

CADASIL: een erfelijke oorzaak voor herseninfarcten, dementie en migraine

T R E F W O O R D E N

CADASIL; NOTCH3; LEUKOENCEFALOPATHIE; DEMENTIE; MIGRAINE.

door S.A.J. Lesnik Oberstein, J. Haan, M.D. Ferrari, M.H. Breuning

Samenvatting

Cerebraal autosomaal dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie (CADASIL) is een familiale aandoening, die gekarakteriseerd wordt door subcorticale herseninfarcten, dementie, migraine met aura en depressies. De gemiddelde beginleeftijd is 45 jaar. MRI van de hersenen toont witte stof afwijkingen en subcorticale infarcten. Bij CADASIL worden, bij elektronenmicroscopisch onderzoek, granulaire deposities in de media van perforerende en kleine cerebrale arteriën gevonden. Recent is het gemuteerde gen (Notch3) bij CADASIL ontdekt op chromosoom 19. Moleculaire diagnostiek van het Notch3 gen kan sinds kort worden verricht in het DNA-diagnostisch laboratorium te Leiden.

Inleiding

Sinds de zeventiger jaren zijn families beschreven met dominant overervende herseninfarcten, dementie, en witte stof afwijkingen zichtbaar op CT of MRI. De aandoeningen werden met verschillende namen aangeduid, waaronder "hereditaire multi-infarct dementie".¹ In 1993 werd het acroniem CADASIL (Cerebraal Autosomaal Dominante Arteriopathie met Subcorticale Infarcten en Leukoencefalopathie) geïntroduceerd, en werd koppeling van de ziekte aan chromosoom 19 ontdekt.² Sinds de mogelijkheid van genetisch koppingsonderzoek ter bevestiging van de diagnose bestaat, zijn een 100-tal CADASIL families beschreven. Door de recente ontdekking van CADASIL- veroorzakende mutaties in het Notch3 gen op chromosoom 19, staat deze ziekte nog meer

in de belangstelling.³ Ondanks de ontwikkelingen op genetisch gebied, is er nog veel onbekend over dit ziektebeeld, zoals incidentie, variaties in klinisch- en radiologisch beeld, en de pathofysiologische mechanismen.

In het verleden zijn reeds twee Nederlandse families beschreven,^{4,5} maar inmiddels zijn er meer dan 20 Nederlandse CADASIL families bekend. Gezien de recente, (inter)nationale, toename van het diagnosticeren van aangedane families, betreft het vermoedelijk een aandoening die niet zeldzaam is. Het is dan ook te verwachten dat CADASIL vaker gediagnosticeerd zal worden.

In het navolgende worden de klinische, radiologische, pathologische en genetische aspecten van CADASIL beschreven.

Kliniek

CADASIL wordt klinisch gekenmerkt door herseninfarcten, dementie, migraine met aura en psychiatrische stoornissen. De beginleeftijd is gemiddeld ongeveer 45 jaar, met een brede spreiding.⁶

Herseninfarcten en TIA's

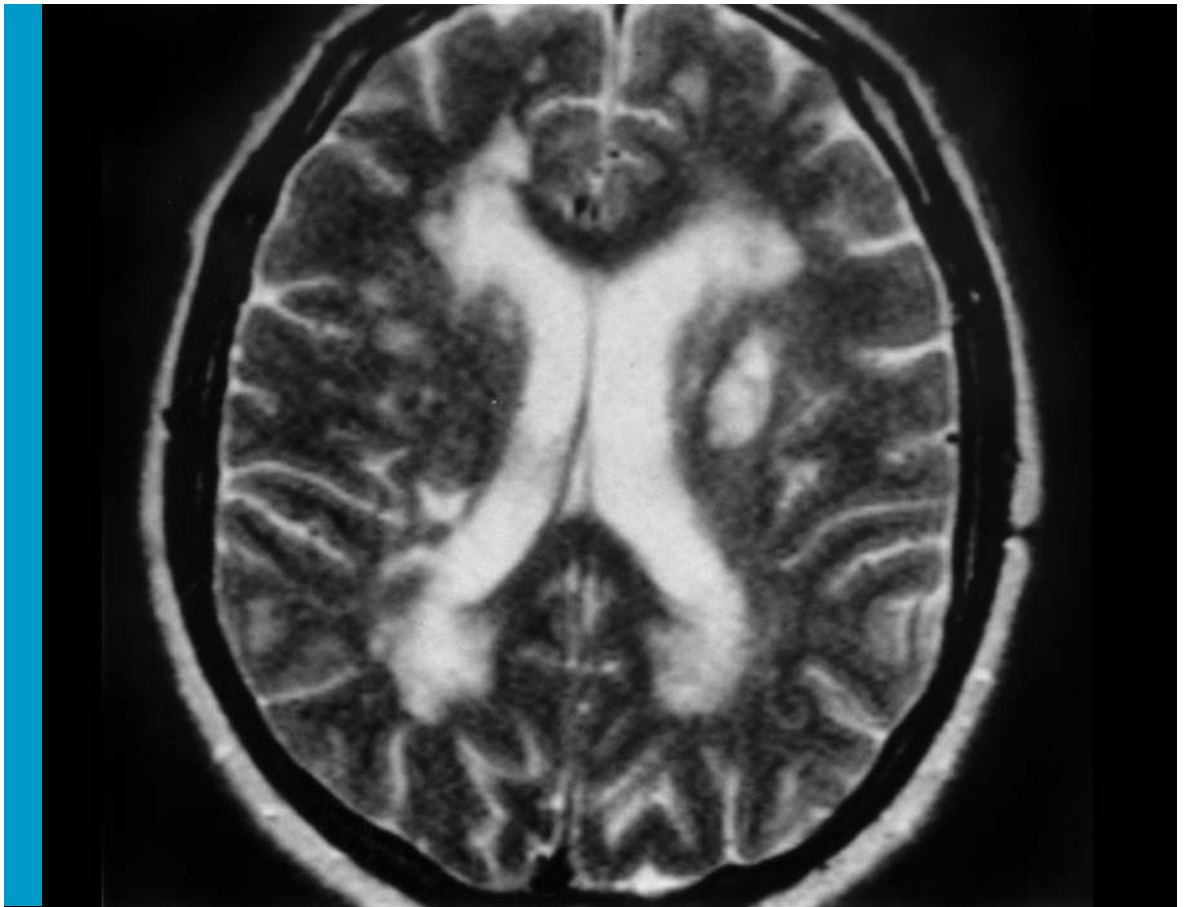
Recidiverende TIA's (Transient Ischemic Attack) en herseninfarcten komen voor bij ruim 80% van de dragers, doorgaans beginnend tussen 45- en 50-jarige leeftijd.⁶ Klinische manifestaties bestaan meestal uit motorische en/of sensorische uitvalsverschijnselen, vaak in combinatie met dysarthrie.

Cognitieve stoornissen en Dementie

Ongeveer 60% van de symptomatische patiënten heeft een cognitieve stoornis. De cognitieve achteruitgang kan beginnen vanaf ongeveer 35 jaar, en op 45-jarige leeftijd heeft meer dan de helft van de patiënten cognitieve stoornissen of dementie.⁶ Het ontstaan van de dementie is langzaam progressief of stapsgewijs, en kan in sommige gevallen het presenterende symptoom zijn. De dementie is subcorticaal van aard, hetgeen onder andere tot uiting komt in aantasting van het geheugen, traagheid en gebrek aan initiatief. Bij toename van de leeftijd stijgt de prevalentie van dementie tot ruim 85% bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.⁶

Migraine

Migraine komt voor bij ongeveer 35% van de



Figuur 1. Karakteristiek MR-beeld van CADASIL bij een 45-jarige patiënt. Deze T2-gewogen transversale opname ter hoogte van de zijventrikels toont confluerende afwijkingen van de periventriculaire en diepe, witte stof.

CADASIL patiënten, met aanvallen vanaf gemiddeld het 26-ste levensjaar. Negentig procent van de patiënten met migraine hebben migraine met aura.⁶ In sommige CADASIL families is migraine met aura het meest op de voorgrond tredende symptoom.⁷

Psychiatrische stoornissen

Dertig procent van de CADASIL patiënten krijgt psychiatrische stoornissen, variërend van persoonlijkheidsveranderingen tot ernstige depressies en manische episodes.⁶ Psychiatrische stoornissen kunnen het presenterend symptoom van CADASIL zijn.⁸

Epilepsie

Epilepsie is beschreven bij 10% van de CADASIL patiënten,⁶ doorgaans vanaf 50 jaar en in de meeste gevallen betrof dit een gegeneraliseerde tonisch-clonische vorm van epilepsie.

Samenvattend zijn de klinische kenmerken waar-

mee CADASIL zich manifesteert focale neurologische uitval (TIA of infarct) op middelbare leeftijd met een voorgeschiedenis van migraine met aura en een positieve familieanamnese. Het klinische beeld is echter zowel inter- als intrafamiliair heterogeen.⁶ Patiënten met CADASIL overlijden gemiddeld tussen de 55 en 65 jaar,⁶ na een ziekte duur van 10 à 20 jaar, waarvan de laatste paar jaren meestal dement en hulpbehoevend. De meest voorkomende doodsoorzaken zijn een herseninfarct of complicaties van bedlegerigheid, zoals bronchopneumonie.⁹

Radiologie

De CT en MRI van de hersenen tonen witte stof afwijkingen en subcorticale infarcten¹⁰ (*Figuur 1*). De witte stof afwijkingen zijn op de CT-scan zichtbaar als hypodense laesies (leukoaraiosis) en op MRI T2-gewogen opname als hyperintense laesies (leukoencefalopathie). MRI is superieur aan CT om de afwijkingen die passen bij CADASIL, af te

beelden. De afwijkingen op MRI zijn een met name periventriculair en in de diepe witte stof aanwezige, symmetrische leukoencefalopathie. Deze is confluërend, met de meeste laesies frontotemporaal en in de insula.^{10,11} Hyperintense laesies op MRI T2- gewogen opname zijn vaak ook zichtbaar in de basale gangliën (60%) en de stam (45%). Opvallend is een regelmatig aanwezig hyperintens signaal van de capsula externa. Corticale laesies zijn zeldzaam.¹⁰ Aanvankelijk toont de MRI focale hyperintense laesies, die in de loop van de ziekte confluëren. Lacunaire infarcten zijn op MRI T1- gewogen opname zichtbaar (bij ongeveer tweederde van de patiënten met hyperintense signalen op T2- gewogen opname) als kleine hypointense laesies.^{10,11} Opvallend is dat de witte stof afwijkingen ook kunnen worden gevonden bij familieleden van CADASIL patiënten die nog geen klinische verschijnselen van de ziekte hebben.¹²

Pathologie

Bij pathologisch onderzoek van de hersenen worden macroscopisch subcorticale infarcten beschreven en histologisch een demyelinisatie van de witte stof.¹³ Bij elektronenmicroscopisch onderzoek worden in de media van de kleine cerebrale vaten voor CADASIL typerende granulaire deposities gezien, die geen amyloïd bevatten en niet atherosclerotisch zijn. De gladde spiercellen in de media van de bloedvaten zijn verschrompeld of verdwenen. De lumina van deze vaten zijn vernauwd.¹³ Het is onbekend hoe de vaatafwijkingen ontstaan en wat de aard van de granulaire deposities is. Opvallend is dat de vaatwandveranderingen ook zijn aangetoond in bloedvaten elders in het lichaam, zoals bijvoorbeeld in huidarteriolen, zij het in mindere mate dan in de hersenen.¹⁴ CADASIL is dus een gegeneraliseerde vaataandoening die klinisch, voor zover bekend, alleen tot uiting komt in de hersenen.

Erfelijkheid en genetisch onderzoek

In 1993 werd aangetoond dat CADASIL gekoppeld is aan chromosoom 19, gevolgd door de ontdekking in 1996 van een relatie tussen CADASIL en puntmutaties in het zogenaamde *Notch3* gen.^{2,3} Dit gen codeert voor een transmembraan eiwit met een signaaltransductie-functie en een receptor-functie. Door onderzoek bij enkele lagere diersoorten zoals *Drosophila Melanogaster* (fruitvlieg) is bekend dat de Notch signaalroute een rol speelt bij de celbe-

stemming in de embryogenese.¹⁵ Welke functie het Notch3 eiwit heeft in de humane embryogenese en in het volwassen leven is nog niet bekend. De tot nu toe geïdentificeerde mutaties leiden waarschijnlijk alle tot veranderingen in de structuur van het eiwit. De Notch3 mutaties zijn verspreid door het hele gen, maar liggen bij 65% van de patiënten in een omschreven gebied van het gen (exon 3 of 4).¹⁶ Dit heeft als praktisch voordeel dat bij een groot deel van de patiënten de diagnose CADASIL binnen enkele weken kan worden bevestigd, door in eerste instantie exon 3 en 4 te onderzoeken. Wanneer echter in die exonen geen mutatie gevonden wordt, zal in de rest van het 7 kilobase tellende gen gezocht moeten worden.

Mutatie analyse van het Notch3 gen, voor diagnostische doeleinden, is sinds enige tijd mogelijk in het DNA-diagnostisch laboratorium te Leiden. Bij de ruime meerderheid van de Nederlandse CADASIL families die tot nu toe voor DNA-diagnostiek in aanmerking zijn gekomen, is inmiddels een mutatie aangetoond in het Notch3 gen.¹⁷ Bij de resterende families is het onderzoek nog niet afgerond.

Het voordeel van directe sequentie analyse van het gen, zoals dat in Leiden gebeurt, is dat er volstaan kan worden met het DNA materiaal van één patiënt (in tegenstelling tot koppelinganalyse, waarbij meerdere familieleden nodig zijn), en dat bij het vinden van de mutatie de diagnose is bevestigd.

Differentiaal Diagnose

CADASIL heeft verschillende presentatievormen. Derhalve zal deze diagnose bij patiënten met migraine (met aura), vasculaire dementie, depressie en -bij toeval ondekke- leukoencefalopathie in de differentiaaldiagnose staan. Het afnemen van een uitvoerige familie-anamnese gericht op dementie, beroertes, migraine en depressie kan bij deze patiënten een belangrijke aanwijzing geven dat er sprake is van CADASIL. Het blijkt dat bij CADASIL patiënten opvallend vaak de diagnose Multipole Sclerose (MS) gesteld wordt, waarschijnlijk vanwege de soms vergelijkbare neurologische uitval, in combinatie met witte stof afwijkingen op MRI.¹⁸ De differentiatie vindt onder andere plaats door middel van specifiek aanvullend onderzoek (b.v. liquor-onderzoek naar oligoclonale banden), alhoewel ook bij CADASIL sporadisch oligoclonale banden zijn beschreven.⁹ Bij CADASIL en MS is er sprake van hyperintense witte stof laesies op MRI T2- gewogen opnames. De witte stof laesies bij CADA-

SIL zijn echter, in tegenstelling tot de laesies bij MS, met name periventriculair, diffuus en symmetrisch in de diepe witte stof gelokaliseerd. Met uitzondering van het pre-symptomatische of vroege stadium van de ziekte, zijn de witte stof laesies confluerend, in tegenstelling tot de vaak ovoid-vormige laesies bij MS. De U-vezels blijven bij CADASIL gespaard en er is dan ook geen sprake van juxtacorticale laesies zoals die bij MS worden gezien. CADASIL laesies kleuren niet aan met gadolinium.¹¹ Verder blijven bij MS de basale ganglia gespaard en bij CADASIL niet.

Witte stof afwijkingen op de MRI kunnen onder andere ook voorkomen bij patiënten met vasculaire risicofactoren (hypertensie, diabetes mellitus), bij amyloïd angiopathie, op hoge leeftijd en bij de ziekte van Binswanger (witte stof afwijkingen, infarcten en dementie ten gevolge van hypertensie). Andere zeldzame erfelijke ziektes waarbij onder andere infarcten of TIA's voorkomen, zoals bijvoorbeeld homo-cystinurie en MELAS, zijn op basis van het klinische beeld, MRI afwijkingen, specifiek aanvullend onderzoek en overervingsvorm goed van CADASIL te onderscheiden.

Diagnostiek

De diagnose CADASIL wordt gesteld op grond van het klinische beeld en de leukoencefalopathie op MRI, in de context van een positieve familieanamnese. De diagnose kan bevestigd worden door het opsporen van een mutatie in het Notch3 gen of het vinden van typische vaatwandafwijkingen in een huidbiopt. Momenteel gaat, in Leiden, de voorkeur uit naar DNA-diagnostiek, omdat de sensitiviteit van het dermatologisch onderzoek nog niet eenduidig is vastgesteld.

Behandeling

Tot op heden is er voor CADASIL patiënten geen therapie beschreven. Het effect van anticoagulantia is omstreden gezien het bij een aantal patiënten tot een hersenbloeding heeft geleid.^{1,7} Het effect van acetylsalicylzuur is nog niet onderzocht. In een case-report is beschreven dat de aanvalsfrequentie van migraine minder is geworden na acetazolamide behandeling.¹⁹ Patiënten met CADASIL kunnen voor genetische consultering verwezen worden naar een klinisch genetisch centrum. Hier krijgen de patiënt en zijn familie uitleg over, en begeleiding in de (erfelijke) implicaties voor de familie, gezinsplanning en kan eventueel, na zorgvuldig overleg, presymptomatisch onderzoek verricht worden.

Conclusie

CADASIL is een steeds vaker herkende vorm van erfelijke herseninfarcten en dementie. Voor de clinicus is het belangrijk dit syndroom te herkennen en passend aanvullend onderzoek aan te vragen, gezien de vérstrekkende consequenties voor patiënt en familie. Door de diagnose in overweging te nemen, kunnen bovendien overbodige invasieve onderzoeken en behandelingen worden voorkomen. Het verrichten van een angiografie, bijvoorbeeld, is een contra-indicatie bij CADASIL patiënten, in verband met een verhoogd risico op een herseninfarct gedurende en vlak na de ingreep.²⁰

De identificatie van mutaties in het Notch3 gen die leiden tot CADASIL heeft inmiddels intensief moleculair en celbiologisch onderzoek op gang gebracht dat erop is gericht de vaatwandveranderingen die leiden tot deze ziekte te doorgronden. Om in de toekomst het effect van eventuele preventieve of therapeutische interventies te kunnen beoordelen, is echter ook een gedetailleerde kennis van het ziektebeloop noodzakelijk. In Nederland kunnen CADASIL patiënten op vrijwillige basis, en in samenwerking met de behandelend neuroloog, deelnemen aan een wetenschappelijk onderzoek naar CADASIL aan het Leids Universitair Medisch Centrum.

Dankbetuiging

Met dank aan de Nederlandse CADASIL werkgroep¹⁷ voor de samenwerking, en aan Dr. M. van Buchem (radioloog, LUMC) voor het bijschrift van de MRI.

Mw. Drs. S.A.J. Lesnik Oberstein wordt financieel ondersteund door MW-NWO, Reg.nr.: 940-37-006

Referenties

1. Sourander P, Walinder J. Hereditary Multi-Infarct Dementia. *Acta Neuropathol* 1977;39:247-254.
2. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genet* 1993;3:256-259.
3. 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;383:707-710.
4. Bombhof MAM. Hereditary Binswanger's disease [abstract]. *J Neurol* 1985;32:S122.

- 1 CADASIL hoort in de differentiaal diagnose van relatief jonge patiënten met onverklaarde TIA-achtige verschijnselen en/of infarcten en subcorticale hyperintense laesies op MRI.
- 2 Uitvragen van de familie-anamnese kan een belangrijke bijdrage leveren aan het stellen van de diagnose.
- 3 Bij "familiaire" of "atypische" Multipole Sclerose dient men bedacht te zijn op CADASIL.
- 4 De diagnose CADASIL kan bevestigd worden via sequentie analyse van het Notch3 gen.

5. Wielaard R, Bornebroek M, Ophoff RA, Winter-Warnars HAO, Scheltens Ph, Frants RR, et al. A four-generation Dutch family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), linked to chromosome 19p13. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97:307-313.

6. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, et al. The Phenotypic Spectrum of CADASIL: Clinical Findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-739.

7. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, Chabriat H, Bompais B, Michel A, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:579-585.

8. Lalith-Kumar SK, Mahr G. CADASIL Presenting as Bipolar Disorder [letter]. *Psychosomatics* 1997;38:397-398.

9. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998;5:219-233.

10. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen M-T, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998;51:452-457.

11. Yousry TA, Seelos K, Mayer M, Brüning R, Uttner I, Dichgans M, et al. Characteristic MR Lesion Pattern and Correlation of T1 and T2 Lesion Volume with Neurologic and Neuropsychological findings in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Am J Neuroradiol* 1999;20:91-100.

12. Mas J-L, Dilouya A, Recondo de J. A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia, and leukoencephalopathy. *Neurology* 1992;42:1015-1019.

13. Ruchoux M-M, Maurage C-A. CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:947-964.

14. Bergmann M, Ebke M, Yuan Y, Brück W, Mugler M, Schwendemann G. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphological study of a German family.

Acta Neuropathol 1996;92:341-350.

15. Artavanis-Tsanakos S, Matsuno K, Fortini ME. Notch Signaling. *Science* 1995;268:225-232.

16. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997;350:1511-1515.

17. Lesnik Oberstein SAJ, Ferrari MD, Bakker E, van Gestel J, Kneppers ALJ, Frants RR, et al. Diagnostic Notch3 sequence analysis in CADASIL: Three new mutations in Dutch patients [in press]. *Neurology* 1999;52:

18. Vahedi K, Tournier-Lasserre E, Chabriat H, Bousser M-G. An Additional Monogenic Disorder That Masquerades as Multiple Sclerosis. *Am J Med Genet* 1996;65:357-358.

19. Weller M, Dichgans J, Klockgether T. Acetazolamide-responsive migraine in CADASIL [letter]. *Neurology* 1998;50:1505.

20. Dichgans M, Petersen D. Angiographic complications in CADASIL. *Lancet* 1997;349:776-777.

Correspondentie-adres auteurs:

**Mw. Drs. S.A.J. Lesnik Oberstein,¹
Dr. J. Haan,^{2,3} Dr. M.D. Ferrari,³
Prof. Dr. M.H. Breuning.¹**

¹ Klinisch Genetisch Centrum Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden.

² Afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden.

³ Afdeling Neurologie, Rijnland Ziekenhuis, Simon Smitweg 1, 2353 GA Leiderdorp.