



DERLEME / REVIEW

Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL)

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Gül Ateş¹, Melise Gözde Kütük¹, Şebnem Bıçakcı²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Öğrenci Tıp Dergisi 2022;2(2):59-65

Abstract

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a small vessel disease. It is an autosomal dominant inherited disease caused by a mutation in the Notch3 gene. It affects many systems as it gives multiple symptoms. The earliest and most common symptom is migraine. It is thought that the Notch3 gene may act as a sensitivity marker in migraine with aura. It has been reported more frequently with ischemic stroke attack. It may also present with acute leukoencephalopathy, accompanied by seizures and cognitive changes. Psychiatric symptoms, defined as vascular depression and complicating the patient's social life, are observed. In addition, due to small vessel disease, we may encounter peripheral neuropathy and myopathy in some patients. Family screening and genetic counseling have an important place here, as it can show different phenotypes due to environmental effects and is an autosomal dominant disease. In this article, we tried to compile and present the effects, symptoms and neuropathology of CADASIL disease.

Keywords: CADASIL, Notch3 gene, mutation

Öz

Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) küçük damar hastalığıdır. Notch3 genindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Birden fazla semptom verdiği için bir sürü sistemi etkiler. En erken ve sık belirtisi migrendir. Auralı migrende Notch3 geninin duyarlılık belirteci olarak davranabileceği düşünülmektedir. Daha sık iskemik inme atağıyla raporlanmıştır. Nöbetler ve bilişsel değişikliklerle beraber seyreden akut lökoensefalopati tablosuyla da gelebilir. Vasküler depresyon olarak tanımlanan ve hastanın sosyal hayatını zorlaştıran psikiyatrik semptomlar görülmektedir. Bunun yanı sıra küçük damar hastalığı olduğundan bazı hastalarda periferik nöropati ve myopatiye de rastlayabiliriz. Çevre etkisiyle de değişik fenotip gösterebildiği ve otozomal dominant bir hastalık olması sebebiyle aile taraması ve genetik danışmanlık burada önemli bir yer tutmaktadır. Bu makalede CADASIL hastalığının etkileri, semptomları ve nöropatolojisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: CADASIL, Notch3 geni, mutasyon

GİRİŞ

Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) otozomal dominant geçişli bir damar hastalığıdır. 19. kromozomun kısa kolunda bulunan ve yetişkinlerde ağırlıklı olarak vasküler düz

kas kücreleri ve perisitler tarafından eksprese edilen Notch3 reseptörünü kodlayan Notch3 (notch homolog proteini-3) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır¹. Genel popülasyonda Notch 3gen mutasyonunun taşıyıcılığının tahmini prevalansı 2-4/100.000 olarak bildirilmiştir². İki cinsiyet arasında görülme sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir oran fark yoktur. Semptomlar, çoğunlukla 10 ile 40 yaş aralığında başlamakta sıklıkla aural

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gül Ateş, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye E-mail: gulates.395@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 15.10.2022 Kabul tarihi/Accepted: 24.11.2022

İşgen, iskemik inme ,bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik bulgular şeklindedir^{3,4,5,6}. Auralı migren kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. Sporadik hemiplejik migren erken bulgularından biri olarak düşünülmektedir⁷.Bu hastalarda inme daha erken yaşlarda gözlenmektedir³. Bilişsel bozulma, tekrarlayan iskemik atak ve inme ile ilişkilendirilmiştir⁸. Özellikle yürütücü işlev yeteneğinde etkilene ortaya çıkarmakta ve dikkat bozukluklarına sebep olmaktadır⁸. Psikiyatrik bulgular içerisinde depresif bozukluk daha sıktır, bazı olgularda nevrotik kişilik bozukluğu da görülmektedir. Bazı çalışmalarda CADASIL tanısı alan hastaların ilk başvuru sebepleri arasında depresyon ve mani olduğu bildirilmiştir⁹. Genellikle hastaların semptomları yanlış yorumlanmakta ve bu durum hastalığın tanısını geciktirmekte ya da yanlış tanı konulmasına sebebiyet vermektedir².

Normalde damar hastalıklarında genetik araştırmalar çok ön planda olmadığı için, bu da hastalığın tanı almasını geciktirmektedir. Ancak son yıllarda CADASIL farkındalığının artışı ve ayırıcı tanıda akla gelmesi olgularının sayısında artışı sağlamaktadır¹⁰. Notch3 genindeki mutasyonların CADASIL hastalığındaki rolü Joutel ve arkadaşları tarafından 1996'da ortaya konmuştur¹¹. Hastalığın oluşumu kısaca şu şekilde özetlenebilir; Notch3 geninde bir mutasyon oluşur. Mutant Notch3 geni normalde kendi ürünü olan cFLIP'i oluşturamaz. cFLIP'in işlev eksikliği hücre içindeki sinyal yolağını etkiler ve bu durum hücre içinde harabiyete ve Fas ligand aracılı hücre ölümüne sebep olur¹². Bu derlemede CADASIL hastalığı temel semptomları nöropatolojisi, genetik ve nörogörüntüleme özellikleri, tedavisi, prognozu ve genetik danışmanlık açısından tedavi ekibinin rolü gözden geçirilmiştir.

MİGREN

Asya popülasyonlarında daha az görülmeyle birlikte genellikle hastalığın en erken belirtisidir. Kafkas topluluğunda yapılan bir çalışmada hastaların %55-75'inin hastaneye başvurma sebebinin migren olduğu raporlanmıştır¹³. Migrenin özellikleri ve prevalansı üzerine 378 hasta ile yapılan bir araştırmada %54'nün öyküsünde rastlanmış, bu grubun %84'üne aura eşlik etmiştir¹⁴. Atipik auralı migren hastaları bu hasta grubunun %59.3'nü oluşturmaktadır. Auralı migren, semptomatik hastaların %41'inde ilk klinik bulgu ve %12.1'nde izole bir semptomdur. Bu hastalarda artan aura prevalansının patofizyolojisi bilinmemektedir.

Alternatif olarak NOTCH3 geninin duyarlılık geni olarak davranabileceği belirtilmiştir¹⁴.

SUBKORTİKAL İSKEMİK ATAK

Raporlanan semptomatik vakaların %85'inin öyküsünde iskemik inme atağı gözlenmiştir¹⁵. Başlangıcı 3. ve 8. dekat arasında değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 45-50 yaşır¹⁶.

İskemik inmelerin yaklaşık %25'inden sorumlu olan laküner infarktların tipik ve atipik versiyonları bu semptomların patofizyolojisiyle ilişkilendirilebilir. Laküner infarktlar asemptomatikse sessiz infarkt adını alır; stratejik bölgelerde bulunanlara ve bunun sonucunda semptom gösterenlere laküner sendrom denir. Lezyonlar beyin sapı, bazal ganglion ve kapsula interna gibi anatomik yerleşimlerde olursa klinikte belirgin semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomlar yürüme, çiğneme, yutma, denge, konuşma bozukluğu, idrar kaçırma; neokorteks ve limbik sistem disfonksiyonuna bağlı kognitif bozukluk ve beraberinde ciddi sakatlık oluşumu şeklinde hastalığa eşlik edebilir^{17,18,19}.

Büyük bir arter alanını kapsayan inmeler nadiren olarak bildirilmiştir. Fakat CADASIL ile ilişkileri tam olarak belirlenememiştir. Antikoagülan kullanılan hastalarda subkortikal kanama gözlenmiştir²⁰.

LÖKOENSEFALOPATİ

Hastaların %10'unda akut lökoensefalopati saptanmıştır²¹. Bu hastaların büyük çoğunluğunda ilk major belirti olarak kaydedilmiştir²². Tanı konulmamış hastaların bir çoğu akut ensefalopati kliniği ile başvurduğu genellikle sadece ensefalit şeklinde yorumlandığı gözlenmiştir²⁰. Bilişsel etkilenmeler, nöbetler ve yüksek kortikal bozukluklar da hastalığın bu döneminde görülebilir. Hastalığın başlangıcında göreceli olarak epizodik hafıza korunur^{23,24,25,26,27}. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise artan bellek problemleri görülmektedir. Erken bilişsel bozulmalarda klinik değerlendirme ile birlikte Montreal Bilişsel Değerlendirme testi yararlı ve hassastır²⁸. Bilişsel bozulmalar önceleri subkortikal alanlarla ortaya çıkan tutulumla ilişkilendirilmiştir²⁹. Ancak yakın zamanlı çalışmalar bu hastalarda serebral kortekste kortikal mikroinfarktlar ile doğrudan ya da dolaylı olarak da etkilendiği göstermektedir²⁹. Günümüzde bellek kayıplarının kesin sebebi hala tartışılmaktadır. Kortikal subkortikal ağların dejenerasyonu ile birlikte beyaz cevher enfarktüsüne

ve frontal korteksin birincil hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir³⁰. Bilgi işleme hızının yavaşlamış olduğu bu hastalarda yakın zamanlı başka bir çalışmada radyolojik olarak sulkal derinlikleri azalma saptandığı ancak global beyin atrofisi ve kortikal incelmeye görülmediği bildirilmiş, erken bilişsel bozulmaların spesifik olarak sulkal morfolojiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür^{31,32,33}.

PSİKİYATRİK SEMPTOMLAR

CADASIL ,nörolojik hastalıklar başlığı altında değerlendirilmektedir. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi hastalığın seyrinde psikiyatrik bulgular görülmektedir. Apati ve major depresyon, bipolar bozukluk ve emosyonel labilite ,inkontinans, kişilik bozukluğu hastalığa eşlik edebilmektedir. Bu durum hastaların ve hastanın bakımını üstlenen kişiler için tabloyu zorlaştırmaktadır. Patolojisi tam açıklanamamakta, diğer serebrovasküler olaylarda olduğu gibi kortikal-subkortikal devrelerin zarar görmesiyle ilişkilendirilmektedir. Organik bir psikiyatrik rahatsızlıktan çok "vasküler depresyon" olarak tanımlanmaktadır²⁰.

ETİYOLOJİ

Gerek aile içinde gerekse aileler arasında farklı fenotipik özellikler mevcuttur. Genotipin fenotip üzerinde nasıl bir etki gücü olduğu hala tartışılmakla beraber genotipin muhtemelen çevre etkisinin de önemli olduğu düşünülmektedir.

Genetik olarak hasarlı bireylerin sigara ve hipertansiyon öykülerinin olması, inme riskini daha erken yaşlara çekmekte ve hastalık seyrini ilerleyen yaşlarda daha da kötüleştirilmektedir^{34,35}. Hatta yakın zamanlı bir çalışmada sigara faktörünün inme riskini 3 kat artırdığı görülmüştür³⁶. Migrenin eşlik ettiği CADASIL hastalarında sistein düzeylerinin normalin üstünde olduğu görülmüştür³⁴.

Beaz cevher volümünde azalmaya sebep olan Notch3 mutasyonunun diğer genetik faktörlerden etkilendiği belirlenmiştir, ancak bu etkinin nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir^{37,38}, Apolipoprotein E'nin etkisi hala tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar APOE'nin beyaz cevheri hiperintensite hale getirdiğini ve bu durumun hastalık üzerinde farklı etkilere sebep olduğunu³⁹, bazı araştırmacılar ise bu durumun fenotipsel bir etkisinin olmadığını savunmaktadır³⁴.

Semptomların cinsiyetler arasında farklılık gösterebileceğini ve bunun sebebinin over kaynaklı hormonlar olabileceği ileri sürülmüştür⁴⁰. Bu varsayımın daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.

Genetik

CADASIL hastalığını genetik ifadesi olan Notch3 geni 19. kromozomun kısa kolunda lokalizedir¹. 34 EGFR (epidermal büyüme faktörü benzeri tekrar alanları) ve 3 LNR (Lin12/Notch related) tekrarı içeren 33 ekzonluk bir gen dir⁴¹. Yetişkinlerde çoğunlukla perisitler ve düz kas hücrelerinden eksprese edilir. Notch3 proteinin işleyişinin bozulması sonucu serebrovasküler düzeyde ilerleyici dejeneratif değişikliklere sebep olur. Hastalık ile ilişkili 200 den fazla mutasyon bildirilmiştir⁴². Bunların çoğu EGFR ekzon bölgelerinin yanlış tekrarından oluşur⁴². Bu yanlış tekrarların çoğu üçlü bölgeye ya sistein eklenmesi ya da sistein kaybı ile oluşmaktadır⁴².

Sisteinin eklenmesi ya da kaybının CADASIL hastalığına etki ettiği bilinmemekte, ancak sistein olmayan varyantların etkisi hakkında bir sonuca ulaşılamamıştır²⁰. CADASIL ile ilişkisi bulunan birkaç çeşit mutasyon bulunmuştur. Bunlar sisteinin sayısal olarak değişikliği ile açıklanmaktadır⁴³. Yapılan bir araştırmada küçük intronik delesyonun genin yapısını değiştirerek intron3'ün tutulmasına sebep olduğu gösterilmiştir. EGFRde eklenen 25 aminoasitin proteinin yapısını bozduğundan disülfid bağının oluşumuna olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple GOM pozitif CADASIL olan kişilerin bu delesyonla bağlantısı olduğu raporlanmıştır⁴⁴.

Başlangıçta mutasyonların 3. ve 4. ekzonlarda yoğunlaştığı görülürken yakın zamanlı çalışmalarda hücre dışı bölümü kodlayan ekzon bölgelerinde de olduğu, bu nedenle EGFR kodlayan ekzonların hepsinin genetik taramaya dahil edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Birkaç vakada hastalığın fenotipi hemen hemen aynı olmakla birlikte mutasyonların homozigot veya heterozigot olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir^{45,46}.

Nöropatoloji

Spesifik patolojisinde elektron mikroskopu incelemesinde düz kas hücrelerinde granüler ozmeofilik materyalin (GOM) birikmesi gözlenir²⁰. GOM birikimi deri, kas ve bağ dokuda olmakla birlikte ekstraserebellar vasküler dokularda da gözlenebilmektedir. Farklı raporlara göre oranlar

değişmekle birlikte deri biyopsisi %100'e yakın özgüllük ve %45-100 duyarlılığa sahip önemli bir tanı ayırıcısıdır^{47,48,49}. Oran farklılıklarının sebebi hastalığın şiddeti, derinin bozulma oranı, biyopsi materyalinin boyutu ve materyalde bulunan damar sayısı ve lezyonların yerleşimine gibi etmenlere bağlı olduğu düşünülmektedir²⁰.

Küçük ve orta çaplı arterlerin şiddetli tutulumuna karşın ekstraserebral klinik belirti vermemesinin sebebi tam olarak açıklanamamıştır.

Ayrıca GOM'un bileşimi hala kesinlik kazanmamıştır. Önceki çalışmalarda immuno-elektron mikroskopisinde GOM sahalarnın yakınlarında Notch3 ektodomain birikimi olduğu söylenirken yenilerde Notch ektodomaininin direkt olarak GOM'un ana bileşeni olduğu gösterilmiştir^{50,51,52}. CADASIL tanısında immünohistokimya yöntemleri daha güvenilir bir teknik olarak belirlenmiştir. Bir grup araştırmacı özgüllüğü ve duyarlılığı %90-100 arasında bildirmiş olsa da, yeterli sayıda çalışma olmadığı için yaygın olarak tanıda kullanılmamaktadır⁵³.

Deri biyopsisinin hem immünohistokimya yöntem, hem de elektron mikroskopisi ile incelendiğinde daha doğru sonuç vereceği düşünülmektedir. Elektron mikroskopisi incelemesi için en az 4-6 arteriol damar gereklidir. Klinik belirtileri olan ama tanı almayan hastalar CADASIL'den şüpheleniliyorsa Notch 3 Sanger diziliminde EGF α kodlama ekzonları incelenmektedir. Son dönemlerde genetik testlere erişmek daha kolaylaşmış, bu inceleme tanıda ilk tercih haline gelmiştir. Bu incelemede herhangi bir mutasyon varlığında, semptomatik veya asemptomatik aile bireylerinin de saptanmasına olanak sağlamaktadır.

Nörogörüntüleme

CADASIL tanı ve hastalığı derecelendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) kullanılmaktadır. FLAIR ve T2 sekansları, beyin omurilik sıvısı ile dolu boşlukları ve beyaz cevher anomalilerini büyük simetrik hiperintens sinyaller şeklinde gösterir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde (DAG) ise tensör matrisleri kullanılarak yine beyaz cevher anomalileri izlenebilir. Ayrıca DAG'da akut ve subakut enfarktüsleri görüntüleme de kullanılabilir.

Daha önce de belirttiğimiz gibi hastalık seyrinde önemli farklara sebep olan beyaz cevher değişiklikleri özellikle incelenmelidir. Değişimin en sık olduğu

yerlerden biri olan anterior temporal lobda kutup değişiklikleri Asya toplumlarında daha az olsa da özgüllük ve yüksek duyarlılık açısından önemli bir tanı koydurucudur⁵⁴. Anterior lob dışında değişimin sık olduğu diğer yerler superior frontal bölge ve dış kapsüldür. Dış kapsül değişiklikleri %90'lık bir duyarlılık %50'lik bir özgünlüğü sahiptir.

Akut doku hasarını derecelendirmek için kullanılan DAG yle ile yapılan incelemelerde , lakün hacmi ve sayısı ve beyaz cevher hasarıyla klinik bulguların yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir^{55,56}. Önceleri CADASIL subkortikal hastalıklar sınıflandırmasında yer alırken, girerken yüksek çözünürlüğe sahip 7-Tesla MRI kullanarak yapılan yakın zamanlı çalışmalarda birincil tutulumun kortekste olduğu gösterilmiştir²⁰.

TEDAVİ

Etkin bir tedavi şekli yoktur. Hastanın hayat şartlarını iyileştirmek için klinik belirtileri hafifletmeye yönelik tedaviler mevcuttur⁵⁷. Auralı migren atağının sıklığını azaltmak için asetazolamid gibi ilaçlar profilaktik olarak kullanılabilir. Hastalığın şiddetini arttıran vasküler risk faktörleri göz önüne alınmalı ve ona göre tedavi planları yapılmalıdır⁵⁸. Bu risk faktörlerinden hipertansiyon ve sigara gibi etmenlerin yönetimi tedavi planlarının ayrılmaz bir parçasıdır. Daha önce yapılan araştırmalarda çoğu kanamanın mikrovasküler olduğu gösterilmiş ve bu durum tartışılara sebep olmakla beraber sporadik inme için çoğu nörolog aspirin ve klopidogrel gibi antiplateletler kullanmaktadır⁵⁹.

PROGNOZ

Yapılan bir çalışmada bildirilen ölüm yaşı kadında 70.7, erkekte 64.6 olarak belirlenmiştir¹⁶. Ölüm nedenleri farklılık göstermekle birlikte, ani ölüm %26 bir orana sahiptir. Hastaların daha büyük bir kısmının ölüm nedeni pnömonidir¹⁶. Eşlikçilerin varlığı hastalığın seyrini hızlandırmaktadır. Kalbi etkileyerek ritim bozukluğunun, QT'nin değişiminin ve kalp krizinin genele oranla değişikliği saptanamamıştır^{60,61,62,63}. Sağdan sola kardiyak şant ile CADASIL'in ilişkisi bulunmuş fakat tartışmalar sürmektedir^{64,65}.

GENETİK DANIŞMANLIK

CADASIL tanısı alan hastaların genetik danışmanlık almaları gerekir. Ailesel fenotipli CADASIL tipleri de

bulunmaktadır, bu sebeple hastaların aile üyelerine yapılan prediktif genetik testlerde öncelikli olmalıdır^{66,67}.

MRI taraması bu hastalık için önem teşkil eder. Çünkü hastalığın karakteristik MRI özellikleri vardır. MRI taramasında görülen bu özellikler etkilenmemiş bir aile üyesinde bulunabilir ve bu bulgu genetik test kadar değer taşımaktadır. Genetik danışmanlık ile aile planlaması daha iyi yapılmaktadır. Bu danışmanlık ile prenatal dönemde tanı veya preimplantasyon döneminde genetik tanı konularak aileye hastalık hakkında bilgi verilmesini temel alınır. Genetik hastalıkların sıklığının azaltılmasını ve tekrar etme oranının azaltılması hedeflenir. Böylece genetik riskler göz önünde olur ve bunu kullanan ülkelerde ileriye giderek hastalık oranları azaltılmaya çalışılabilir.

SONUÇ

CADASİL genç erişkinlerde nadir görülmesine karşın genç erişkinlerde ciddi morbiditeye neden olan kalıtsal bir hastalıktır. Erken fark edilmesi risklerin kontrolü, destekleyici tedavinin düzenlenmesi ve genetik danışmanlık açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- 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;383:707-10.
- Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN, Ford GA, Chinnery PF. The minimum prevalence of cadasil in England. *Neurology*. 2012;78:1025-7.
- Boussier Mg, Tournier- Lasserre E. Summary of the proceedings of the first International Workshop on CADASIL. *Stroke*. 1994;25:704-7.
- Sabbadini G, Francia A, Calandriello L, Di Biasi C, Trasimeni G, Gualdi GF et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Clinical, neuroimaging, pathological and genetic study of a large Italian family. *Brain*. 1995;118:207-15.
- Mas JL, Dilouya A, de Recando J. A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia and leukoencephalopathy. *Neurology*. 1992;42:1015-9.
- Donnini I, Nannucci S, Valenti R, Pescini F, Bianchi S, Inzitari D et al. Acetazolamide for the prophylaxis of migraine in CADASIL: a preliminary experience. *J Headache Pain*. 2012;13:299-302.
- Monteiro C, Barros J, Tipa R, Pereira-Monteiro J. Sporadic hemiplegic migraine as the initial manifestation of Cadasil. *Cephalalgia*. 2012;32:255-7.
- Benisty S, Reyes S, Godin O, Herve D, Zieren N, Jouvent E et al. White matter lesions without lacunar infarcts in CADASIL. *J Alzheimers Dis*. 2012;29:903-11.
- Dominquez-Sanchez FJ, Lasa-Aristu A, Gomi-Imızcoz M. Intelligence impairment, personality and psychopathology disturbances in a family affected with CADASIL. *Span J Psychol*. 2011;14:936-43.
- Uchino M. The pathomechanism and treatment of CADASIL. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011;51:945-8.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P et al. Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;826:213-7.
- Yuan P, Salvatore G, Li X, Zhang L, Du J, Chen G et al. Valproate activates the Notch3/c-FLIP signaling cascade: a strategy to attenuate white matter hyperintensities in bipolar disorder in late life? *Bipolar Disord*. 2009;11:256-69.
- Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, Joutel A, Moskowitz MA, Ayata C. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression. *Ann Neurol*. 2011;69:413-8.
- Liem MK, Oberstein SA, van der Grond J, Ferrari MD, Haan J. CADASIL and migraine: a narrative review. *Cephalalgia*. 2010;30:1284-9.
- 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;44:731-9.
- Opherck C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain*. 2004;127:2533-9.
- Choi JC, Lee KH, Song SK, Lee JS, Kang SY, Kang JH. Screening for NOTCH3 gene mutations among 151 consecutive Korean patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:608-14.
- Yin X, Wu D, Wan J, Yan S, Lou M, Zhao G et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Phenotypic and mutational spectrum in patients from mainland China. *Int J Neurosci*. 2015;125:585-92.
- Kang HG, Kim JS. Intracranial arterial disease in CADASIL patients. *J Neurol Sci*. 2015;359:347-50.
- Rutten JW, Haan J, Terwindt GM, van Duinen SG, Boon EM, Lesnik Oberstein SA. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14:593-603.
- Schon F, Martin RJ, Prevett M, Clough C, Enevoldson TP, Markus HS. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:249-52.

22. Peters N, Opherck C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2078–85.
23. Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology*. 2006;66:1523–6.
24. De Guio F, Reyes S, Vignaud A, Duering M, Ropele S, Duchesnay E, et al. In vivo high-resolution 7 Tesla MRI shows early and diffuse cortical alterations in CADASIL. *PLoS One*. 2014;9:e106311.
25. Jouvent E, Reyes S, De Guio F, Chabriat H. Reaction time is a marker of early cognitive and behavioural alterations in pure cerebral small vessel disease. *J Alzheimer Dis*. 2015;47:413–9.
26. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, Hernandez K, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72:905–10.
27. Brookes RL, Hollocks MJ, Tan RY, Morris RG, Markus HS. Brief screening of vascular cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy without dementia. *Stroke*. 2016;47:2482–7.
28. Jouvent E, Duchesnay E, Hadj-Seleem F, De Guio F, Mangin JF, Hervé D et al. Prediction of 3-year clinical course in CADASIL. *Neurology*. 2016;87:1787–95.
29. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1:426–36.
30. Righart R, Duering M, Gonik M, Jouvent E, Reyes S, Hervé D et al. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:854–61.
31. Jouvent E, Poupon C, Gray F, Paquet C, Mangin JF, Le Bihan D et al. Intracortical infarcts in small vessel disease: a combined 7-T postmortem MRI and neuropathological case study in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2011;42:e27–30.
32. Duering M, Righart R, Csanadi E, Jouvent E, Hervé D, Chabriat H et al. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012;79:2025–8.
33. Taillia H, Chabriat H, Kurtz A, Verin M, Levy C, Vahedi K et al. Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:97–101.
34. Amberla K, Wäljas M, Tuominen S, Almkvist O, Pöyhönen M, Tuisku S et al. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke*. 2004;35:1598–602.
35. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*. 2004;127:2031–8.
36. Ciolli L, Pescini F, Salvadori E, Del Bene A, Pracucci G, Poggesi A et al. Influence of vascular risk factors and neuropsychological profile on functional performances in CADASIL: results from the Microvascular Leukoencephalopathy Study (MILES). *Eur J Neurol*. 2014;21:65–71.
37. Opherck C, Peters N, Holtmannspötter M, Gschwendtner A, Müller-Myhsok B, Dichgans M. Heritability of MRI lesions volume in CADASIL: evidence for genetic modifiers. *Stroke*. 2006;37:2684–9.
38. Opherck C, Gonik M, Duering M, Malik R, Jouvent E, Hervé D et al. Genome-wide genotyping demonstrates a polygenic risk score associated with white matter hyperintensity volume in CADASIL. *Stroke*. 2014;45:968–72.
39. Gesierich B, Opherck C, Rosand J, Gonik M, Malik R, Jouvent E et al. APOE ε2 is associated with white matter hyperintensity volume in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Met*. 2016;36:199–203a.
40. Gunda B, Hervé D, Godin O, Bruno M, Reyes S, Alili N et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012;43:137–41.
41. Escary JL, Cécillon M, Maciazek J, Lathrop M, Tournier-Lasserre E, Joutel A. Evaluation of DHPLC analysis in mutational scanning of Notch3, a gene with high G-C content. *Hum Mutat*. 2000;16:518–26.
42. 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;350:1511–5.
43. Rutten JW, Haan J, Terwindt GM, van Duinen SG, Boon EM, Lesnik Oberstein SA. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14:593–603.
44. Bianchi S, Dotti MT, Gallus GN, D’Eramo C, Di Donato I, Bernardi L et al. First deep intronic mutation in the NOTCH3 gene in a family with late-onset CADASIL. *Neurobiol Aging*. 2013;34:2234.e9–12.
45. Finsterer J. Neuromuscular implications in CADASIL. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:401–4.
46. Abou Al-Shaar H, Qadi N, Al-Hamed MH, Meyer BF, Bohlega S. Phenotypic comparison of individuals with homozygous or heterozygous mutation of NOTCH3 in a large CADASIL family. *J Neurol Sci*. 2016;367:239–43.
47. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*. 2002;59:1134–8.
48. Malandrini A, Gaudiano C, Gambelli S, Berti G, Serni G, Bianchi S et al. Diagnostic value of ultrastructural skin biopsy studies in CADASIL. *Neurology*. 2007;68:1430–2.
49. 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:e65482.
50. Ishiko A, Shimizu A, Nagata E, Takahashi K, Tabira T, Suzuki N. Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol*. 2006;112:333–9.

51. Tikka S, Mykkänen K, Ruchoux MM, Bergholm R, Junna M, Pöyhönen M et al. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain*. 2009;132:933–9.
52. Arboleda-Velasquez JF, Manent J, Lee JH, Tikka S, Ospina C, Vanderburg CR et al. Hypomorphic Notch 3 alleles link Notch signaling to ischemic cerebral small-vessel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:E128–35.
53. Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet*. 2001;358:2049–51.
54. Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametrical group comparison. *Radiology*. 2001;218:443–51.
55. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, O’Sullivan M, Gschwendtner A, Peters N et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multimodal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1629–36.
56. Dering M, Zieren N, Hervé D, Jouvent E, Reyes S, Peters N et al. Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL. *Brain*. 2011;134:2366–75.
57. Rutten JW, Dauwse HG, Peters DJ, Goldfarb A, Venselaar H, Haffner C, et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept. *Brain*. 2016;139:1123–35.
58. Dichgans M, Holtmannspötter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke*. 2002;33:67–71.
59. Shobha N, Fang J, Hill MD. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Int J Stroke*. 2013;8:45–9.
60. Lesnik Oberstein SA, Jukema JW, Van Duinen SG, Macfarlane PW, van Houwelingen HC, Breuning MH et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) *Medicine* (Baltimore). 2003;82:251–6.
61. Cumurciuc R, Henry P, Gobron C, Vicaut E, Bousser MG, Chabriat H et al. Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study. *Stroke*. 2006;37:1100–2.
62. Rufa A, Guideri F, Acampa M, Cevenini G, Bianchi S, De Stefano N et al. Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) *Stroke*. 2007;38:276–80.
63. Piccirillo G, Magri D, Mitra M, Rufa A, Zicari E, Stromillo ML et al. Increased QT variability in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur J Neurol*. 2008;15:1216–21.
64. Zicari E, Tassi R, Stromillo ML, Pellegrini M, Bianchi S, Cevenini G et al. Right-to-left shunt in CADASIL patients: prevalence and correlation with clinical and MRI findings. *Stroke*. 2008;39:2155–7.
65. Mazzucco S, Anzola GP, Ferrarini M, Taioli F, Olivato S, Burlina AP et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and right-to-left shunt: lack of evidence for an association in a prevalence study. *Eur Neurol*. 2008;61:46–9.
66. Mazzucco S, Anzola GP, Ferrarini M, Taioli F, Olivato S, Burlina AP et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and right-to-left shunt: lack of evidence for an association in a prevalence study. *Eur Neurol*. 2008;61:46–9.
67. Goldman JS. Genetic testing and counseling in the diagnosis and management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38:295–308.