<sup>2</sup>

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğt. ve Arş. Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği  
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

#### ÖZET

*CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy/Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati) Notch3 gen mutasyonundan kaynaklanan, bir serebral küçük damar hastalığıdır. Başlıca klinik bulguları geçici iskemik atak, inme, auralı migren, psikiyatrik semptomlar, erken başlangıçlı demans ve epileptik nöbetler şeklindedir. CADASIL genç inmenin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Erken yaşlarda ortaya çıkan ve ailesel özellik gösteren serebrovasküler olaylarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Etkilenmiş bireyler tespit edilerek diğer aile üyelerinin de genetik danışmanlık alması sağlanmalıdır. Bu vaka sunumunda Notch3 gen analiziyle CADASIL tanısını doğruladığımız genç iskemik inme atağı geçiren bir olguyu paylaştık.*

**Anahtar kelimeler:** cadasil; genç; inme

#### ABSTRACT

*CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) is a cerebral small vessel disease caused by mutations in the Notch3 gene. The major clinical manifestations of CADASIL are transient ischemic attack, stroke, migraine with aura, psychiatric symptoms, early onset demantia and epileptic seizures. CADASIL is one of the important causes of stroke in young. CADASIL should be considered in young patients with stroke with a positive family history, thus identification of affected patients would enable family members to seek genetic counseling. In this report, we present a young patient with ischemic stroke that we established the diagnosis of CADASIL by Notch3 gene analysis.*

**Keywords:** cadasil; young; stroke

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Tuba NAZLIGÜL

**Yazışma Adresi:** Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, E5 karayolu üzeri, Ataşehir, İstanbul

**Tel:** +90 (216) 578 30 00

**E-Posta:** drtuba\_@hotmail.com

**Makalenin Geliş Tarihi:** 22.02.2017

**Makalenin Kabul Tarihi:** 16.03.2017

#### GİRİŞ

Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), 19. kromozomda bulunan nörojenik lokus notch homolog proteini-3 (Notch3) genindeki mutasyonlar sonucu oluşan kalıtsal bir küçük damar hastalığıdır (1). Semptomatik ve asemptomatik Notch3 gen mutasyon taşıyıcılarının tahmini prevalansı 4.15/100000 olarak bildirilmiştir (2). Otozomal dominant geçişli olup cinsiyet farkı gözetmemekte ve sıklıkla 10-40 yaşları arasında belirti vermektedir. Klinikte başlıca geçici iskemik atak, subkortikal iskemik olaylar, auralı migren, psikiyatrik bulgular, erken başlangıçlı demans ve epileptik nöbetler olmak üzere birçok nörolojik ve psikiyatrik bulgular ile karşımıza çıkabilir (1).

CADASIL genç inmenin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (3). Erken yaşlarda ortaya çıkan ve ailesel özellik gösteren serebrovasküler olaylarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu vaka sunumunda Notch3 gen analiziyle CADASIL tanısını doğruladığımız genç iskemik inme atağı geçiren bir olguyu paylaştık.

#### OLGU

Sol hemiparezisi olan 53 yaşında erkek hasta nörolojik rehabilitasyon amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Öyküsünde 4 yıl önce ani olarak gelişen sol hemiparezi ve dizartri dışında özellik yoktu. Özgeçmişinde sigara öyküsü dışında vasküler bir risk faktörü saptanmadı. Fizik muayenede Brunnstrom evresi üst ekstremitede evre 3, el ve alt ekstremitede evre 4 olarak değerlendirildi. Modifiye Ashworth skalasına göre sol dirsek ve el bileğinde evre 1+, parmak fleksörlerinde evre 2, kalça fleksörleri, abduktörleri ve dizde evre 1, ayak bileğinde evre 3 spastisite saptandı. Kranial sinir muayenesi normaldi. Derin tendon reflekslerinin sol üst ve alt ekstremitede hiperaktif olduğu görüldü. Hoffman ve Babinski refleksleri

solda pozitif. Desteksiz oturma dengesi mevcuttu ve tek kanedyenle ambule idi. Yıldız silme testinde ihmal saptanmadı. Mini mental testten tam puan aldı. İnme etiyolojisine yönelik yapılan laboratuvar incelemelerinde aterosklerotik hastalık, koagülopati, konnektif doku hastalığı ve vaskülit lehine bulgu saptanmadığı öğrenildi. Elektrokardiyografi ve transözofageal eko-kardiyografi incelemeleri normaldi. Vasküler patolojilerin araştırılması amacıyla yapılan manyetik rezonans (MR) anjiyografide majör serebral arterlerde stenoz, malformasyon ve diseksiyon saptanmamıştı. Yürüme ve denge eğitimi, germe ve kuvvetlendirme egzersizleri ile üst ekstremiteye yönelik ayna tedavisini içeren rehabilitasyon programına başlandı. Spastisite bulunan üst ekstremitelerde parmak fleksörleri ve alt ekstremitelerde plantar fleksörlerine botulinum toksin enjeksiyonu yapıldı. Yatışı sırasında inme etiyolojisine yönelik tekrarlanan laboratuvar

etkilerinde özellik saptanmadı. Kraniyal MR görüntülemesinde (MRG) T2 ve FLAIR kesitlerde bilateral sentrum semiovale ve frontoparietal bölgede subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde birleşme eğilimi gösteren yaygın hiperintensiteler; sağ kaudat nükleus komşuluğunda ve eksternal kapsül lokalizasyonunda kronik laküner enfarkt saptandı (Şekil 1).

Aile öyküsü sorgulandığında kızında epilepsi ve babasında inme öyküsü olduğu öğrenildi. Karakteristik MRG bulguları ve aile öyküsünden şüphelenilerek CADASIL ön tanısıyla Notch3 gen analizi önerildi. Analiz sonucu Notch3 geninde ekzon 4 üzerinde heterozigot Arg133Cys mutasyonu saptandı. Olgu ve ailesi CADASIL hastalığı açısından bilgilendirildi, genetik danışmanlık almaları önerildi.

Olgunun asemptomatik olan kardeşinde de aynı mutasyon saptandı.

Nörolojik rehabilitasyon programı tamamlanan olgunun son muayenesinde Brunnstrom evresi üst ekstremitelerde evre 4, el ve alt ekstremitelerde evre 5 bulundu. Modifiye Ashworth skalasına göre değerlendirilen spastisitede azalma izlendi. Ev programı düzenlenerek taburcu edilen hasta takibe alındı.

## TARTIŞMA

Subkortikal iskemik olaylar CADASIL hastalarının %60-80'inde görülür; inme veya geçici iskemik atak şeklinde olabilir ve tekrarlayıcı özelliktedir. İnmeyle başvuran hastaların yaklaşık yarısında bilişsel etkilenmenin de olduğu görülür. Diğer inme risk faktörlerinin olmaması durumunda ortalama 45-50 yaşlarında ortaya çıkar. Kognitif bozukluklar ise %40-60 oranıyla ikinci sıklıkta görülür. Subkortikal demans ya da apati şeklinde izlenebilir. CADASIL hastalarında izlenen diğer bulgulardan olan auralı migren %20-40, sıklıkla depresyon atağı şeklinde karşılaşılan duygu durum bozuklukları %20, epileptik nöbetler ise %5-10 oranında bildirilmiştir (4). Klinik özellikler arasında periferik sinir, kardiyak ya da oküler gibi atipik sistemik etkilenmeler de bildirilmiştir (5).

Tanı için hiçbir klinik veya radyolojik bulgu patognomonik değildir. İnme veya demans yönünden pozitif aile öyküsü olan, tipik klinik semptomlar ve kraniyal MRG bulguları olan hastalarda CADASIL şüphesiyle ileri tanısal incelemeler yapılmalıdır. Gen analiziyle Notch3 mutasyonunun saptanması veya cilt biyopsisinde küçük çaplı arterlerde karakteristik ultrastrüktürel birikimin gösterilmesi gerekmektedir (4, 6).



Şekil 1: a. Sagittal T2 ve b. Aksiyel FLAIR ağırlıklı kraniyal MRG kesitlerinde subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde birleşme eğilimi gösteren yaygın hiperintensiteler izlenmektedir.

CADASIL, 19. Kromozomun kısa kolunda bulunan Notch3 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu gen, esas olarak vasküler düz kaslarda bulunan ve bu hücrelerin sağ kalımı ile fonksiyonunu düzenleyen Notch3 transmembran reseptörünü kodlar (1). CADASIL'e neden olan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir ancak mutasyon nedeniyle reseptörün bozuk şekillenmesi ve işlenmesi sonucu Notch3'ün hücre dışı parçasının küçük çaplı arterlerde birikmesi patogenetik mekanizma olarak düşünülmektedir (7). İskemik beyin hasarında bazal membranda biriken granüler osmofilik depozitler (GOM) saptanmıştır. GOM birikimi sonucu oluşan mikroanjyopati iskemik lezyonların bir nedeni olabilir (7).

Bugüne kadar Notch3 geninde 100'den fazla mutasyon bildirilmiş ve mutasyonların farklı etnik gruplarda farklı spektruma sahip olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık mutasyon ekzon 4, ikinci sıklıkta ise ekzon 3 üzerinde saptanmıştır (8). Biz de olgumuzda Notch3 geni ekzon 4 üzerinde mutasyon saptadık.

Kraniyal MRG CADASIL'in karakteristik radyolojik bulgularını göstermede en yararlı görüntüleme yöntemidir. T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde yaygın beyaz madde hiperintensiteleri, çok sayıda laküner enfarkt, anterior temporal lob ve eksternal kapsül tutulumu izlenmesi CADASIL için tipik MRG bulgularıdır ve hastalığın henüz semptom vermediği dönemlerde de saptanabilmektedir (9).

CADASIL hastalarında henüz sadece semptomatik tedavi yaklaşımları bulunsa da Notch3 gen mutasyonunu düzeltmeyi amaçlayan in vitro çalışmalarla geleceğe yönelik yeni tedavi arayışları devam etmektedir (10). Kan basıncının sıkı kontrolü vasküler komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalarda genellikle zorunlu olarak düşünülür. Ancak CADASIL hastalarında antihipertansifler ve nöroleptikler gibi kan basıncını düşüren tedaviler serebral kan akımını azaltma ve iskemik olaylara neden olma riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (11).

Migren için parasetamol, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ve diğer analjezikler önerilir, triptan benzeri vazokonstriktif ajanlardan kaçınılmalıdır (4). İnme geçiren olgularda intravenöz trombolitik kullanımı intraserebral kanama riski nedeniyle tartışmalıdır (11). Bu hastalardaki engelliliğin önlenmesinde fizik tedavi ve rehabilitasyon oldukça önemli bir yere sahiptir.

Ortalama sağ kalım erkeklerde 64.6, kadınlarda 70.7 yıl olarak bildirilmiştir (4). En sık ölüm sebebi alt solunum yolu enfeksiyonları ve özürüllüğe bağlı ortaya çıkan sekonder nedenlerdir (7).

CADASIL, auralı migren, subkortikal iskemik inme, demans veya duygu durum bozukluğu öyküsüyle birlikte bilateral periventriküler beyaz cevher lezyonları olan genç-orta yaş grubu hastaların ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Pozitif aile öyküsü önemlidir ancak hasta de novo mutasyona uğramış olabileceğinden mutlak gerekli değildir. Etkilenmiş bireyler tespit edilerek diğer aile üyelerinin de genetik danışmanlık alması sağlanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. 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; 383:707.
2. Razvi S, Davidson R, Bone I, Muir K. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2005;76(5):739-741.
3. 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; 127:2533.
4. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2013;6(3):29-33.
5. Bianchi S, Rufa A, Ragno M, D'Eramo C, Pescini F, Pantoni L, et al. High frequency of exon 10 mutations in the NOTCH3 gene in Italian CADASIL families: phenotypic peculiarities. *J Neurol*. 2010 Jun;257(6):1039-42.
6. Pantoni L, Pescini F, Nannucci S, Sarti C, Bianchi S, Dotti MT, et al. Comparison of clinical, familial, and MRI features of CADASIL and NOTCH3-negative patients. *Neurology*. 2010 Jan 5;74(1):57-63.
7. Benbir G, İnce B. CADASIL and stroke. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2014;7(4):48-52
8. İnce B, Benbir G, Siva A, Saip S, Utku U, Celik Y, et al. Clinical and radiological features in CADASIL and NOTCH3-negative patients: a multicenter study from Turkey. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):131
9. Stromillo ML, Dotti MT, Battaglini M, Mortilla M, Bianchi S, Plewnia K, et al. Structural and metabolic brain abnormalities in preclinical cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jan;80(1):41-7.
10. Rutten JW, Dauwese HG, Peters DJ, Goldfarb A, Venselaar H, Haffner C, et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept. *Brain*. 2016 Apr;139(Pt 4):1123-35.
11. André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Apr;68(2):287-99.