

# Arvelig hjernekar sykdom

## Sammendrag

Arvelig hjernekar sykdom, også kalt cerebral autosomt dominant arteriopati med subkortikal infarisering og leukoencefalopati (CADASIL), er en nevrovaskulær sykdom som skyldes mutasjon i Notch3-genet. Denne arteriopatisykdommen manifesterer seg med hjerneslag og slagliknende episoder, psykiske plager, migrene og demens. Diagnosen kan fastslås ved å screene eksoner på nevnte gen. MR-funn lokalisert til fremre temporallapp og capsula externa og tilstedeværelse av granulært elektrontett materiale i hudbiopsier kan være til diagnostisk hjelp.

Vi presenterer åtte pasienter fra to familier som hadde symptomer forenlig med arvelig hjernekar sykdom. Alle sju som ble gentestet, hadde mutasjonen R182C i ekson 4. I tillegg hadde to brødre i den ene familien, begge symptomfrie, samme mutasjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Interessekonflikter: Ingen

### W. Rein Gustavsen

w-rei@online.no  
Nevrologisk avdeling  
Sykehuset Østfold Fredrikstad  
1603 Fredrikstad

### Kristin Eiklid

Avdeling for medisinsk genetikk  
Ullevål universitetssykehus

Arvelig hjernekar sykdom kalles også cerebral autosomt dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati, forkortet CADASIL, og er tidligere omtalt i Tidsskriftet (1). Sykdommen kjennetegnes av migrene, gjentatte hjerneslag, psykiske plager og progredierende kognitiv svikt. Migrenesyntomer opptrer hos 40–60 % av pasientene i 30–40 års alder. Hjerneslag inntreffer først i 50–60 års alder, og tegn på demens kommer noe senere. Man har identifisert individer med relativt mild sykdom, og noen kan endog være symptomfrie frem til 70–80 års alder.

Arvelig hjernekar sykdom er sjeldent, men forekommer sannsynligvis hyppigere enn tidligere antatt (2). De kliniske symptomer som er karakteristiske for tilstanden, er knyttet til de skader som inntreffer i hjernen, men arterioler i hele kroppen er involvert. Cerebral MR viser forandringer forenlig med iskemi av hvit substans med både konfluerende høysignalområder (leukoaraiose) og mindre områder bestående av lakunære infarkter på T2-vektede eller FLAIR-sekvenser (3). Affeksjon av fremre del av temporallapp og capsula externa synes å ha høy sensitivitet og spesifisitet med hensyn til å kunne skille arvelig hjernekar sykdom fra mer vanlig småkar sykdom relatert til hypertensjon. Ved elektronmikroskopi av hudbiopsi kan det påvises granulært elektrontett (osmiofilt) materiale som ligger inntil basalmembranen i arteriolenes glatte muskelceller (4).

Arvelig hjernekar sykdom er en følge av mutasjoner i Notch3-genet på kromosom 19 (1, 2). Dette er et stort gen, med 33 områder (eksoner) som koder for protein. Genet koder for et transmembran(reseptor)protein som utgjør en del av en intercellulær signalevei nødvendig for kontroll av cellenes utvikling. Den ekstracellulære del av proteinet består av 34 tandemgjentakelser av en epidermal vekstfaktor. Mutasjonene ved arvelig hjernekar sykdom forekommer i disse repetisjonene, og de kodes for av de første 23 ek-

soner. Å screene alle 23 eksoner er meget tidkrevende, men 60–70 % av mutasjonene synes å foreligge i ekson 3 og ekson 4. Det foreligger ingen studier omkring geografisk fordeling av mutasjoner, med unntak av Finland, hvor alle familiene hadde samme R133C-mutasjon (5).

I denne artikkelen vil vi omtale noen norske pasienter (to familier) med arvelig hjernekar sykdom og redegjøre for foretatte mutasjonsanalyser. Pasient 1–3 og pasient 4–8 er søsken, men søskenflokkene er uten kjent slektskap med hverandre. Mutasjonsanalysene ble utført ved å ekstrahere DNA fra hvite blodceller (EDTA-blod) på Magna Pure LC DNA ekstraktor (Roche). Polymerasekjedereaksjon (PCR) ble kjørt av ekson 3+4 og 11+12 i Notch3-genet med spesifikke primerer (egen design). PCR-produktene ble sekvensert på en ABI 377 DNA-sekvensator. Mutasjonen R182C, som ble påvist hos alle pasientene, er en kjent mutasjon i Notch3-genet. Mutasjonen består i at tymin er mutert til cytosin, noe som medfører at aminosyren arginin blir endret til cystein.

*Pasient 1. Mann, født 1944. Fra 45 års alder fikk han flere tilfeller av hjerneslag og ble etter hvert kognitivt svekket. Et hjerneslag ved 58 års alder medførte venstresidig aniktsskjevhet og gangvansker. Cerebral MR viste konfluerende høysignalområder periventrikulært, i basalkjerner, pons og thalamus. Ultralydundersøkelse av hjerte og halskar og utvidede hematologiske undersøkelser med tanke på disposisjon for trombose/emboli var normale. Pasienten (og ett av hans to barn) var heterozygot for mutasjonen R182C i ekson 4.*

*Pasient 2. Kvinne, født 1948. 45 år gammel fikk hun plutselig styringsvansker i venstre side. CT viste lavattenuerende område i høyre linsejerneområde og bakre bein av*



## Hovedbudskap

- Arvelig hjernekar sykdom kan gi migrenelignende symptomer initialt, senere hjerneslag, psykiske plager og kognitiv svikt
- Sykdommen rammer forskjellig innen samme familie
- Gentest som viser mutasjon i Notch3-genet er diagnostisk for tilstanden

*capsula interna. Etter en tid ble hun nesten helt restituert, men ble etter hvert lett sliten, fikk psykiske problemer og ble uføretrygdet. Cerebral MR i 1999 viste forandringer periventrikulært, spesielt frontalt, samt et lakunært infarkt lokalisert til høyre capsula interna. Ultralydundersøkelse av hjerte og halskar var normale, og det var ikke holddepunkter for disposisjon for trombose/emboli. Hun har motsatt seg gentesting. Tre barn er ikke gentestet.*

*Pasient 3. Kvinne, født 1936. Fra 65 års alder ble hun relativt raskt økende forvirret, dement og institusjonstrengende. Cerebral CT viste kronisk iskemi og multiple infarkter. Ultralydundersøkelse av hjerte og halskar var normale, og det var ikke holddepunkter for disposisjon for trombose/emboli. Gentest viste at hun var heterozygot for mutasjonen R182C i ekson 4. Pasienten var barnløs.*

*Pasient 4. Mann, født 1960, som i flere år var behandlet for depresjon. Ca. 40 år gammel fikk han diplopi, dårlig balanse, parestesier i ansikt og hånd samt dyartri. Spinalvæske og visuelt fremkalt potensial var uten anmerking. MR viste uttalte høysignalforandringer periventrikulært og inn mot corpus callosum, i pons, basalganglier og thalamus, noe som styrket mistanken om multippel sklerose. Han fikk tiltakende sentralnervøse symptomer, og etter ny gjennomgang av sykehistorie og funn konkluderte man nå med sannsynlig arvelig hjernekar sykdom, bekreftet ved påvisning av genmutasjonen R182C.*

*Pasient 5. Mann, født 1953, med moderat psykisk lidelse over flere år og tidligere noe alkoholmisbruk. Fra 30 års alder fikk han flere anfall med høyresidige parestesier og ca. 40 år gammel akutt innsettende synstap på høyre øye. CT viste frontal atrofi og flere små lakunære infarkter. Ultralydundersøkelse av halskar og cerebral angiografi viste normale forhold. Fra 1999 fikk han nedsatt kraft i høyre arm. MR viste multiple høysignalledsjoner som ved multippel sklerose. Etter klinisk bedring viste ny MR i januar 2001 uttalte forandringer, relativt symmetrisk fordelt, hovedsakelig i temporallapper. Arvelig hjernekar sykdom ble mistenkt på anamnestic grunnlag, og diagnosen ble bekreftet med positiv gentest på mutasjon R182C.*

*Pasient 6. Mann, født 1948, med periodevis alkoholproblemer. Han fikk hjerneslag 40 år gammel, med høyresidige pareser, og ble uføretrygdet. Fra 43 års alder fikk han flere TIA-liknende anfall og ble økende dement. Gentest viste mutasjon for R182C.*

*Pasient 7. Kvinne, født 1956, som trass i muskelsmerter og astmatisk besvær var i fullt arbeid. Fra 40 års alder fikk hun enkelte migreneliknende hodepineanfall. Cerebral MR viste uttalte høysignalforand-*

*ringer periventrikulært i hvit substans. Ultralydundersøkelse av halskar, spinalvæske og visuelt fremkalt potensial viste normale forhold, og det ble ikke påvist tromboedisposisjon ved laboratorieprøver. Våren 2002 ble det påvist lett progrediering av MR-forandringene. Gentest viste mutasjon for R182C. Pasienten er i fullt arbeid og føler seg frisk.*

*Pasient 8. Mann, født 1955. Han hadde et lite hjerneslag i 2000, men ble helt restituert. Gentest viste mutasjon for R182C.*

To brødre (født 1957 og 1958) til pasient 4–8 ble også gentestet og funnet heterozygote for mutasjonen R182C. Ingen av dem hadde tegn til hjernekar sykdom. Moren og en sønn, begge friske, testet negativt på nevnte genmutasjon. Morens avdøde ekte-mann hadde hatt store nerveproblemer.

## Diskusjon

Vi har beskrevet to søskenflokker på henholdsvis tre og åtte medlemmer, der henholdsvis to og sju søsken fikk påvist genmutasjonen R182C, som er karakteristisk for arvelig hjernekar sykdom (cerebral autosomalt dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati, CADASIL). To av disse hadde ikke symptomer på hjernekar sykdom. Vi er ikke kjent med at arvelig hjernekar sykdom tidligere er blitt bekreftet ved genanalyser i Norge. Inntil 1999 var det totalt i verden identifisert 105 symptomatiske tilfeller fra 33 familier (6). Det bør foreligge en karakteristisk sykehistorie hos flere normotensive familiemedlemmer og mistenkelige radiologiske funn før man rekvirerer gentesting.

Kun én av våre pasienter hadde en sykehistorie med migrene, men hun var fortsatt i full jobb, uten kliniske utfall. Fra Finland er det anført at kun en tredel av pasientene har migrene i begynnelsen (7), og en japansk gjennomgang av 12 pasienter fra 1998–2001 tyder på at migrene er et sjeldent symptom (8). Flere av våre pasienter med cerebralorganiske symptomer forenlig med arvelig hjernekar sykdom hadde også hatt psykiske plager under forløpet av sykdommen. Våre funn viser at sykdommen kan ha forskjellig alvorlighetsgrad innen samme familie, noe som også er påvist tidligere.

I den første familien (pasient 1–3) hadde samtlige hatt symptomer på cerebrovaskulær sykdom. I den andre familien var tre av åtte søsken til nå uten symptomer på hjernekar sykdom. To av dem hadde mutasjonen R182C.

Tre av våre pasienter hadde MR-lesjoner som initialt gav mistanke om demyeliniserende lidelse, og muligheten av arvelig hjernekar sykdom som differensialdiagnose bør da overveies (9). Man må også tenke på muligheten for primær angitt i sentralnervesystemet. Her vil man, i motsetning til ved arvelig hjernekar sykdom, finne kaliberveks-

linger i de distale deler av hjernekar. Man må videre overveie arvelig hjernekar sykdom som differensialdiagnose ved akutte encefalopatiske tilstander.

Nye studier tyder på at screening for Notch3 ved typisk småkar sykdom i hjernen gir liten gevinst (10).

Elektronmikroskopisk undersøkelse av hudbiopsi er mindre ressurskrevende enn mutasjonstesting, men slike undersøkelser er foreløpig ikke foretatt hos våre pasienter. Det foreligger ingen systematiske studier vedrørende sensitivitet og spesifisitet av hudbiopsier (2).

Det finnes foreløpig ingen spesifikk behandling å tilby pasienter med arvelig hjernekar sykdom. Risikofaktorer som bl.a. diabetes, høyt blodtrykk, røyking, høyt fibrinogennivå, hyperlipidemi, forhøyet homocysteinnivå og hjertearytmi bør kontrolleres (11).

Det er vist at basal perfusjon og hemodynamisk reservekapasitet er nedsatt ved tilstanden, og at acetazolamid signifikant øker cerebral blodstrøm i cortex og hvit substans hos affiserte individer. Det gjenstår å se om farmakologisk vasodilatasjon kan ha terapeutisk effekt (12).

## Litteratur

- Hagen K, Bovim G. Autosomal dominant arvelig hjerneinfarktsykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2483–5.
- Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH et al. Diagnostic strategies in CADASIL. Neurology 2002; 59: 1134–8.
- O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. Neurology 2001; 56: 628–34.
- Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhoute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Acta Neuropathol (Berl) 1995; 89: 500–12.
- Kalimo H, Vitanen M, Amberla K, Juvonen V, Marttila R, Pohjonen M et al. CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. Neuropathol Appl Neurobiol 1999; 25: 257–65.
- Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. Stroke 1999; 30: 1230–3.
- Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. Brain Pathol 2002; 12: 371–84.
- Uchino M, Hirano T, Uyama E, Hashimoto Y. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-like disorders in Japan. Ann N Y Acad Sci 2002; 977: 273–8.
- O'Riordan S, Nor AM, Hutchinson M. CADASIL imitating multiple sclerosis: the importance of MRI markers. Mult Scler 2002; 8: 430–2.
- Dong Y, Hassan A, Zhang Z, Huber D, Dalageorgou C, Markus HS. Yield of Screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoariosis. Stroke 2003; 34: 203–6.
- Roman GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. Med Clin North Am 2002; 86: 477–99.
- Chabriet H, Pappata S, Ostergaard L, Clark CA, Pachot-Clouard M, Vahedi K et al. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. Stroke 2000; 31: 1904–12.