

CADASIL پشت نقاب مالتیپل اسکلروزیس: گزارش مورد

روزیتا دوستی^۱، کوثر کهندل^۱، حمیدرضا فرهادی شبستری^۱، فهیمه وهبی زاد^۲، امیررضا عظیمی^۳

گزارش مورد

چکیده

مقدمه: آرتروپاتی اتوزومال غالب مغزی با انفارکتوس ساب کورتیکال و لوکوآنسفالوپاتی (CADASIL)، یک اختلال عروقی ژنتیکی است که از نظر بالینی با میگرن، حملات ایسکمیک گذرا (TIA (Transient ischemic attacks) و نقص‌های شناختی مشخص می‌شود و در اثر جهش در ژن NOTCH3 ایجاد می‌گردد.

گزارش مورد: مورد ارائه شده، بیماری با تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI (Magnetic resonance imaging) و یافته‌های بالینی آتیپیک می‌باشد که برای چندین سال به اشتباه مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (MS (Multiple sclerosis) تشخیص داده شده بود، بیمار به دلیل نقایص عصبی مکرر به سرویس ما ارجاع داده شد. بررسی‌های MRI و تجزیه و تحلیل ژنی برای ایشان انجام گردید. MRI، هایپرانتسیتی گسترده‌ای را در T2 و (Fluid-attenuated inversion recovery) (FLAIR) و خون‌ریزی‌های کوچک متعدد در تصویربرداری با حساسیت مغناطیسی (SWI (Susceptibility-weighted imaging) در ناحیه‌ی اطراف بطن، کپسول خارجی و لوب تمپورال قدامی نشان داده است. تشخیص CADASIL با تجزیه و تحلیل ژنتیکی ژن NOTCH3 تأیید شد. پس از تأیید CADASIL، درمان‌های مرتبط با MS خاتمه یافت.

نتیجه‌گیری: مورد ارائه شده، اهمیت ارزیابی دقیق یافته‌های بالینی و تصویربرداری عصبی در بیماران مشکوک به MS را برجسته می‌کند و بر اهمیت CADASIL به عنوان یک تشخیص افتراقی نادیده گرفته شده، تأکید می‌نماید.

واژگان کلیدی: اختلالات عروق مغزی؛ کاداسیل؛ آنالیز ژنتیکی؛ مولتیپل اسکلروزیس

ارجاع: دوستی روزیتا، فرهادی شبستری حمیدرضا، وهبی زاد فهیمه، عظیمی امیررضا. CADASIL پشت نقاب مالتیپل اسکلروزیس: گزارش مورد.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۲۱): ۴۰۵-۴۰۱

مقدمه

تدریج در حال افزایش است. علائم بالینی، سابقه‌ی خانوادگی مثبت (الگوی اتوزومال غالب برای یک یا چند ویژگی بالینی معمولی)، تصویربرداری (MRI (Magnetic resonance imaging) آزمایش ژنتیکی برای جهش‌های ژن NOTCH3 و تکنیک‌های مولکولار و ایمونوهیستوشیمی، مطمئن‌ترین روش‌ها برای تشخیص CADASIL می‌باشند (۳). هایپرانتسیتی در تصاویر T2 و (FLAIR) و هایپواینتسیتی در تصاویر TI در کپسول خارجی، ماده‌ی سفید اطراف بطن و ماده‌ی سفید لوب تمپورال قدامی، ویژگی‌های شاخص CADASIL هستند که ممکن است چندین سال قبل از ظهور علائم بالینی ایجاد شوند (۴). همچنین جهش در ژن NOTCH3 منجر به انحطاط سلول‌های عضله‌ی صاف عروق (VSMC (Vascular smooth muscle cells) می‌شود و

آرتروپاتی اتوزومال غالب مغزی همراه با انفارکتوس ساب کورتیکال و لوکوآنسفالوپاتی (CADASIL) یک بیماری عروقی ارثی است که به ندرت تشخیص داده می‌شود و در اثر جهش در ژن NOTCH3 ایجاد می‌گردد (۱). تظاهرات اصلی CADASIL، از جمله میگرن، حملات ایسکمیک گذرا (TIA (Transient ischemic attacks)، سکنه مغزی و نقایص شناختی که با طیف گسترده‌ای از اختلالات عصبی همپوشانی دارند (۲). این همپوشانی در تظاهرات، همراه با فرکانس بسیار کم CADASIL، شناسایی آن را به یک اختلال نسبتاً دشوار در بالین تبدیل کرده است. با این وجود، شیوع آن به دلیل بهبود شناخت توسط پزشکان و در نتیجه افزایش میزان تشخیص، به

۱- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات مولتیپل اسکلروزیس، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات مولتیپل اسکلروزیس، پژوهشکده علوم اعصاب و گروه مغز و اعصاب، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات مولتیپل اسکلروزیس، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

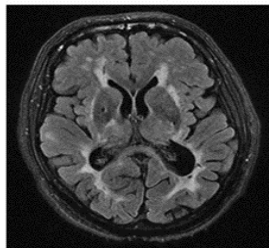
نویسنده‌ی مسؤول: امیررضا عظیمی؛ دانشیار، مرکز تحقیقات مولتیپل اسکلروزیس، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: a-azimi@sina.tums.ac.ir

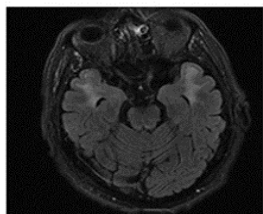
متیل پردنیزولون پس از هر حمله، بیمار دچار آسیب‌های متعدد عصبی می‌شد. بیمار در سابقه‌ی خود، همچنین حملات حاد همی‌آنوی چپ، با بهبودی نسبی و به صورت خود به خود را تجربه کرده بود. بیمار سابقه‌ی سردرد مبهمی داشت که جزئیات دقیق آن را به خاطر نداشت. او علائم دستگاه ادراری تحتانی مانند سوزش ادرار و بی‌اختیاری فوری داشت. بیمار، هیچ سابقه‌ای از استعمال دخانیات، نوشیدن الکل یا سوء مصرف مواد را ذکر نکرد. او هیچ سابقه‌ی خانوادگی علائم مشابه نداشت، با این حال، پدرش در سن ۷۵ سالگی، یک حادثه عروقی مغزی را تجربه کرده بود.

در معاینه‌ی بالینی، وضعیت روانی او طبیعی بود، اما در گفتار دیس آرتری مشاهده شد. علاوه بر این، همی‌آنوی همانم در نگاه به چپ و فلج جزئی ناحیه‌ی چپ صورت در معاینه وجود داشت. همی‌پارزی سمت چپ در دیستال شدیدتر بود (۳/۵ دیستال و ۴/۵ پروگزیمال). هیپرفلکسی و علامت بابینسکی چپ در معاینه‌ی بالینی دیده شد. تست Finger to nose، ترمور سمت چپ را نشان داد. راه رفتن بیمار فقط با کمک امکان پذیر بود. بیمار در سن ۴۸ سالگی، با MRI نخاع گردنی و مغز مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت که با تشخیص CADASIL سازگارتر بود (شکل ۲). توالی‌های ساژیتال و آگزیتال در FLAIR MRI، ضایعات گسترده‌ی ماده‌ی سفید ساب کورتیکال را نشان داد که کپسول خارجی و لوب تمپورال قدامی درگیر بود. علاوه بر این، MRI خون‌ریزی‌های کوچک وسیعی را در SWI نشان داد (شکل ۳). با این حال، هیچ پلاک یا ضایعه‌ای در MRI نخاع گردنی یافت نشد. در مجموع، یافته‌های MRI حاکی از نقایص عصبی با منشأ عروقی بود تا علل دمیلینه‌کننده.

A



B



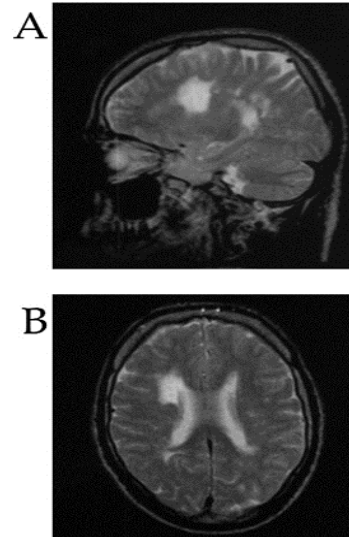
شکل ۲. هایپراینتنسیته متعدد T2 با درگیری کپسول خارجی و لوب تمپورال قدامی در توالی‌های ساژیتال و آگزیتال FLAIR MRI

ویژگی متمایزکننده‌ی آن وجود مواد اسمیوفیل دانه دانه در VSMC است که توسط میکروسکوپ الکترونی در بیوپسی پوست، عضله، کلیه و پریکارد، شناسایی می‌شود که حساسیت بالایی در تشخیص دارد (۵).

در اینجا، ما یک مورد از CADASIL را با MRI و یافته‌های بالینی غیر معمول توصیف می‌کنیم که برای چندین سال به اشتباه مبتلا به ام اس (MS) تشخیص داده شده بود.

گزارش مورد

یک مرد ۴۸ ساله‌ی ایرانی به دلیل شروع حاد و مکرر نقایص عصبی به بیمارستان ما ارجاع داده شد. در سن ۳۴ سالگی، او مشکل حاد اختلال تکلم و همی‌پارزی چپ را نیز تجربه کرده بود. در آن زمان، بر اساس یافته‌های MRI مغز، که نشان‌دهنده‌ی هایپراینتنسیته دو طرفه و متعدد T2 در ماده‌ی سفید ساب کورتیکال که شامل نواحی پری کالوزال و اطراف بطن بود، مبتلا به ام اس تشخیص داده شد (شکل ۱).



شکل ۱. هایپراینتنسیته متعدد دو طرفه در T2 با درگیری نواحی پریکالوزال و اطراف بطنی شبیه ضایعات MS

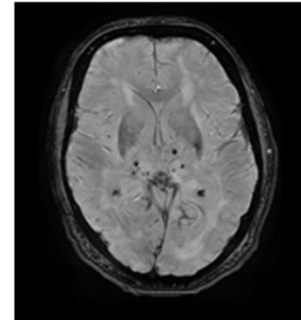
این بیمار با پالس درمانی (متیل پردنیزولون ۳ گرم) برای رفع حمله‌ی حاد، تحت درمان قرار گرفت و پس از آن داروی اینترفرون بتا (IFN-β) شروع شد که منجر به بهبود اندکی در دیس آرتری و عدم تعادل گردید، اما تغییری در شدت همی‌پارزی سمت چپ مشاهده نشد. INF-β به دلیل افزایش تست‌های عملکردی کبک، چند ماه بعد قطع شد و سپس گلاتیرامر استات (سینومر) تجویز شد. حملات دوم و سوم در سن ۳۸ و ۴۲ سالگی به ترتیب با همی‌پارزی سمت چپ و آتاکسی مخچه‌ای ایجاد شد. با وجود دریافت پالس

ممکن است به مشکوک شدن به CADASIL کمک کند، با این حال، آزمایش ژنتیکی بر روی نمونه های خون یا پوست به عنوان روش قطعی برای تشخیص CADASIL استفاده می شود که در ۹۵ درصد موارد منجر به شناسایی جهش می گردد (۴). در حال حاضر درمان تأیید شده ای در جهان برای CADASIL وجود ندارد و تمرکز روی درمان حمایتی (حمایت عملی، عاطفی و مشاوره)، از بین بردن و اصلاح علائم بیمار و کنترل ریسک فاکتورهای بیماری های عروقی است. کنترل فشارخون، عدم مصرف سیگار و کنترل قند خون جهت کاهش خطر حملات سکته مغزی توصیه می شود. همچنین با توجه به شیوع میگرن در بیماران CADASIL، پیشگیری از حملات میگرن و درمان میگرن حاد، اهمیت به سزایی دارد (۷).

بیمار ارائه شده در این گزارش به چند دلیل منحصر به فرد است. اول و مهم تر از همه، بیمار به عنوان یک مورد تبیین CADASIL شناخته نشد، زیرا علائم اصلی همی پارزی سمت چپ و دیس آرتری بود و همچنین ضایعات MRI اولیه مشابه ضایعات MS بوده است که تمامی این موارد باعث اشتباه در تشخیص می شود. سیر بیماری از بیمار به بیماری دیگر متفاوت است. به طور معمول، اپیزودهای میگرن در دهی سوم شروع می شوند و به دنبال آن TIA، در سن ۳۰ تا ۶۰ سالگی رخ می دهد (۸). اپیزودهای میگرن از بارزترین ویژگی های CADASIL هستند (۹)، با وجود این، سیر بالینی این بیمار شامل سابقه سردرد است که وی مشخصات آن را به خاطر نداشت. علاوه بر این، مطالعات قبلی نشان داده اند که حدود دو سوم موارد علامت دار CADASIL، دوره های TIA را تجربه می کنند که با ضایعات ایسکمیک ساب کورتیکال متعاقب آن، که منجر به آسیب های ناتوان کننده، از جمله اختلال راه رفتن و ضعف اندام های تحتانی می شود، مشخص می گردد (۱۰). به طور مداوم، بیمار ما TIA های عودکننده داشت که عمدتاً با همی پارزی سمت چپ و دیس آرتری ظاهر می شدند.

اگرچه CADASIL یک اختلال اتوزومال غالب با نفوذ بالا است، اما مورد ارائه شده به جز CVA در پدر، سابقه ی خانوادگی نداشت. عدم وجود سابقه ی خانوادگی مثبت ممکن است به دلایل متعددی از جمله، عدم تشخیص CADASIL در اعضای خانواده به دلیل مرگ زودرس یا شروع دیررس علائم، تشخیص اشتباه و به ندرت به دلیل جهش های جدید، باشد.

علاوه بر این، یافته های MRI در هنگام بروز اولین علائم، شبیه MS است (ضایعات ماده ی سفید در کورپوس کالوزوم و ناحیه ی اطراف بطن). اما، ارزیابی مجدد با MRI بعد از ۱۵ سال، برخی از ویژگی های CADASIL از جمله ضایعات در لوب تمپورال قدامی و کپسول خارجی را نشان داد که در اولین حمله نادیده گرفته شدند. گزارشات نشان می دهد که وجود ضایعات با شدت متوسط تا شدید



شکل ۳. خون ریزی های کوچک متعدد در SWI MRI

هیپوپلاستیک بودن شریان و رتیرال چپ (این یافته می تواند طبیعی باشد)، هیچ ناهنجاری دیگری را نشان نداد. در آنالیز مایع مغزی-نخاعی (CSF (Cerebro spinal fluid، هیچگونه باند الیگو کلونال (Oligoclonal bands) قابل توجهی وجود نداشت. در سایر مداخلات پاراکلینیکی، از جمله شمارش سلول های خونی، آنالیز و کشت ارادر، الکتروانسفالوگرافی سونوگرافی شکم-لگن و اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک (Transthoracic echocardiogram) TTE هیچ یافته ی قابل توجهی پیدا نشد. بر اساس تظاهرات بالینی و یافته های MRI، CADASIL به عنوان تشخیص احتمالی مطرح شد. بنابراین، تجزیه و تحلیل ژنتیکی (شماره مرجع: ۹۶۰۹۴۷۰۵) بر روی نمونه ای از سلول های خون محیطی برای رسیدن به تشخیص قطعی CADASIL انجام شد. توالی یابی مستقیم DNA آگزون های ۲-۸، ۱۱، ۱۲، ۱۸ و ۱۹ مربوط به ژن NOTCH3 روی کروموزوم ۱۹، جایگزینی آرژنین به سیستئین را در موقعیت ۱۵۳ نشان داد، که تشخیص CADASIL را تأیید می کند. پس از تأیید CADASIL، درمان های مرتبط با MS خاتمه یافت. همچنین، تمام MRI های بیمار از اولین حمله تا به امروز، مجدداً به صورت گذشته نگر برای یافتن شواهدی از CADASIL مورد ارزیابی قرار گرفتند. در اولین MRI، درگیری قطب قدامی لوب های تمپورال وجود داشت که در آن زمان نادیده گرفته شد.

بحث

CADASIL، شایع ترین دمانس عروقی ساب کورتیکال ارثی است. پاتوفیزیولوژی آن به طور کامل شناخته نشده است، اما به نظر می رسد که تخریب پیشرونده ی لایه ی عضلانی شریانی، پاتوژنز اصلی CADASIL است. تجمع NOTCH3 جهش-یافته، در غشای سلولی منجر به تجمعاتی می شود که به عنوان رسوبات گرانولر اسمیوفیل در شریان های مغزی و خارج مغزی شناخته می شوند (۶). تظاهرات بالینی خاص همراه با ارزیابی دقیق تصویربرداری عصبی،

ندارد. در واقع، تظاهرات بالینی و یافته های تصویربرداری ممکن است به پزشکان در تشخیص افتراقی CADASIL و MS کمک کند. بیمار مطرح شده، اهمیت ارزیابی دقیق بالینی و تصویربرداری را در بیماران مشکوک به MS نشان می دهد و CADASIL، را به عنوان یک تشخیص افتراقی مهم، برجسته می کند. در حالی که هیچ درمان مؤثری برای CADASIL در دسترس نیست، تشخیص صحیح CADASIL، بیماران را از عوارض مالی و دارویی درمان های اختصاصی ام اس، رها می کند.

تشکر و قدردانی

روش اجرای این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران مطرح و با کد اخلاق IR.TUMS.VCR.REC.1399.582 تأیید شده است. از همکاری آزمایشگاه ژنتیک دکتر فاضلی و دکتر صنعتی در انجام آزمایش ژنتیک CADASIL تشکر می کنیم.

در قطب تمپورال قدامی دارای حساسیت ۸۹ درصد و ویژگی ۸۶ درصد و ضایعات کپسولی خارجی با ۹۳ درصد حساسیت و ۴۵ درصد ویژگی همراه است (۴). در اینجا، یافته های تصویربرداری غیر معمول، منجر به تشخیص اشتباه CADASIL شده اند و ویژگی های قابل تشخیص این بیماری، در مقایسه با سایر موارد CADASIL، دیرتر مورد توجه قرار گرفتند.

در نهایت، بیمار ما به اشتباه مبتلا به ام اس تشخیص داده شد و بنابراین با پروتکل های درمانی ام اس درمان شد. شایان ذکر است که مصرف داروهای اصلی در درمان MS، تأثیری روی علائم CADASIL و جلوگیری از پیشرفت آن ندارد (۱۱). تعدادی از موارد CADASIL که به اشتباه MS تشخیص داده شده اند، قبلاً گزارش شده است (۱۲، ۱۳).

نتیجه گیری

شواهد محکمی مبنی بر وجود همزمان CADASIL و MS وجود

References

- 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(6602): 707-10.
- Chabriat H, Vahedi K, Boussier M, Iba-Zizen M, Joutel A, Nibbio A, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*. *Lancet* 1995; 346(8980): 934-9.
- Ampuero I, Alegre-Abarrategui J, Rodal I, España A, Ros R, Sendón JLL, et al. On the diagnosis of CADASIL. *J Alzheimers Dis* 2009; 17(4): 878-94.
- Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59(8): 1134-8.
- Morroni M, Marzioni D, Ragno M, Di Bella P, Cartechini E, Pianese L, et al. Role of electron microscopy in the diagnosis of CADASIL syndrome: a study of 32 patients. *PLoS One* 2013; 8(6): e65482.
- Joutel A, Andreux F, Gaulis S, Domenga V, Cecillon M, Battail N, et al. The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *The J Clin Invest* 2000; 105(5): 597-605.
- Bersano A, Bedini G, Oskam J, Mariotti C, Taroni F, Baratta S, et al. CADASIL: treatment and management options. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(9): 31.
- Choi JC. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J Clin Neurol* 2010; 6(1): 1-9.
- da Silva JCV, Gasparetto EL, André C. Cognitive and neuroimaging profile of a Brazilian family with CADASIL. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(3): 436-40.
- Almkvist O. Cognitive syndrome (s) in preclinical and clinical vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 2003; 15(S1): 127-31.
- Khan A, Abedi V, Li J, Malik MT, Esch M, Zand R. CADASIL vs. multiple sclerosis: is it misdiagnosis or concomitant? A case series. *Front Neurol* 2020; 11: 860.
- Carone DA. CADASIL and multiple sclerosis: A case report of prolonged misdiagnosis. *Appl Neuropsychol Adult* 2017; 24(3): 294-7.
- Joshi S, Yau W, Kermode A. CADASIL mimicking multiple sclerosis: The importance of clinical and MRI red flags. *J Clin Neurosci* 2017; 35: 75-7.

CADASIL Masquerading as Multiple Sclerosis: A Case Report with Atypical Presentation and Uncharacteristic Neuroimaging Findings

Rozita Doosti¹, Kosar Kohandel¹, Hamidreza Farhadi Shabestari¹,
Fahime Vahabizad², Amirreza Azimi³

Case Report

Abstract

Background: Autosomal dominant cerebral arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy (CADASIL) is a genetic vascular disorder clinically characterized by migraine, transient ischemic attacks (TIA) and cognitive deficits and it is caused by mutations in the NOTCH3 gene.

Case Report: The presented case is a patient with magnetic resonance imaging (MRI) and atypical clinical findings, which was misdiagnosed as multiple sclerosis (MS) for several years, the patient was referred to our service due to recurrent neurological deficits. MRI examinations and gene analysis were done for them. MRI showed extensive hyperintensity in T2 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and multiple small hemorrhages in susceptibility-weighted imaging (SWI) in the periventricular region, external capsule, and anterior temporal lobe. Genetic analysis of the NOTCH3 gene confirmed the diagnosis of CADASIL. Once CADASIL was confirmed, MS-related treatments were discontinued.

Conclusion: The presented case underscores the importance of carefully evaluation of clinical findings and neuroimaging in suspected MS patients and emphasizes the importance of CADASIL as an overlooked differential diagnosis.

Keywords: Cadasil; Cerebrovascular disorders; Cytogenetic analysis; Multiple sclerosis

Citation: Doosti R, Kohandel K, Farhadi Shabestari H, Vahabizad F, Azimi A., CADASIL Masquerading as Multiple Sclerosis: A Case Report with Atypical Presentation and Uncharacteristic Neuroimaging Findings. J Isfahan Med Sch 2023; 41(721): 401-5.

1- General Practitioner, Multiple Sclerosis Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Multiple Sclerosis Research Center, Neuroscience Institute AND Department of Neurology, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Multiple Sclerosis Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Amirreza Azimi, Multiple Sclerosis Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: a-azimi@sina.tums.ac.ir