

CAPÍTULO 22

CADASIL: EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DAVID SÁEZ M., JORGE NOGALES - GAETE, CAMILO ARRIAGADA R.
y JORGE GONZÁLEZ V.

Nos ha parecido de interés, incluir en este libro sobre esclerosis múltiple (EM), información respecto del CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), en atención a que ocasionalmente constituye materia de diagnóstico diferencial.

Esta entidad incluye entre sus manifestaciones la presencia de episodios de déficit neurológico focal, en algunos casos transitorios o reversibles, pudiendo eventualmente emular la forma recurrente-remittente de la EM. Por otro lado, en pacientes que inician un CADASIL, el diagnóstico de EM surge en individuos aún jóvenes para presentar una enfermedad cerebrovascular y que no presentan factores de riesgo (como hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedades embolizantes). Adicionalmente, CADASIL y EM son parte del diagnóstico diferencial cruzado en exámenes de imagen por resonancia magnética (IRM), ante la presencia de lesiones múltiples de sustancia blanca hiperintensas en T2. Algunas series de pacientes con CADASIL muestran que hasta el 25% de ellos fueron inicialmente diagnosticados como EM, permaneciendo en ocasiones con este diagnóstico por largo tiempo^{1,2}.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Van Bogaert en 1955 reportó dos hermanas con una enfermedad de Binswanger de curso rápido, en lo que podría ser la primera comunicación de esta enfermedad, pos-

teriormente en 1977 Sourander y Walinder describen una nueva enfermedad, a la que llamaron demencia multi-infarto hereditaria³, posteriormente otros autores consignan casos similares bajo distintos nombres, con el denominador común de tratarse de casos de demencia asociada a infartos cerebrales múltiples de naturaleza hereditaria y sin que existieran otros factores de riesgo. Posteriormente en 1993 Tournier-Lasserre logra establecer la naturaleza genética de esta enfermedad⁴, localizándola en el cromosoma 19. Esta es una enfermedad catalogada como poco frecuente, si bien con la difusión de su existencia se han ido describiendo casos y familias con mayor frecuencia en todos los continentes^{5, 6, 7} y aún posiblemente permanezca subdiagnosticada.

FACTORES DE RIESGO

Salvo el factor genético, no existen otros factores de riesgo conocidos a la manera de las enfermedades cerebrovasculares. El CADASIL se comporta como una enfermedad autosómica dominante, y como en la mayoría de ellas su expresión fenotípica ocurre tardíamente, una vez que ya se ha logrado la transmisión del gen a una siguiente generación.

CUADRO CLÍNICO

En un 60-70% de los casos el CADASIL comienza a presentarse por episodios de cefalea de tipo vascular, aproximadamente en un tercio de los pacientes precedidos de

aura. A pesar de su importancia, la cefalea no es una condición obligada para plantear el diagnóstico de CADASIL. Luego aparecen los elementos de enfermedad cerebrovascular, ya sea de tipo crisis isquémica transitoria o bien episodios de déficit neurológico estables del tipo de enfermedad de pequeño vaso. Estos cuadros agudos de enfermedad cerebrovascular, tienen como característica el ser recurrentes, sucediéndose en el tiempo, agregándose el hecho de aparecer en pacientes sin factores de riesgo conocidos para ello, y en personas generalmente en la cuarta década de la vida en adelante, si bien pueden presentarse en pacientes más jóvenes. Existe incluso la posibilidad de encontrar, aunque raramente, lesiones vasculares de la médula espinal⁸ y parkinsonismo, el que es de etiología vascular, debido a la presencia de lesiones múltiples en ganglios de la base², como en una de las pacientes que nos correspondió evaluar. El cuadro clínico más típico incluye, alteraciones de tipo psiquiátrico con presencia de cambios de personalidad, depresión, manías y otros cuadros sicóticos.

Finalmente, como resultado del daño vascular acumulativo, se desarrolla una demencia de características subcorticales, con abulia, déficit de recuperación de memoria, retardo sicomotor, sin alteraciones de lenguaje, pero con disartria, parálisis seudobulbar y signos focales del área mo-

tora, como paresias en general tenues, presencia de reflejo plantar extensor u otros^{9, 10, 11}. Una manifestación clínica poco frecuente son las convulsiones, presentes en el 3% de los pacientes, lo que podría estar en relación al compromiso cortical del CADASIL^{12, 13}.

La enfermedad, independientemente de tratamientos, sigue una progresión hacia la muerte en un lapso de aproximadamente 20 años.

Resumiendo, se trata de una enfermedad que comienza con cefalea vascular alrededor de la 3ª década, sigue luego con la aparición de los episodios cerebrovasculares y demencia entre la 4ª y 5ª décadas, y hacia la 6ª década gran parte de los pacientes han fallecido^{13, 14} (Tabla 1).

Si bien el cuadro clínico involucra exclusivamente al SNC, al menos en lo que conocemos, las alteraciones sobre la vasculatura incluyen también otros tejidos, como meninges, piel, músculo estriado, nervios periféricos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse fundamentalmente en pacientes jóvenes con expresión clínica episódica de una enfermedad cerebrovascular, ya sea crisis isquémicas transitorias o déficit de naturaleza vascular constituidos, en ausencia de fac-

TABLA 1.
EVOLUCIÓN DEL CADASIL EN EL TIEMPO Y OPORTUNIDADES DIAGNÓSTICAS.

1ª década	2ª década	3ª década	4ª década	5ª década	6ª década
Genética+	Genética+	Genética+	Genética+	Genética+	Genética+
Biopsia+?	Biopsia+	Biopsia+	Biopsia+	Biopsia+	Biopsia+
	RNM+	RNM+	RNM+	RNM+	RNM+
		Clínica:	Clínica:	Clínica:	Clínica:
		Cefalea	Cefalea, ECV	Cefalea, ECV	Cefalea, ECV
				Demencia	Demencia
					Muerte

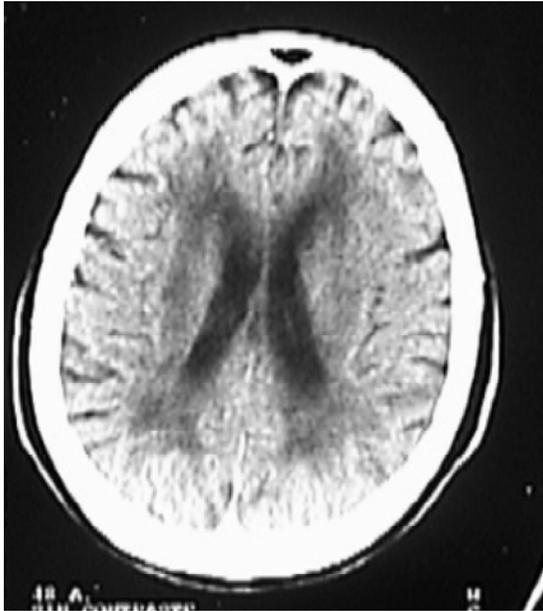


Figura 1. Tomografía axial computada sin contraste. Paciente varón de 57 años, con episodios tipo infarto lacunar repetidos y demencia, 2 hermanos del paciente con cuadros similares. La imagen muestra la leucoaraiosis.

tores de riesgo conocidos; o bien, cuando frente a la existencia de ellos, no tienen el impacto sobre otros parénquimas como ocurre en la diabetes mellitus y en la hipertensión arterial. En estos casos deberá obtenerse una historia familiar y buscar dirigidamente otros elementos del cuadro clínico, para conformar la posibilidad de la existencia de un CADASIL.

ESTUDIO Y EXAMENES DE LABORATORIO.

La tomografía cerebral computada muestra en general un aspecto de leucoaraiosis, es decir hipodensidad de la sustancia blanca principalmente periventricular, se pueden también observar infartos de tipo lacunar, especialmente en los ganglios basales y protuberancia (Figura 1)¹⁵. La tomografía cerebral normal no descarta la presencia de la enfermedad.

La IRM muestra extensos cambios en la

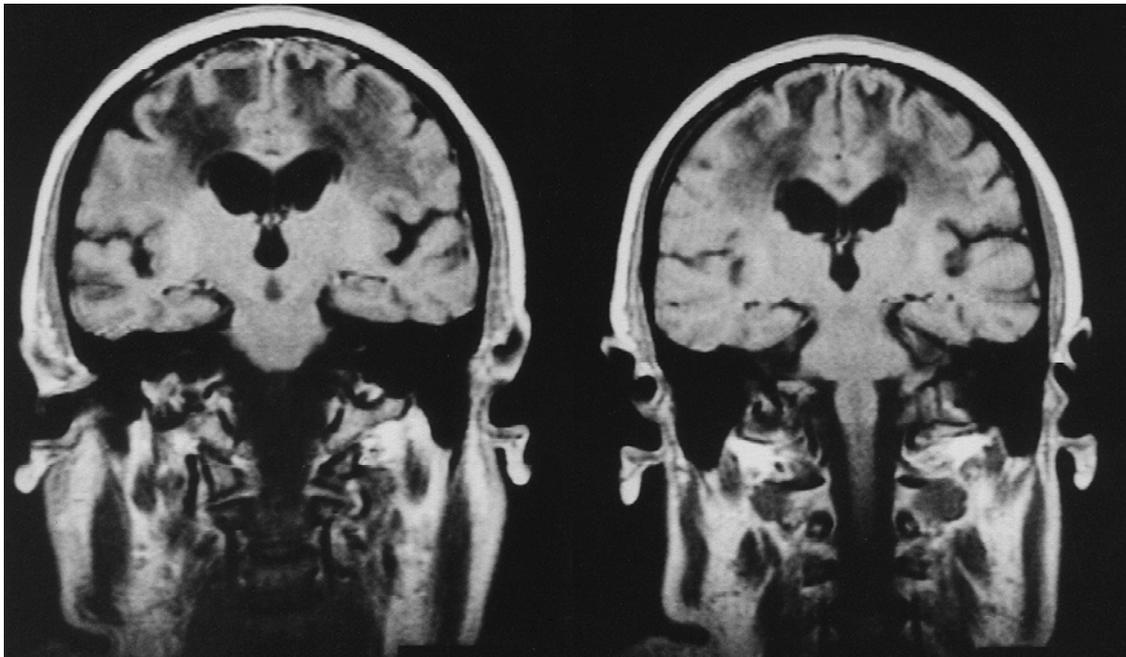


Figura 2. IRM T1 Gd., corte coronal. Paciente mujer de 39 años, inicio de su cuadro con episodios de crisis isquémicas transitorias a los 27 años, actualmente con cuadro demencial subcortical. La imagen permite apreciar una extensa hipointensidad de sustancia blanca.

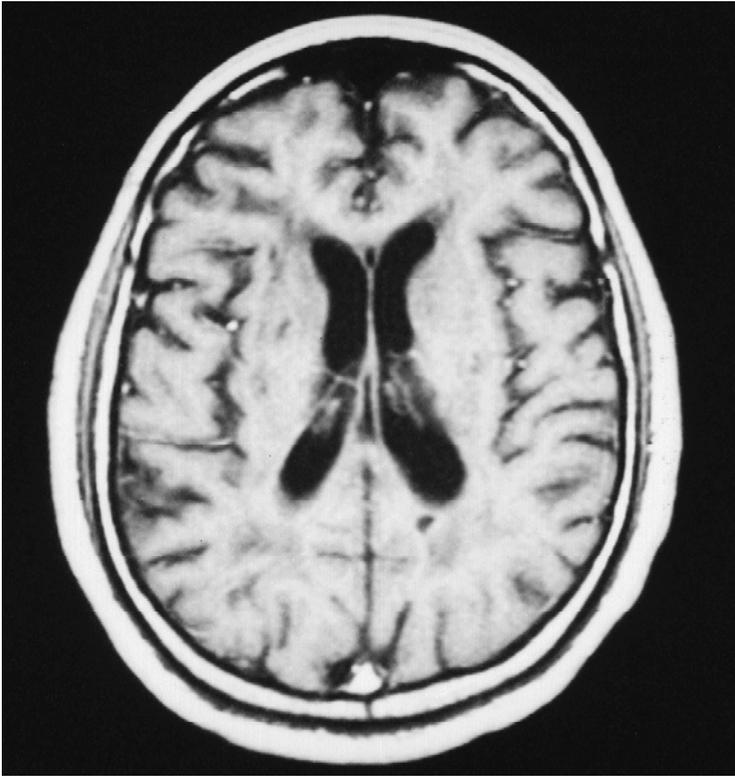


Figura 3. IRM T1 Gd., corte axial. Paciente de 51 años, inicio de su cuadro a los 41 años con desorientación, alteraciones de memoria reciente y cefalea de tipo vascular. Se aprecian múltiples lesiones de tipo lacunar.



Figura 4. IRM T1 Gd., corte axial, el mismo paciente de figura 3. Infarto a nivel pontino derecho.

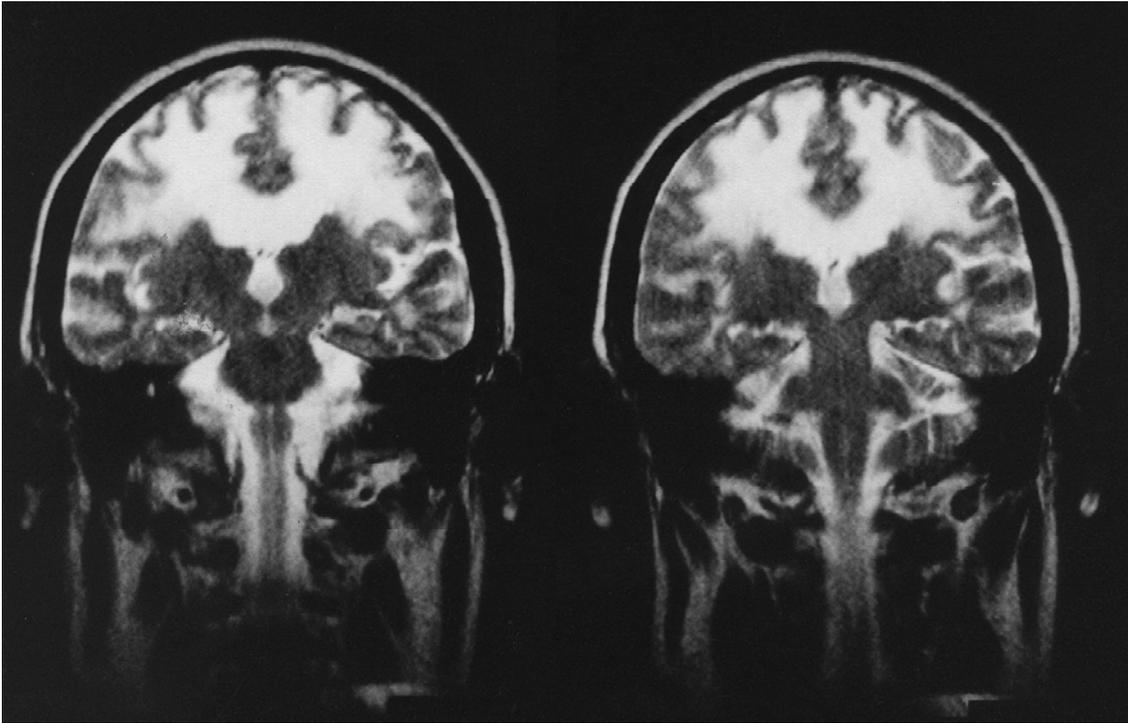


Figura 5. IRM T2, corte coronal. Mismo paciente de Figura 2, se evidencia el aumento de señal prácticamente simétrico a nivel de sustancia blanca.

sustancia blanca, especialmente visibles en el T2, alteraciones que pueden preceder al cuadro clínico, manifestándose ya alrededor de los 20 años de edad¹⁶. En el T1 se puede apreciar hiposeñal en la sustancia blanca principalmente periventricular y profunda (Figura 2), menos frecuentemente en zonas más superficiales. Igualmente, se aprecian zonas hipointensas en tálamo, ganglios basales (mayormente en el putamen), cápsula interna y externa y tronco cerebral, principalmente a nivel pontino (Figuras 3 y 4). Hay que señalar que la frecuencia de lesiones va en aumento con la edad y con la severidad de la clínica. En el T2 se aprecia un aumento de señal generalmente simétrica en casi la totalidad de los pacientes (Figuras 5 y 6), hallazgo que sigue un paralelismo en ubicación de las lesiones, con las alteraciones del T1, siendo especialmente frecuentes en lóbulos fron-

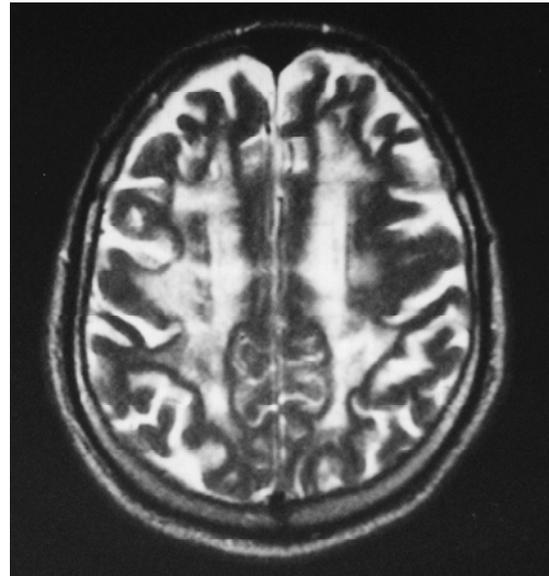


Figura 6. IRM T2, corte axial. Mismo paciente imagen 3 y 4. Se aprecia hiperintensidad a nivel de sustancia blanca periventricular. Obsérvese en general respeto de las fibras en U.

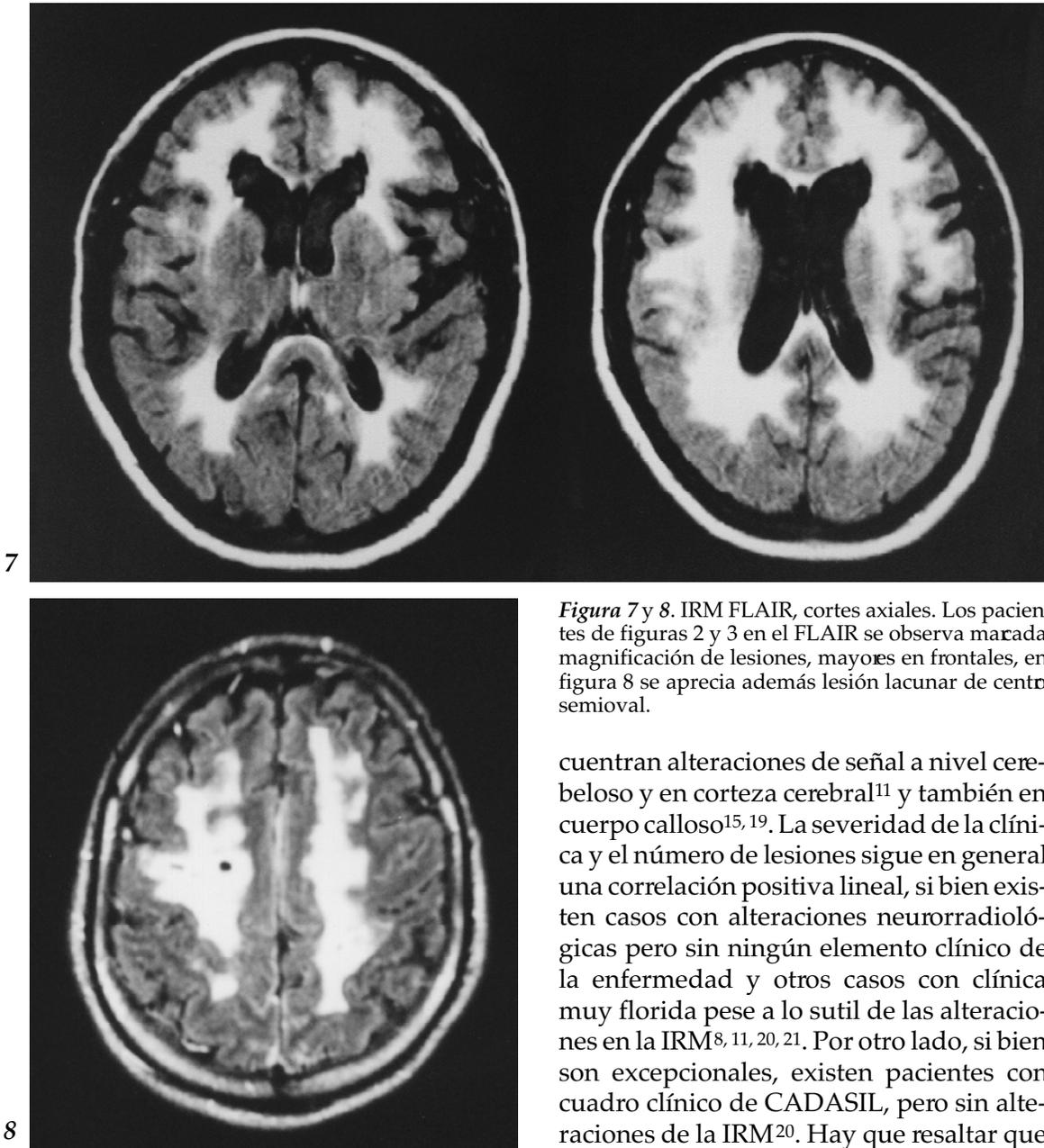


Figura 7 y 8. IRM FLAIR, cortes axiales. Los pacientes de figuras 2 y 3 en el FLAIR se observa marcada magnificación de lesiones, mayores en frontales, en figura 8 se aprecia además lesión lacunar de centro semioval.

tales seguido por los temporales y la ínsula, siendo más profusas en la sustancia blanca profunda de estos lóbulos^{17, 18}. En la técnica de FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) se observa en general una magnificación de las lesiones antes señaladas (figuras 7 y 8). Ocasionalmente se en-

cuentran alteraciones de señal a nivel cerebeloso y en corteza cerebral¹¹ y también en cuerpo calloso^{15, 19}. La severidad de la clínica y el número de lesiones sigue en general una correlación positiva lineal, si bien existen casos con alteraciones neurorradiológicas pero sin ningún elemento clínico de la enfermedad y otros casos con clínica muy florida pese a lo sutil de las alteraciones en la IRM^{8, 11, 20, 21}. Por otro lado, si bien son excepcionales, existen pacientes con cuadro clínico de CADASIL, pero sin alteraciones de la IRM²⁰. Hay que resaltar que la adquisición de imágenes de IRM debe realizarse tanto en T1 como en T2, pues un tercio de los pacientes que presentan alteración al T2, no las presentan en el T1. En comparación a leucoencefalopatías subcorticales esporádicas de causa arterioesclerótica, el número de lesiones a la IRM en estas patologías es mayor en la sustancia

blanca temporal y temporopolar y no así en frontal como en el CADASIL²².

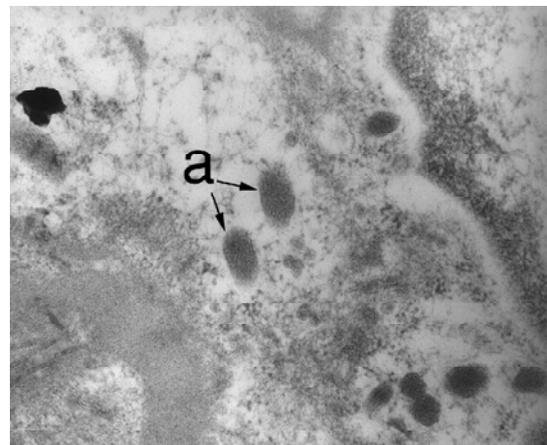
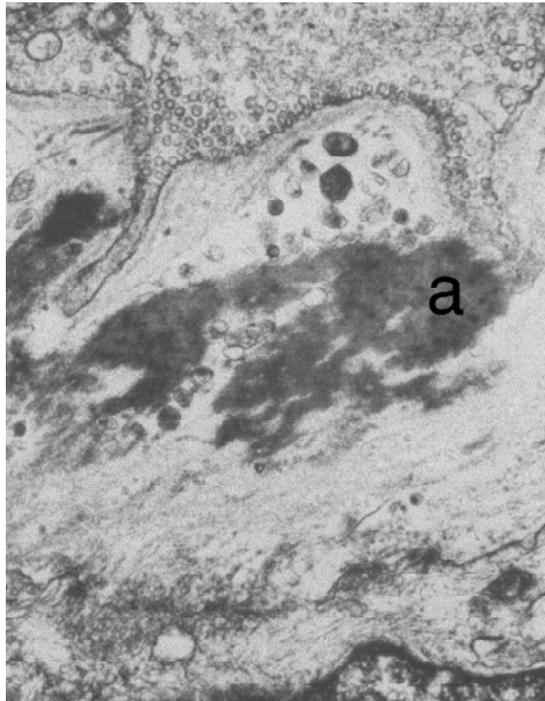
Con relación a la posibilidad de interpretar estas lesiones como una forma de EM, hay que señalar que en su gran mayoría en el CADASIL, no se observan lesiones a nivel de nervios ópticos ni médula espinal, si bien existe compromiso anatomopatológico de ambas estructuras.

El compromiso clínico, radiológico y anatomopatológico, trasunta el inicio por un compromiso subcortical y posteriormente la afección de arteriolas perforantes, primero lacunares capsulares y luego pontinas. Esto se observa en la generalidad de las series clínicas, si bien no hay aún una cohorte de estudio suficiente en estos pacientes, que permita advertir cual es la sucesión “típica” de eventos.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): algunos autores han comunicado alteraciones licuorales en el CADASIL, incluyendo entre éstas, aumento de proteínas, presencia de bandas oligoclonales y pleocitosis.

Dichgans en una serie de 87 pacientes, encontró aumento de proteínas en el 29%, en general en rango leve¹, encontró igualmente una alteración del flujo de albúmina en dos tercios de los pacientes que presentaban aumento de proteínas a los cuales pudo estudiar, lo que significa una alteración de barrera hematoencefálica que estaría en correlación a los cambios que ocurren en la vasculatura que caracterizan a esta enfermedad²³. Por otra parte, el aumento de células, es infrecuente y sólo es encontrado como hallazgo aislado, al igual que la presencia de bandas oligoclonales en el LCR^{19, 23}. Nosotros no hemos encontrado alteraciones licuorales en ninguno de los 7 pacientes evaluados.

En la anatomía patológica se observan en el examen macroscópico del encéfalo, infartos múltiples, predominantemente lacunares, en sustancia blanca frontal y ganglios basales, además de una palidez de la sustancia blanca profunda al compararla con la coloración de la más superficial y con la de las fibras en U. En la microscopia óptica se ven regiones con edema, daño de la mielina, infartos lacunares, daño axonal y gliosis astrocítica. El lumen de los vasos



Figuras 9 y 10. Microscopia electrónica músculo estriado de 2 pacientes con CADASIL, muestran depósitos electrodensos de tipo osmiofílico.

en general es estrecho y en la capa media de las arteriolas se observa depósito de un material eosinofílico PAS+, hay también un engrosamiento de la íntima^{24, 25}. Estos cambios se aprecian en cerebro, tronco cerebral, cerebelo, médula espinal y a veces en el nervio óptico. En la microscopia electrónica se observa el depósito de un material electrodense, de tipo osmiofílico granular que está localizado en estrecha proximidad a la célula muscular lisa de las arteriolas de calibre mediano y pequeño^{2, 19, 26, 27}. Los cambios detectados en la microscopia electrónica es posible hallarlos en el sistema nervioso central incluyendo meninges, así como en nervios periféricos, piel, músculo, intestino delgado y grueso, miocardio, hígado y riñón, dándole por tanto a la enfermedad un carácter sistémico, al menos en lo anatomopatológico^{2, 13, 19, 26, 27, 28, 29} (Figura 9 y 10). Los cambios presentes, al menos en piel y músculos, se evidencian incluso antes que las manifestaciones clínicas neurológicas. En piel las alteraciones pueden ser segmentarias y no difusas, por lo que una muestra específica de piel negativa, no descarta la enfermedad³⁰.

Además de los infartos lacunares, la presencia de infartos corticales en un 3% de los pacientes puede explicarse por la existencia de compromiso vascular leptomeníngeo, evidenciable por las alteraciones de biopsias de este tejido.

El porqué el cuadro clínico se circunscribe al sistema nervioso central, siendo ésta una enfermedad sistémica, podría tener su explicación en la diferencia que presentan los vasos del neuroeje con los vasos sistémicos, como por ejemplo la ausencia de una elástica externa o bien la existencia de un pericito como sostén del endotelio, lo que determinaría una mayor vulnerabilidad de estos vasos.

Estudios de flujo sanguíneo cerebral rea-

lizados por tomografía de emisión de positrón único (SPECT)³¹ y por ecotomografía doppler transcraneal³², han evidenciado una disminución del flujo sanguíneo cerebral global. Existe una alteración de la capacidad de autorregulación al perderse tempranamente la reactividad al aumento de la concentración de CO₂, lo que sugiere una incapacidad temprana en la enfermedad de la vasorreactividad.

En estudios de IRM por espectroscopia, se ha observado anormalidades metabólicas tanto en la sustancia blanca como en la gris, en los pacientes con esta patología, así se encontró disminución de la N-acetil aspartato (NAA) en sustancia blanca y en algunas zonas de sustancia gris, disminución global del contenido de metabolitos en sustancia blanca, moderado aumento de colina en las zonas hiperintensas en la IRM y aumento del nivel de lactato en sustancia blanca. Las interpretaciones para estos hallazgos son que el aumento de NAA es una evidencia de daño axonal pues sólo se le encuentra en el sistema nervioso central en axones y cuerpos neuronales, la disminución de metabolitos y aumento de agua sugiere una disminución de la tasa de actividad metabólica en la espectroscopia, más bien por disminución de tejido que por dilución, lo que además está de acuerdo con el hallazgo de un aumento de los espacios de Virchow-Robin. El aumento de los metabolitos de la colina por su parte es un marcador de la desmielinización, mientras que el aumento del lactato apoyaría la naturaleza isquémica de las lesiones³³.

GENÉTICA: CASOS FAMILIARES Y CASOS ESPORÁDICOS.

La enfermedad se manifiesta en general con un carácter genético, aunque con una marcada variabilidad intrafamiliar. En uno

de los casos que nos correspondió estudiar, no encontramos familiares afectados, evaluados clínicamente e imagenológicamente. Se trataba de un grupo familiar pequeño, con muerte precoz del padre. Este paciente fue diagnosticado en base a los hallazgos de una biopsia de músculo, que mostró el depósito de material electrodens, y el cuadro clínico e imagenológico reunía todos los hallazgos clásicamente descritos. Joutel et al, encontraron en un paciente la alteración en el gen Notch 3, en ausencia de historia familiar, en este caso la mutación fue de Arginina por Cisteína en posición 182³⁴, por lo cual la existencia de casos esporádicos es evidente.

En lo estrictamente genético, se ha mapeado el defecto cromosómico del CADASIL, encontrándose una alteración a nivel del brazo corto del cromosoma 19 (locus 19p13.1). El gen denominado Notch 3, ha sido mapeado entre dos marcadores microsatélites el D19S221 y el D19S222, el gen es de ubicación muy próxima al de la migraña hemipléjica familiar^{35, 36}. Aquí se codificaría una proteína con función de receptor (receptor transmembrana), que se ubica en las células musculares lisas vasculares. Las mutaciones que se obtendrían al estar alterado el gen son el cambio de una Glicina por Alanina y la aparición ya sea de una Cisteína adicional o faltante, que llevan a una alteración de la conformación y de la función de la proteína, causando la microangiopatía y por este medio la producción de la enfermedad cerebrovascular y finalmente la demencia^{8, 20, 23, 27, 37, 38, 39}.

Estudios de pacientes con demencia e infartos cerebrales esporádicos demuestran la ausencia de las alteraciones genéticas en el Notch 3 en ellos, a diferencia de lo encontrado en el CADASIL, lo que lo caracteriza como una enfermedad nosológicamente definida, distinta de la demencia por infartos cerebrales no ligadas al gen

Notch 3⁴⁰. Si bien en la literatura se hace énfasis en la igual validez diagnóstica entre la microscopia electrónica y el estudio genético, existen casos en que el estudio ha sido positivo en lo genético y negativo en la biopsia, si bien se trataba de biopsia de piel, por lo que hay que considerar lo señalado anteriormente de un compromiso no homogéneo en este tejido³⁰.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de esta patología, se han usado anticoagulantes, pulsos de metilprednisolona, antiagregantes plaquetarios, entre otros, sin obtener respuesta en la progresión de la enfermedad⁸. Hoy en día y sustentados en los trabajos que demuestran en el CADASIL la existencia de una disminución global del flujo sanguíneo cerebral, se están usando medicamentos vasodilatadores⁴¹, uso de cámaras hiperbáricas, pero su utilidad está aún por ser demostrada, no existiendo hasta este momento ninguna intervención terapéutica que tenga alguna utilidad probada, ya sea para evitar la progresión o para disminuir la misma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe incluir otros procesos cerebrales que clínicamente pueden ocasionar un cuadro de desarrollo progresivo-escalonado, entre ellos tenemos a la angiopatía congófilica, que suele presentarse, a diferencia del CADASIL en edades más tardías, con un menoscabo a la forma de una demencia cortical aún en etapas precoces y con la presencia de hemorragias en la imagenología. Los cuadros de multiinfartos cerebrales especialmente de tipo lacunar, en pacientes hipertensos y diabéticos son también parte de la búsqueda diagnóstica, por la frecuencia alta de

estas dos patologías en la población general, no sería inusual encontrar en algunas familias con CADASIL algún paciente con alguna de ellas, lo que podría resultar en una forma de desarrollo más rápido del cuadro clínico al menos en lo que a demencia importa. El CADASIL en cambio se caracteriza por un deterioro de la forma de una demencia subcortical y por la naturaleza no hemorrágica en la IRM o en la TAC. Plantea también un desafío diagnóstico la posibilidad de una esclerosis múltiple, con la cual puede confundirse incluso en los estudios neurorradiológicos, llegando como se dijo en un principio hasta un 25% de CADASIL que han sido imputados como esclerosis múltiple.

Resumiendo, los elementos que pueden preliminarmente, causar confusión diagnóstica entre CADASIL y EM son manifestaciones del SNC, multifocales, recurrentes en el tiempo y espacio, en individuos jóvenes, al menos en el inicio de sus manifestaciones. En los estudios de imágenes ambos cuadros son “oligorrepresentados” en la tomografía axial computada, siendo claramente llamativa la expresión en la IRM, principalmente T2 y FLAIR, donde se visualizan lesiones fundamentalmente de sustancia blanca. En otros estudios de laboratorio, en LCR lo habitual es la normalidad del citoquímico, mientras que la presencia de bandas oligoclonales son habitualmente positivas en la EM y sólo raramente en el CADASIL, por lo que cuando existen, aumenta la sospecha de una EM. Con respecto a las diferencias de este cuadro con la EM, en lo clínico, hay que hacer notar que si bien es de carácter recurrente, no es remitente, al menos en forma definida, siendo más asimilable a la forma progresiva primaria, que tiende a ser en la EM de expresión medular, hecho que si bien posible, es raro en el CADASIL. En la imagenología las lesiones son más con-

fluentes en el CADASIL y su ubicación es predominantemente anterior a diferencia de la EM.

REFERENCIAS

1. Dichgans M., Wick M., Gasser T. Cerebrospinal fluid findings in CADASIL. *Neurology* 1999; 53: 233-236.
2. 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.
3. Sourander P., Walinder J. Hereditary multiinfarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. *Acta Neuropathol* 1977; 39: 247-254.
4. Tournier-Lasserre E., Joutel A., Melki J., Weissenbach J., Mark-Lathrop G., Chabriat H., et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics* 1993; 3: 256-259.
5. Lopera F., Arboleda J., Moreno S., Almeida N., Cuartas M., Arcos-Burgos M. Caracterización clínica de una familia numerosa con enfermedad vascular cerebral hereditaria en Colombia. *Rev Neurol* 2000; 31(10): 901-907.
6. Ruchoux M., Maurage C. CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 947-964.
7. Kamimura K., Takahashi K., Uyama E., Tokunaga M., Kotorii S., Uchino M., Tabira T. Identification of a Notch 3 mutation in a Japanese CADASIL family. *CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 222-225.
8. Hutchinson M, O’Riordan J, Javed M, Quin E, Macerlaine D, Willcox T, et al. Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann Neurol* 1995; 38: 817-824.
9. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998; 5: 219-233.
10. Chabriat H., Vahedi K., Iba-Zizen M., Joutel A., Nibbio A., Nagy T., et al. Clinical spectrum of

- CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 934-939.
11. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen M, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998; 51: 452-457.
 12. Malandrini A., Carrera P., Ciacci G., Gonnelli S., Villanova M., Palmeri S., et al. Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Neurology* 1997; 30: 2247.
 13. Walsh J., Perniciaro C., Meschia J. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): diagnostic skin biopsy changes determined by electron microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1225-1227.
 14. Chabriat H., Joutel A., Vahedi K., Iba-Zizen M., Tournier-Lasserre E., Bousser M. CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153: 376-385.
 15. Glusker P, Horoupian D, Lane B. Familial arteriopathic leukoencephalopathy: Imaging and Neuropathologic findings. *AJNR* 1998; 19: 469-475.
 16. Mellies J., Calabrese P., Roth H., Gehlen W. CADASIL. Clinical aspects, neuroradiology genetics and diagnosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67: 426-433.
 17. Coulthard A., Blank SC., Bushby K., Kalaria RN., Burn DJ. Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL. *Br J Radiol* 2000; 73: 256-265.
 18. Yousry T., Seelos K., Mayer M., Bruning 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. *AJNR* 1999; 20: 91-100.
 19. Thomas N., Morris C., Scaravilli E, Johansson J., Rossor M., De Lange R., et al. Hereditary vascular dementia linked to Notch 3 mutations. CADASIL in British families. *Ann-N-Y-Acad-Sci* 2000; 903: 293-298.
 20. Sabbadini G., Francia A., Calandriello L., Di Biasi C., Trasimeni G., Gualdi G., 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: 207-215.
 21. Dichgans M., Filippi M., Bruning R., Ianucci G., Berchtenbreiter C., Minicucci L. Et al. Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. *Neurology* 1999; 52: 1361-1367.
 22. Auer D., Putz B., Gossel C., Elbel G., Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in Cadasil and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; 218: 443-451.
 23. Viitanen M., Kalimo H. Cadasil: hereditary arteriopathy leading to multiple brain infarcts and dementia. *Ann-N-Y-Acad sci* 2000; 903: 273-284.
 24. Kalimo H., Viitanen M., Amberia K., Juvonen V., Marttila R., Poyhonen M., et al. CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25: 257-265.
 25. La Point S., Patel U., Rubio A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 307-321.
 26. Gray F., Robert F, Labrecques R., Chrétien F, Baudrimont M., Fallet-Bianco C., et al. Autosomal dominant arteriopathic leuko-encephalopathy and Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1994; 20: 22-30.
 27. Joutel A., Corpechot C., Ducros A., Vahedi K., Chabriat H., Mouton P, et al. Notch 3 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; 826:213-217.
 28. Bergmann M., Ebke M., Yuan Y., Bruck W., Mugler M., Schwendemann G. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphological study of a German family. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92: 341-350.
 29. Mayer M., Straube A., Bruening R., Uttner I., Pongratz D., Gasser T, et al. Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of Cadasil. *J Neurol* 1999; 246: 526-532.

30. Furby A., Vahedi K., Force M., Larrouy S., Ruchoux M., Joutel A., Tournier-Lasserre E. Differential diagnosis of a vascular leukoencephalopathy within a CADASIL family: use of a skin biopsy electron microscopy study and direct genotypic screening. *J Neurol* 1998; 245: 734-740.
31. Mellies J., Bäumer T., Müller J., Tournier-Lasserre E., Chabriat H., Knobloch O. Et al. SPECT study of a German CADASIL family. A phenotype with migraine and progressive dementia only. *Neurology* 1998; 50: 1715-1721.
32. Pfefferkorn T., Von Stuckrad-Barre S., Herzog J., Gasser T., Hamann G., Dichgans M. Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in CADASIL. A transcranial doppler sonography study *Stroke* 2001; 32: 17-21.
33. Auer D., Schirmer T., Heindenreich J., Herzog J., Pütz B., Dichgans M. Altered white and gray matter metabolism in CADASIL: A proton MR spectroscopy and 1H-MRSI study. *Neurology* 2001; 56: 635-642.
34. Joutel A., Dodick D., Parisi J., Cecillon M., Tournier-Lasserre E., Bousser M. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol* 2000; 47: 388-391.
35. Hutchinson M., O'Riordan J., Javed M., Quin E., Macerlaine D., Wilcox T., et al. *Ann Neurol* 1995; 38: 817-824.
36. Ducros A., Nagy T., Alamowitch S., Nibbio A., Joutel A., Vahedi K., et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, Genetic homogeneity, and mapping of the locus within a 2-cM interval. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 58: 171-181.
37. Joutel A., Corpechot C., Ducros A., Vahedi K., Chabriat H., Mouton P, et al. Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707-710 (letter).
38. Ragno M., Tournier-Lasserre E., Fiori M., Manca A., Patrosso MC., Ferlini A., et al. An Italian kindred with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann Neurol* 1995; 38: 231-236.
39. Joutel A., Andreux F., Gaulis S., Domenga V., Cecillon M., Battail N., et al. The ectodomain of the Notch 3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 597-605.
40. Wang T., Sharma S., Fox N., Rossor M., Brown M., Sharma P. Description of a simple test for CADASIL disease and determination of mutation frequencies in sporadic ischaemic stroke and dementia patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 652-654.
41. Chabriat H., Pappata S., Ostergaard L., Clark C., Pachot-Clouard M., Vahedi K., et al. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 2000; 31: 1904-1912.