

# İki Uçlu Bozukluk Şeklinde Ortaya Çıkan CADASIL Sendromu

Sermin Kesebir<sup>1</sup>, Esra Kaymak Koca<sup>1</sup>, Esin Evren Kılıçaslan<sup>1</sup>

## ÖZET:

İki uçlu bozukluk şeklinde ortaya çıkan CADASIL sendromu

Bir küçük damar hastalığı olan Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati ile giden Otozomal Dominant Serebral Arteriyopati (CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), subkortikal enfarktlar ve derin beyaz cevher hiperintensiteleri ile karakterizedir. CADASIL'e NOTCH3 genindeki bir mutasyon neden olmaktadır. Bu bozukluk sıklıkla gözden kaçmakta ya da yanlış tanılandırılmaktadır. Sıklıkla lezyonlar kliniğe migren, inme, geçici iskemik ataklar, bilişsel bozulma ve mizaç bozukluğu olarak yansımaktadır. Bu hastalık bireyleri genellikle yaşamlarının dördüncü ya da beşinci on yılında yakalar. CADASIL tanılı hastaların %20'sinde depresyon, %5'inde ise mani izlenmiştir. CADASIL ve psikiyatrik bozukluk birlikteliği ileri yaşla ilişkilendirilse de bu olgu 'sunumunun amacı oldukça genç yaşta bir CADASIL olgusunun iki uçlu kliniğinin paylaşılmasıdır.

**Anahtar sözcükler:** CADASIL, depresyon, mani

**Journal of Mood Disorders 2012;2(3):115-8**

## ABSTRACT:

CADASIL syndrome presenting with bipolar disorder

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), a small vessel disease, is characterized with subcortical infarcts and deep white matter hyperintensities. CADASIL is caused by mutations in NOTCH3 gene and is often overlooked and misdiagnosed. These patients generally present with migraine, stroke, transient ischemic attacks, cognitive impairment, and mood disorder symptoms to health clinics. This syndrome usually affects individuals in the fourth or fifth decade of their lives. Depression and mania were diagnosed in 20% and about 5% of these patients, respectively. The aim of this case report is to highlight bipolar clinical presentation of a quite young CADASIL case, as CADASIL is usually associated with psychiatric disorders in the elderly.

**Key words:** CADASIL, depression, mania

**Journal of Mood Disorders 2012;2(3):115-8**

<sup>1</sup>MD, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Sermin Kesebir, Erenköy Polikliniği Erenköy Mah. Sinan Ercan Cad. No:29, 34736 Kadıköy, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-302-5959

Elektronik posta adresi / E-mail address: serminkesebir@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Nisan 2012 / April 12, 2012

## Bağıntı beyanı:

S.K., E.K.K., E.E.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

S.K., E.K.K., E.E.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

Bir küçük damar hastalığı olan Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati ile giden Otozomal Dominant Serebral Arteriyopati (CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), subkortikal enfarktlar ve derin beyaz cevher hiperintensiteleri ile karakterizedir (1). 100 binde 2-4 oranlarında bildirilen bu bozukluğun, beyine ait herediter küçük damar hastalıklarının en sık formu olduğu, sıklıkla gözden kaçtığı ya da yanlış tanılandırıldığı düşünülmektedir (2). Lezyonlar kliniğe en sık migren, inme, geçici iskemik ataklar, bilişsel bozulma ve mizaç bozukluğu olarak yansımaktadır (3,4,5). Migren sıklıkla auralı olmakla birlikte aursuz migrenle de CADASIL olguları bulunmak-

tadır (6). Beyin görüntüleme bulguları olmaksızın ortaya çıkan sporadik hemiplejik migren olgularının CADASIL'in bir başlangıç bulgusu olabileceği de ileri sürülmüştür (7). CADASIL'de sözkonusu bilişsel bozulmanın özellikle yürütücü işlev ve dikkat bileşeninde olduğu ve yineleyici iskemik atakları ve inmeleri izleyerek ortaya çıktığı bildirilmiştir (8). Mizaç bozuklukları en sık distimi ve depresif bozukluk olarak bildirilirken, bazı yayınlarda bu olguların nörotik kişilik özelliklerinden söz edilmektedir (9). Chabriet ve arkadaşları CADASIL tanılı hastaların %20'sinin depresyonla, %5'inin ise mani ile başvurduğunu bildirmişlerdir (10).

Bu hastalık bireyleri genellikle yaşamlarının dördüncü ya da beşinci on yılında yakalamaktadır (11). Son yıllara dek sıklıkla Avrupa'da bildirilen CADASIL olgularının

sayısı, Çin ve Japonya'da da artış göstermektedir (12). Damar hastalıklarının genetik bileşeni daha nadir olarak araştırılmaktadır. 1996 yılında Joutel ve ark. CADASIL'deki hatalı genin NOTCH3 olduğunu ortaya koymuştur (13). NOTCH3 genindeki bir mutasyon sonucu, bu genin ürünü olan interlökin-1 beta dönüştürücü enzim inhibitör protein (cFLIP) ortadan kalkar ki bunun işlevsel izdüşümü hücre içi sinyal iletiminde görevli Fas aracılı hücre ölümü demektir. Bu sinyal anormallikleri hücre içinde ilerleyici harabiyete neden olmaktadır. NOTCH3 geninin ürünü olan cFLIP hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlar tarafından da kullanıldığı (ERK yolu) gösterilmiştir (14).

CADASIL sendromu ve psikiyatrik bozukluk birlikteliği ileri yaşla ilişkilendirilmektedir. Bu olgu sunumunun amacı oldukça genç yaşta bir CADASIL olgusunun iki uçlu kliniğinin paylaşılmasıdır.

## OLGU

23 yaşında, kadın, ev hanımı ve bir çocuk annesi olan olgu, ailesiyle birlikte yaşamaktadır. Olgu iki aydır olan uyuyamama, aşırı hareketlilik, ağlama ve gülme nöbetleri, şarkı ve ilahiler söyleme, peygamberin kokusunu duyduğunu söyleme, onunla evlenmek isteyen insanların eve geldiğini anlatma gibi yakınmalarla acil olarak başvurmuştur.

## Öykü

Öyküde, 5 yaşından bu yana ara ara baş ağrısı ve baş dönmesi tarif eden olgunun 14 yaşında iken ani başlayan kesik kesik konuşmasının olduğu ve bir tarafının aniden tutmadığı bir dönem olmuş. Bazı incelemeler yapılmakla birlikte net bir tanı ve tedavi almamış. Onsekiz yaşında iken dalmaları, sabit bir noktaya bakılması ve baş ağrısı yakınmaları olan hastanın bu dönemde iki kez epileptik nöbet geçirmesi üzerine levitirasetam 1000 mg/gün tedavisi başlanmış ve nöbetleri kontrol altına alınmış, baş ağrıları geçmiş. Ancak olgumuz gebeliği nedeniyle levitirasetam tedavisini 10 ay sonrasında sonlandırmış. Ondokuz yaşındaki ilk gebeliği tansiyon düzensizlikleri nedeniyle problemlili geçen olgunun bebeği beklenen doğum ağırlığının altında dünyaya gelmiş. Şimdi dört yaşında olan bu çocuk sağlıklı imiş. Ancak doğum sonrası mutsuzluk, karamsarlık, ağlamalar şeklinde şikayetleri olan hastaya Depresif Bozukluk tanısıyla essitalopram başlanmış ve

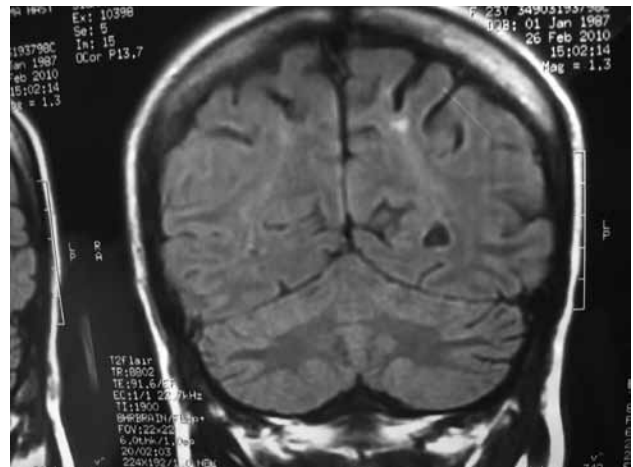
fayda görmüş. Bir süre sonra ilacını bırakmış. 2011 yılında ikinci gebeliği düşükle sonlanmış ve bu durum bebekteki gelişme geriliğine bağlanmış. Bu durumun üç ay sonrasında olgunun aşırı sıkıntı, ağlama ve karamsarlık yakınmaları ortaya çıkmış. 20 mg/gün essitalopram başlanan olgunun depresif yakınmaları düzelmiş. Essitalopram kullanımının üçüncü ayında olgumuz, yukarıdaki yakınmalarla acil polikliniğimize başvurdu.

## Klinik Değerlendirme ve İzlem

Yapılan psikiyatrik muayenesinde mizacı öforik, çağrışımları hızlanmış, libidosu artmış, yargılaması bozuk, işitsel, görsel ve koku varsanı ve büyülenme sanrıları mevcut idi. Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı 26 olan olguya lithuril 900 mg/gün, ketiapin 200 mg/gün şeklinde antimanik tedavi başlandı.

Aile öyküsünde olgunun babanesi, babası ve halasında inme öyküsü mevcut olup, babada migren tipi baş ağrısı olduğu öğrenildi. Beyin görüntüleme sol posterior parietalde infarkt ve sekel iskemik değişiklikler ve derin beyaz cevher hiperintensiteleri saptanması sonrasında hastada CADASIL tanısı düşünüldü. Şekil 1 ve Şekil 2 de hastanın CADASIL ile ilişkili beyin görüntüleme (MR: Manyetik Rezonans) bulguları görülmektedir.

On gün sonraki kontrolünde iyilik döneminde görülen hastanın bir ay sonraki kontrolünde kolay ağlamalar, mutsuzluk, karamsarlık, kendini aşırı suçlama ve değersizlik düşünceleri mevcuttu. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skoru 19 idi. Ketiyapin kesilerek aripiprazol 5 mg/gün başlanan olgunun depresif yakınmaları ikinci



Şekil 1: Hastanın beyin MR'ı



ayın sonunda geriledi. Valproatın ERK protein kinazları uyarıcı etkisi ile cFLIP düzeyini artırarak damar hücresinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (14). Bu nedenle olgunun lityumla düzenlenmiş olan mizaç dengeleyici tedavisi, CADASIL ve ilişkili hastalıkların tedavisinde ortak yarar sağlayacak ajan olan sodyum valproata çevrildi.

## TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda oldukça genç yaştaki bir CADASIL olgusu paylaşılmıştır. Fransa'da 2003-2010 yılları arasında tanılandırılan belirtisiz 33 kişilik olgu serisinde CADASIL sendromu kadın baskın olarak izlenmiştir (15). Bu kadınlar sıklıkla sosyokültürel düzeyi yüksek, evli, ilk çocuklarını dünyaya getirmiş kadınlardır. 18 aylık izlemede bu grubun izlemi bırakma oranları %63 olarak bildirilmiştir. Chabriat ve arkadaşları yedi CADASIL ailesini inceledikleri çalışmalarında, en sık bulguları subkortikal iskemik olaylar (%84), yavaş ilerleyici ve subkortikal demans ile sonuçlanan bilişsel bozulma veya psödobulber paralizi (%31), auralı migren (%22) ve ağır depresif ataklarla giden mizaç bozuklukları (%20) olarak tanımlamışlardır (10). 50 yaşın altındaki olgularda migren kadınlarda, inme erkeklerde daha sık bildirilmektedir (16). 50 yaşın üzerindeki olgularda ise bilişsel bozulmanın erkeklerde daha şiddetli olduğu, beyin hacminin daha küçük, lakuner enfarktların daha geniş olduğu saptanmış ve CADASIL'in klinik gidişinde gonadal hormonların koruyucu rolü üzerinde durulmuştur.

Bizim olgumuzda 5 yaşından bu yana mevcut baş ağrısı migren, 14 yaşında iken ani başlayan kesik kesik

konusmasının olduğu ve bir tarafının aniden tutmadığı durum ise iskemik bir patoloji ile uyumludur. Olgumuzun aile öyküsünde, baba, hala ve babannede mevcut inme ve babada mevcut migren tipi baş ağrısı otozomal dominant bir serebral arteriopati olan CADASIL ile uyumludur. CADASIL tanısı klinik olarak, görece genç yaşta, hipertansiyon ya da arteriyoskleroz gibi herhangi bir risk etkeni yokken gelişen lakuner enfarktların varlığında ve ailenin diğer üyelerinde benzer durum mevcutsa konur (12).

CADASIL sendromunun iki uçlu bozukluk kliniği sergileyebileceğine ilişkin ilk yayın 1997'dedir. Kumar aile öyküsünde demans ve beyin görüntülemesinde beyaz cevher değişiklikleri olan bir geç başlangıçlı iki uçlu bozukluk vakası tanımlamıştır (17). İki uçlu bozuklukta izlenen bilişsel bozulmanın derin beyaz cevher hipertensitelerinin yaygınlığı ile orantılı olduğu ileri sürülmüştür (18). İki uçlu bozukluğun klinik belirti ve bulgularının ortaya çıkmasından çok önce, risk altındaki kişilerde beyin görüntüleme bulguları sıklıkla anormaldir ve beyaz cevherde yaygın T2 sinyal artışı izlenmektedir (19). Bu olguda mizaç bozukluğunun, genel tıbbi duruma bağlı olduğu şüphesini doğuran iki uçlu bozukluk yönünden negatif aile öyküsü, atipik klinik özellikler ve eşlik eden nörolojik bulgularla olan zamansal ilişkidir. Geriatrik popülasyonda daha sık karşılaştığı üzere, depresyonu ve iki uçlu bozukluğu olan hastalarda beyaz cevher hipertensiteleri artan bir oranda gözlenmektedir. Etiyolojilerinde iskemi ile ilişkilendirilmiş olup mizaç bozukluklarının patofizyolojilerinde altı çizilmektedir. Özellikle bu lezyonlar dikkati çeken bir şekilde CADASIL sendromunun beyin görüntüleme bulgularına benzemektedir (20).

CADASIL'de hatalı olan NOTCH3 geninin nasıl olup da damar hastalığı ile sonuçlandığının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. CADASIL'de beyindeki damar düz kası çevresinde, elektron mikroskobu ile gözlenebilen osmofilik granüler materyalin üretiminden NOTCH3 geninin sorumlu olduğu üzerinde durulmaktadır (12). Nitekim NOTCH3 ekstrasellüler alandaki proteolitik etkiden sorumludur. Damar düz kas metabolizmasının normal şartlar altında sürdürümünün sağlanması CADASIL'in temel tedavi seçeneklerinden birini oluşturabilir. Buna ek olarak CADASIL'de hatalı olan NOTCH3 geninin ürünü olan cFLIP hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlar tarafından da kullanıldığı (ERK yolu) gösterilmiştir. Valproatın ERK protein kinazları uyardığı bilinir. Valproatın buradaki nöroprotektif etkisi araştırılmış ve cFLIP düzeyini arttı-

rarak damar hücrenin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (14). Valproik asit CADASIL ve ilişkili hastalıkların tedavisinde ortak yarar sağlayabilecek bir ilaç olarak önerilmektedir. CADASIL'de gözlenen migrende asetozolamid koruyucu tedavisi yararlı bulunmuştur (6).

Bu olgu bildirimini, bir kısıtlılık olarak genetik incelemeyi bulundurmamaktadır. Bununla birlikte, üç kuşakta tekrarlayan beyinsel damar patolojisi ve üçüncü kuşakta

beyinsel damar patolojisinin mizaç bozukluğu kliniği ile birlikte oldukça genç yaşta ortaya çıkması açısından önemlidir. Depresif belirtiler CADASIL'de, inmeler nedeniyle oluşan işlev kaybından bağımsız olarak yaşam kalitesinin en güçlü öngörücüsü olarak belirlenmiştir (21). Bu durum, beyaz cevher hastalıkları ile mizaç bozuklukları arasında ileri sürülen, olası ve güçlü nedensel ilişkinin bir yansıması olarak yorumlanmaktadır.

## Kaynaklar:

1. Kumral E, Tarlacı S. Vasküler demanslar. *NöroPsikiyatri Arşivi*. 1999; 36: 90-6.
2. Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN, Ford GA, Chinnery PF. The minimum prevalence of cadasil in England. *Neurology*. 2012; in press.
3. Boussier Mg, Tournier- Lasserre E. Summary of the proceedings of the first International Workshop on CADASIL. *Stroke*. 1994; 25: 704-707.
4. Sabbadini G, Francia A, Calandriello L ve ark. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Brain*. 1995; 118: 207-15.
5. Mas JL, Dilouya A, de Recando J. A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia and leukoencephalopathy. *Neurology*. 1992; 42: 1015-19.
6. Donnini I, Nannucci s, Valenti R, Pescini F, Bianchi S, Inzitari D, Pantoni L. Acetazolamide for the migraine in Cadasil. *J Headache Pain*. 2012; inpress.
7. Monteiro C, Barros J, Tipa R, Pereira-Monteiro J. Sporadic hemiplegic migraine as the initial manifestation of Cadasil. *Cephalalgia*. 2012; 32: 255-7.
8. Benisty S, Reyes S, Godin O, Herve D, Zieren N, Jouvent E, Zho Y, Düring M, Dichans M, Chabriat H. White matter lesions without lacuner infarcts in Cadasil. *J Alzheimers Dis*. 2012; in pres.
9. Dominquez-Sanchez FJ, Lasa-Aristu A, Gomi-Imizcoz M. Intelligence impairment, personality and psychopathology disturbances in a familiy affected with Cadasil. *Span J Psychol*. 2011; 14: 936-43.
10. Chabriat H, Vahedi K, İba- Zizen MT ve ark. Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet* 1995; 346: 934-9.
11. Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; in pres.
12. Uchino M. The pathomechanism and treatment of CADASIL. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011; 51: 945-8.
13. Joutel A, Corpechot C, Ducros A ve ark. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383:707-10.
14. Yuan P, Salvatore G, Li X ve ark. Valproate activates the Notch3/cFlip signaling cascade: a strategy to attenuate white matter hyperintensities in bipolar disorder in late life? *Bipolar Disorder* 2009; 11: 256-69.
15. Reyes S, Kurtz A, Herve D, Tournier-Lasserre E, Chabriat H. Presymptomatic genetic testing in CADASIL. *J Neurol*. 2012; in pres.
16. Gunda B, Herve D, Godin O, Bruno M, Reyes S, Alili N, Opherk C, Jouvent E, Düring M, Bousser MG, Dichgans M, Chabriat H. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012; 43: 137-43.
17. Kumar L, Mahr G. CADASIL Presenting as Bipolar Disorder. *Psychosomatics* 1997; 38: 397-8.
18. Över MF. Migren başağrılı hastalarda beyaz cevher lezyonlarının klinik ve laboratuvar özellikleri. Tez çalışması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Adana 2008.
19. Aylward EH, Roberts- Twillie JV, Barta PE ve ark. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 687-93.
20. Çakır S, Üçok A. Bilişsel bozukluk açısından Şizofreni ve Bipolar Bozukluk. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2010; 47: 150-7.
21. Brookes RL, Willis TA, Patel B, Morris RG, Markus HS. Depressive symptoms as a predictor of quality of life in cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. 2012; inpress.