

Cerebrale kavernøse malformasjoner

Sammendrag

Bakgrunn. Cerebrale kavernøse malformasjoner forekommer både i en sporadisk og i en familiær form. De er klinisk og genetisk heterogene. Økt kunnskap vil forhåpentligvis føre til bedre håndtering av tilstandene.

Materiale og metode. Denne oversiktsartikkelen bygger på litteraturgjennomgang i PubMed og personlige erfaringer.

Resultater. Cerebrale kavernøse malformasjoner er kapillære malformasjoner som best påvises med MR-skanning av hjernen og medulla med gradientekko T2*-sekvens. Den sporadiske formen forekommer hos cirka 5% av befolkningen. Disse har vanligvis en eller få cerebrale kavernøse malformasjoner og er oftest asymptomatiske. Den familiære formen er autosomt dominant arvelig, og genbærere har som regel mange cerebrale kavernøse malformasjoner. Foreløpig er det identifisert tre genetisk ulike former: Cerebral kavernøs malformasjon 1 er forårsaket av mutasjon i KRIT1-genet, og cerebral kavernøs malformasjon 2 skyldes mutasjon i MGC4607-genet. Cerebral kavernøs malformasjon 3-genet er ikke identifisert. De forekommer hos henholdsvis 40 %, 20 % og 40 % av familiene. Symptomdebut finner vanligvis sted i alderen 20–40 år, men kan inntreffe på alle alderstrinn. De hyppigste symptomer og funn er epileptiske anfall, cerebrale blødninger, kronisk hodepine og fokale nevrologiske utfall. Mange genbærere er asymptomatiske.

Fortolkning. Sporadiske cerebrale kavernøse malformasjoner er ofte asymptomatiske, mens den familiære formen er genetisk og fenotypisk heterogen. Symptomene varierer intra- og interfamilært avhengig av malformasjonenes lokalisasjon samt om det har blødd fra en eller flere av malformasjonene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Jeanette Koht

jeanette.koht@ahus.no
Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus
1478 Lørenskog

Geir J. Braathen

Fakultetsdivisjonen Akershus universitetssykehus
Universitetet i Oslo
og
Institutt for klinisk epidemiologi og molekylær
biologi (Epi-Gen)
Akershus universitetssykehus
og
Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Dirk Neubert

Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Michael Bjørn Russell

Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus
og
Fakultetsdivisjonen Akershus universitetssykehus
Universitetet i Oslo

Cerebrale kavernøse malformasjoner er vaskulære forandringer med abnormt forstørrede kapillærer i sentralnervesystemet (1–3). Lesjonene kan være lokalisert i hele sentralnervesystemet, men er oftest lokalisert i hemisfærene. Malformasjonene kan endre størrelse, og det kan komme flere til over tid. De intervensjoner vanligvis ikke med hjerneparenkymet (4). Dette er en oversikt over de vesentligste kliniske og genetiske aspekter ved cerebrale kavernøse malformasjoner.

Forekomst

Cerebrale kavernøse malformasjoner forekommer både sporadisk og familiært. De utgjør cirka 15 % av alle vaskulære malformasjoner i sentralnervesystemet (4). Den sporadiske formen forekommer hos 5 % av befolkningen, mens den familiære formen er relativt sjelden, bortsett fra hos noen spansk-amerikanere (1, 4). Mange tilfeller blir ikke diagnostisert, enten på grunn av varierende klinisk uttrykksform eller fordi personene er asymptomatiske bærere av genet (5, 6).

Klinikk og diagnostikk

De sporadiske tilfellene er oftest asymptomatiske og påvises da tilfeldig ved autopsi. De familiære tilfellene debuterer vanligvis hos personer i 20–40 års alder, men symptomer kan oppstå på alle alderstrinn. De hyppigste symptomer og funn er epileptiske anfall (43 %), cerebrale blødninger (28 %),

kronisk hodepine (23 %) og fokale nevrologiske utfall (15 %) (4–7). Cirka 20 % av de familiære tilfellene er påvist hos asymptomatiske genbærere (5). Figur 1 viser en norsk familie med cerebrale kavernøse malformasjoner. Symptomene varierer intra- og interfamilært betinget av malformasjonenes lokalisasjon samt om det oppstår blødning fra en eller flere av dem.

Malformasjonene har svært redusert perfusjon slik at de som regel ikke ses ved angiografiske undersøkelser. MR-skanning med gradientekko T2*-sekvens av hjerne og medulla er den bildediagnostiske metode med best sensitivitet (4, 6). Likevel får 2–3 % med den familiære formen ikke påvist noen forandringer ved MR-undersøkelse. 13 % av dem med familiær form har en enkelt cerebral kavernøs malformasjon (6). Figur 2 viser MR-skanning av hjernen hos person med cerebrale kavernøse malformasjoner.

Genetikk

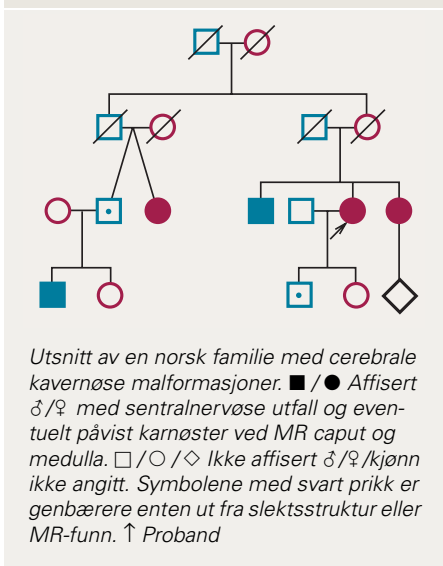
Den familiære formen for cerebrale kavernøse malformasjoner er autosomt dominant arvelig med nedsatt penetrans og varierende ekspressivitet. Det finnes tre forskjellige genetiske former; cerebral kavernøs malformasjon 1, cerebral kavernøs malformasjon 2 og cerebral kavernøs malformasjon 3 (5, 8–10). Alle identifiserte familier hittil har en av de tre genetiske formene (5).

Cerebral kavernøs malformasjon 1 skyldes mutasjon i KRIT1 (Krev-1 interaction trapped 1)-genet på kromosom 7q (11). Hittil er det identifisert 74 forskjellige mutasjoner som alle fører til prematur stoppkodon (6). En av disse mutasjonene (Q455X) er særlig hyppig hos noen spansk-amerikanere i det sørvestlige USA. Disse spansk-amerikanere er immigrert fra Mexico, noe som

! Hovedbudskap

- Cerebrale kavernøse malformasjoner er abnormt forstørrede kapillærer som kan affisere hele sentralnervesystemet
- Malformasjonene forekommer i en sporadisk form eller i en familiær form
- Den familiære formen finnes i tre genetisk ulike former, og de er autosomt dominant arvelige. De viser stor inter- og intrafamilær variasjon med tanke på klinisk bilde og funn

Figur 1



tyder på at de har en felles mutasjon (founder effect) (4, 12). KRIT1 er et protein med fire ankyrindomener og et C-terminalt FERM-domene (13). KRIT1-proteinet har in vitro-interaksjon med Rap1A (som er en GTPase) og ICAP1 α (integrin cytoplasmic domain-associated protein), et protein med et fosfotyrosinbindende (PTB) domene, som modulerer β 1-integrin signaltransduksjon (14–17). KRIT1 blir uttrykt i kapillærenes

og arteriolenes endotelceller i ulike organer, men uttrykkes ikke i fenestrerte kapillærer i milt, nyrer og lever (18). KRIT1 uttrykkes tidlig i angiogenesis og antas å ha en rolle i danning og utvikling av blodkar (19). Man vet ikke hva som er årsaken til de kavernøse malformasjonene, som stort sett kun finnes i sentralnervesystemet, men man kan jo spekulere på om endotelcellene her er spesielt følsomme for mutasjonene i KRIT1 på grunn av de spesielle forhold i blod-hjernebarrieren.

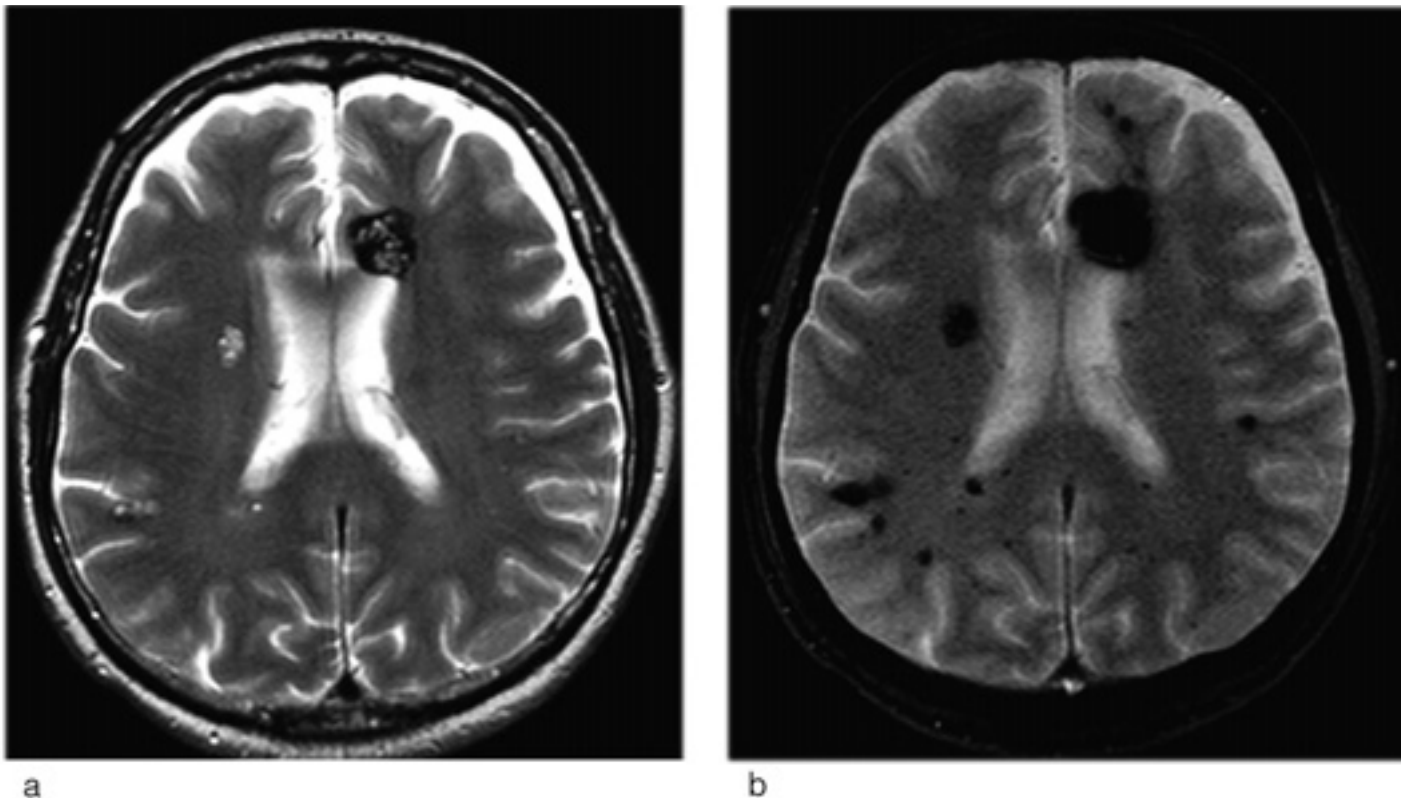
Cerebral kavernøs malformasjon 2 er forårsaket av mutasjon i MGC4607 (malcavernin)-genet på kromosom 7p (5, 20, 21). Hittil er det identifisert 18 forskjellige mutasjoner i 19 familier. Mutasjonene antas enten å føre til et trunkert protein eller MGC4607 haploinsuffisiens (20, 21). MGC4607 blir særlig uttrykt i skjelettmuskulatur, hjerte, lever og hjerne, mens det stort sett ikke uttrykkes i lunge og tykktarm (20). Malcavernin har et fosfotyrosinbindende (PTB) domene, og kan dermed ha interaksjon med KRIT1 og β 1-integrin cytoplasmatiske del. Integrin signaltransduksjon er viktig for celle-til-celle- og celle-til-ekstracellulær matriks-kommunikasjon, som modulerer migrasjon av celler og cellemorfologi (20).

Cerebral kavernøs malformasjon 3 er lokalisert på kromosom 3q25.2-27, men genet er ennå ikke identifisert (5). Årsaken til at det har vært vanskelig å identifisere genene

for cerebrale kavernøse malformasjoner er redusert penetrans og varierende ekspressivitet. Penetransen av cerebral kavernøs malformasjon 3 antas å være i størrelsesorden 63%. Dette er noe lavere enn penetransen for henholdsvis cerebral kavernøs malformasjon 1 og 2 (5, 6, 20, 21). Cerebral kavernøs malformasjon 1, 2 og 3 forekommer hos henholdsvis 40%, 20% og 40% av familiene med sykdommen (5, 21). Ved identifikasjon av KRIT1 og malcavernin synes det å være en biokjemisk forklaring på patogenesen ved de cerebrale kavernøse malformasjonene. Begge synes å være involvert i reguleringen av β 1-integrin signaltransduksjon. Det er sannsynlig at cerebral kavernøs malformasjon 3-genet også er av betydning for denne komplekse reguleringen.

Behandling

Behandlingen er enten symptomatisk eller operativ. Symptomatisk behandling er aktuelt ved epilepsi og hodepine. Kirurgisk behandling av malformasjonene må vurderes individuelt. Som hovedregel bør operasjon vurderes ved vanskelig regulerbar epilepsi, akutte alvorlige nevrologiske utfall eller progredierende nevrologiske utfall. Det kan være aktuelt å operere enkelte pasienter selv ved første gangs blødning. Totalektirpasjon ved operativ behandling er målet, men dette er helt avhengig av hvor lesjonen(e) sitter (22). Hos asymptomatiske eller lite plagede pasienter kan regelmessig oppfølging være



Figur 2 MR-skanning av caput hos en 55 år gammel mann med cerebrale kavernøse malformasjoner. a) Transversal turbospinnekk T2-sekvens. Den største malformasjonen har en komplett hemosiderinring, denne er hypointens. Indre signal skyldes methemoglobin som gir et heterogent hyperintens signal. b) Transversal gradientekko T2-sekvens. Gradientekkoksekvensen er langt mer sensitiv, men viser ikke indre arkitektur av lesjonene. Det er flere lesjoner på denne sekvensen som alle blir hypointense

viktig for fortløpende vurdering med tanke på ovennevnte behandling.

Konklusjon

Cerebrale kavernøse malformasjoner finnes i en sporadisk form og i en familiær autosomalt dominant form med redusert penetrans. Det er viktig å ta opp god familieanamnese da dette kan lette diagnostikken og forklare kroniske plager hos familiemedlemmer. MR caput med gradientekko T2*-sekvens er den mest sensitive undersøkelsen. Ved funn av multiple lesjoner er sykdommen oftest familiær. Det er funnet tre genetisk ulike former av denne sykdommen, hvor to av tre gener er identifisert. Behandlingen er individuell og er rettet mot symptomer og funn. I enkelte tilfeller kan operativ behandling være nødvendig.

Vi takker Rolf Brevig og IT-radiograf Jon Jensen Radiologisk avdeling, Akerhus universitetssykehus for hjelp med MR-bilder.

Litteratur

1. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B et al. 131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies. *Neurochirurgie* 1989; 35: 82–3.
2. Del Curling O, Kelly DL, Elster AD et al. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991; 75: 702–8.
3. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991; 75: 709–14.
4. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP et al. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 1988; 319: 343–7.
5. Craig HD, Günel M, Cepeda O et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1851–8.
6. Denier C, Labauge P, Brunereau L et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with Krit 1 mutations. *Ann Neurol* 2004; 55: 213–20.
7. Siegel AM, Bertalanffy H, Dichgans JJ et al. Familiäre Kavernome des Zentralnervensystems. Eine klinische und genetische Studie an 15 deutsche Familien. *Nervenarzt* 2005; 76: 175–80.
8. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 453–8.
9. Gunel M, Awad IA, Anson J et al. Mapping of a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q11.2-q21. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 6620–4.
10. Marchuk DA, Gallione CJ, Morrison LA et al. A locus for cerebral cavernous malformations maps to chromosome 7q in two families. *Genomics* 1995; 28: 311–4.
11. Sahoo T, Johnson EW, Thomas JW et al. Mutations in the gene encoding KRIT1, a Krev-1/rap1a binding protein, cause cerebral cavernous malformations (CCM1). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2325–33.
12. Laurans MS, DiLuna ML, Shin D et al. Mutational analysis of 206 families with cavernous malformations. *J Neurosurg* 2003; 99: 38–43.
13. Serebriiskii I, Estojak J, Sonoda G et al. Association of Krev-1/rap 1a with Krit1, a novel ankyrin repeat-containing protein encoded by a gene mapping to 7q21-22. *Oncogene* 1997; 15: 1043–9.
14. Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D et al. Interaction between krit1 and icap1a infers perturbation of integrin b1-mediated angiogenesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformation. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2953–60.
15. Zawistowski JS, Serebriiskii IG, Lee MF et al. KRIT1 association with the integrin-binding protein ICAP-1: a new direction in the elucidation of cerebral cavernous malformations (CCM1) pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 389–96.
16. Zhang XA, Hemler ME. Interaction of the integrin b1 cytoplasmic domain with ICAP-1 protein. *J Biol Chem* 1999; 274: 11–9.
17. Chang DD, Wong C, Smith H et al. ICAP-1, a novel b1 integrin cytoplasmic domain-associated protein, binds to a conserved and functionally important NPXY sequence motif of beta1 integrin. *J Cell Biol* 1997; 138: 1149–57.
18. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Amankulor NM et al. Krev1 interaction trapped-1/cerebral cavernous malformation-1 protein expression during early angiogenesis. *J Neurosurg Spine* 2004; 100: 481–7.
19. Guzeloglu-Kayisli O, Amankulor NM, Voorhees J et al. KRIT1/cerebral cavernous malformation 1 protein localizes to vascular endothelium, astrocytes, and pyramidal cells of the adult human cerebral cortex. *Neurosurgery* 2004; 54: 943–9.
20. Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM et al. Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1459–64.
21. Denier C, Goutagny S, Labauge P et al. Mutations within the MGC4607 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 326–37.
22. Amin-Hanjani S, Ogilvy C, Ojemann R et al. Risks of surgical management for cavernous malformations of the nervous system. *Neurosurgery* 1998; 42: 1220–7.