

CADASIL: comunicación de una familia uruguaya con definición clínica, imagenológica, anatomopatológica y genética molecular

Dres. Alicia Vaglio*, Marnels Ferreira†, Ana Luisa Panuncio‡, María Antonia Castagnola§, Matías Pebet¶, Soledad De la Peña††, Roberto Quadrelli*

Resumen

Introducción: *el síndrome CADASIL (Cerebral Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) es una microangiopatía no amiloidea, no ateromatosa que se transmite en forma autosómica dominante y cuyas principales manifestaciones clínicas ocurren a nivel cerebral. Su diagnóstico requiere criterios clínicos, imagenológicos y genéticos moleculares.*

Material y método: *se estudiaron anatomopatológicamente mediante biopsia de piel y músculo y estudio genético molecular a tres integrantes de una familia con diagnóstico de CADASIL.*

Resultados: *los exámenes clínicos, paraclínicos, neurológicos y ultraestructural de biopsia de piel mostraron resultados consistentes con CADASIL. La secuenciación de exones 2,3,4,5,8,11,20,23 del gene NOTCH3 detectó una mutación en forma heterocigota en el exón 5 no descrita en la literatura.*

Conclusiones: *destacamos la importancia del diagnóstico precoz de esta enfermedad y la definición molecular que permite el asesoramiento genético a todos los integrantes de la familia y, eventualmente, el diagnóstico prenatal.*

Palabras claves: *CADASIL - genética.
EXONES - genética.
RECEPTORES NOTCH - genética.
MUTACIÓN.*

Key words: *CADASIL - genetics.
EXONS - genetics.
RECEPTORS, NOTCH - genetics.
MUTATION.*

* Genetista. Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano. Uruguay.

† Neuróloga. Cooperativa Médica de Tacuarembó (FEMI). Representante en el interior del Grupo de Trabajo en Patología Cerebrovascular, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay. Presidenta de la Sociedad Uruguaya de Neurología.

‡ Prof. Adjunto del Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

§ Neuróloga. Vicepresidenta de la Sociedad Uruguaya de Neurología.

¶ Neurólogo. Prof. del Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

†† Asistente del Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Alicia Vaglio
Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano. Bulevar Artigas 1632, CP 11600. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: rquadr@dedicado.net.uy

Recibido: 8/8/07.

Aceptado: 11/02/08.

Introducción

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, conocida por su sigla en inglés CADASIL, es una enfermedad de las arterias menores que produce múltiples infartos cerebrales subcorticales y leucoencefalopatía^(1,2). Los criterios clínicos más importantes del CADASIL son los infartos subcorticales recurrentes, la migraña con y sin aura, los síntomas psiquiátricos con déficit cognitivo y la demencia de tipo subcortical⁽³⁾. El primer ataque isquémico varía ampliamente entre los 28 y los 60 años de edad. Los ataques de migraña pueden iniciarse antes de los 10 años de edad, pero son más frecuentes durante la tercera década. La muerte se produce aproximadamente 20 años después de la aparición de los síntomas^(4,5). La patología causante del síndrome es la degeneración progresiva de las células musculares lisas en los vasos sanguíneos. En 1996 se identificó el gene responsable de la enfermedad, *NOTCH3*, localizado en el brazo corto del cromosoma 19^(6,7). Este gene produce una proteína Notch3 receptora, que tiene un papel importante en el desarrollo, función y mantenimiento de las células musculares lisas arteriolares. Mutaciones en el gene *NOTCH3* producen una versión anormal de la proteína Notch3 que se acumula en la membrana plasmática de las células musculares lisas provocando su degeneración y pérdida de función. Estas acumulaciones pueden detectarse como depósitos electrodensos granulares característicos en las arteriolas en el análisis ultraestructural de biopsia de piel⁽⁸⁾.

El diagnóstico de CADASIL se inicia con la sospecha clínica, especialmente en pacientes jóvenes sin antecedentes de riesgo cardiovascular, que presentan eventos isquémicos reiterados o demencia de tipo subcortical, con historia familiar de este tipo de patologías. Los hallazgos imagenológicos son de gran importancia para el diagnóstico, principalmente la resonancia nuclear magnética (RNM) que detecta en 100% de los casos *alteraciones de la sustancia blanca*. Se observan las mismas alteraciones en los familiares portadores de la mutación, ya que la penetrancia de la enfermedad es de 100%. Este último dato es de importancia pronóstica, dado que todos los pacientes portadores desarrollarán la enfermedad clínica antes de los 60 años e incluso tendrán alteraciones imagenológicas, leucoencefalopatía en RNM antes de los 35 años; después de esta edad, si la RNM cerebral es normal, es poco probable que desarrollen la enfermedad.

Asimismo, la identificación de mutaciones en el gen *NOTCH3* permite el diagnóstico previo a la aparición de signos o síntomas, o ambos. Existen, al menos, 15 mutaciones diferentes en el gen; aproximadamente 73% se encuentran en el exón 4; 8% en el exón 3, y 6% en cada uno de los exones 5 y 6⁽⁹⁾. Con esta dispersión, se sugiere

comenzar el análisis en el exón 4 para luego proceder con la búsqueda de mutaciones en los exones 3, 5 y 6⁽⁹⁾. Este es un método de análisis laborioso y relativamente costoso, especialmente para el primer caso analizado de la familia; sin embargo, una vez identificada la mutación, es posible el estudio puntual de la misma a los integrantes de la familia con riesgo de ser portadores.

La presencia de depósitos granulares electrodensos en el análisis ultraestructural de biopsias de piel son diagnósticos, si bien los falsos-negativos no lo descartan, ya que las lesiones son parcheadas⁽¹⁰⁾. Originalmente, estos depósitos fueron denominados “materiales osmiofílicos granulares” (“*granular osmiophilic material*” o *GOM*). Estudios posteriores demostraron que su electrodensidad es independiente de la tinción con osmio⁽¹¹⁾. Por otra parte, se ha confirmado que la inmunotinción en los vasos de la piel con un anticuerpo monoclonal específico para *NOTCH3* es una técnica específica y altamente sensible para el diagnóstico^(12,13).

En este trabajo presentamos una familia uruguaya con confirmación ultraestructural y estudio genético molecular de CADASIL. Se estudiaron tres integrantes de una familia (dos hermanos y la madre) con sospecha clínica e imagenológica de CADASIL.

Destacamos la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad, la realización de estudios ultraestructurales de piel como elemento diagnóstico si se observan depósitos granulares electrodensos característicos, y la definición molecular que permite el diagnóstico y el asesoramiento genético a todos los integrantes de la familia.

Material y método

Se estudiaron tres integrantes de una familia, dos hermanos y la madre, con sospecha clínica e imagenológica de CADASIL (figura 1).

Caso clínico I (individuo III6, figura 1)

Paciente propósito. Se trata de una mujer de 35 años que consulta por vértigos posicionales y cefalea persistente. Relata frecuentes episodios de migraña con y sin aura desde su juventud. Dos años atrás presentó un episodio de afasia y hemiparesia derecha de horas de duración con cefalea posterior pulsátil. La paciente no usa anticonceptivos orales ni fuma y no presenta hipertensión arterial. El examen neurológico fue normal y el estudio neuropsicológico fue acorde a su edad. En relación con los antecedentes familiares se describen profusos antecedentes de accidentes vasculares (*stroke*) isquémicos en varios integrantes jóvenes y otros familiares cuyo diagnóstico era el de esclerosis múltiple. A partir de los datos aportados por memoria familiar se confeccionó el árbol genealógico (figura 1).

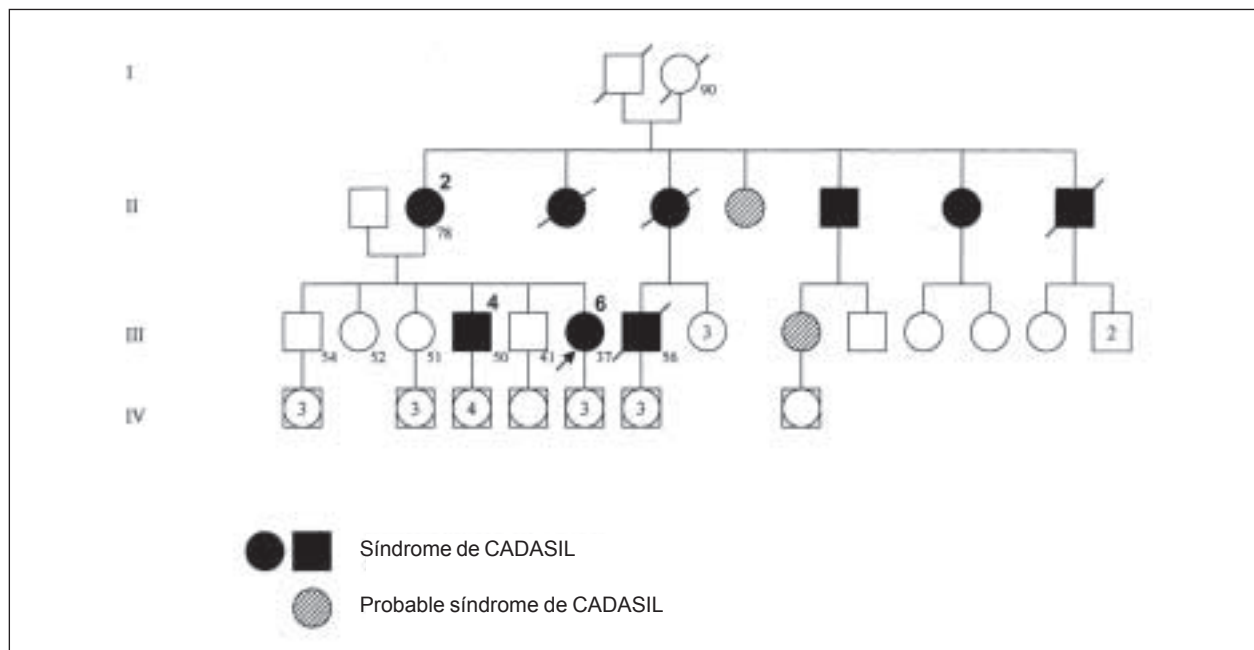


Figura 1. Genealogía de la familia

Caso clínico 2 (individuo II2, figura 1)

Paciente de 67 años (madre del propósito) que presenta, desde hace varios años, episodios catalogados como accidentes vasculares isquémicos reiterados, bilaterales. Al momento del examen presenta cuadriparesia a predominio derecho, sin afasia. Además, muestra síndrome de deterioro cognitivo de tipo demencia subcortical (lentitud psicomotriz, trastornos disejecutivos, desorientación espacial y temporal, pérdida de iniciativa, trastorno de la atención y razonamiento). Mini mental 13/30.

Caso clínico 3 (individuo III4, figura 1)

Se trata de un hombre de 49 años, hermano de la paciente propósito (III6 en la genealogía). A la edad de 35 años presentó disartria de minutos de duración. Desde entonces ha mostrado numerosos episodios de hemiparesia tanto derecha como izquierda; cada uno de esos episodios dejó secuelas; el último de ellos fue hace un mes atrás, a izquierda. No tiene antecedentes personales patológicos a destacar. Los antecedentes familiares son los mismos que los de su hermana (caso clínico 1). Al momento del examen se muestra lúcido, sin transformaciones afásicas, con cuadriparesia marcada con intensa espasticidad a predominio izquierdo, lo que le ocasiona un severo trastorno de la marcha. La intervención neuropsicodiagnóstica y psicoterapéutica, que incluyó varias entrevistas al paciente y familiares, mostró un perfil neuropsicológico compatible con un deterioro cognitivo de tipo subcortical mode-

rado, destacándose la importancia del trastorno disejecutivo. Los trastornos psicológicos incluyeron depresión, conflictiva a nivel de la identidad, imagen corporal afectada, dificultad en el reconocimiento de los déficits, compromiso del control de impulsos, irritabilidad, pérdida de redes de soporte psicosocial.

Los exámenes paraclínicos realizados en los tres pacientes descartaron hipertensión arterial; por otra parte, desde el punto de vista de la bioquímica sanguínea, no se comprobaron factores de riesgo vascular. Las evaluaciones cardiológicas, ecocardiograma y ecodoppler de vasos de cuello fueron normales. Se realizaron estudios hematológicos completos que no mostraron anomalías. Los estudios electrofisiológicos: electroencefalograma y potenciales evocados visuales, somestésicos y auditivos realizados en los pacientes III4 y III6 fueron normales. En el paciente III4 se realizó estudio de líquido céfalo-raquídeo (LCR) que no mostró alteraciones.

Por otra parte, se realizaron estudios imagenológicos que incluyeron tomografías sin contraste y RNM. En los individuos III6 y III4 se realizaron estudios morfológicos tisulares en cortes de parafina con la técnica de PAS (*Peryodic acid-Schiff*) con técnicas convencionales de microscopía de luz, según se ha descrito antes⁽¹⁴⁾. En dichos pacientes se realizó, asimismo, análisis ultraestructural de biopsia de piel y músculo, según se describió antes⁽¹⁰⁾, buscando especialmente la presencia de depósitos granulares electrodensos.

En el individuo III6 se realizó estudio de genética molecular que incluyó el análisis del gene *NOTCH3*. Breve-

mente, se extrajo ácido desoxirribonucleico (ADN) de la sangre y se realizó secuenciación directa de los exones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 20 y 23 del gene *NOTCH3*, según técnica descrita previamente⁽¹⁵⁾.

Resultados

Imagenología

Todos los estudios imagenológicos mostraron leucoencefalopatía a predominio periventricular. En el individuo III6 la tomografía sin contraste mostró hipodensidad marcada de la sustancia blanca periventricular y corona radiata (leucoaraiosis); en el individuo II2 se observó leucoaraiosis con infartos subcorticales gangliobasales. La RNM del individuo III6 reveló compromiso multifocal de la sustancia blanca periventricular de los hemisferios cerebrales (figura 2A). En el individuo III4 se observaron numerosos infartos subcorticales, leucoencefalopatía y desmielinización (figura 2B).

Estudios morfológicos tisulares

Los individuos III6 y III4 mostraron epidermis y dermis dentro de límites normales. No se hallaron depósitos en vasos arteriales en cortes de parafina y los cortes semifinos en plástico examinados tampoco revelaron depósitos.

Análisis ultraestructural de biopsia de piel y músculo

Los individuos III6 y III4, respectivamente, mostraron alteraciones ultraestructurales similares (figura 3). En las células endoteliales se observó un pequeño incremento en la densidad citoplasmática, haces de microfilamentos, mitocondrias agrupadas, vacuolas claras y pinocitóticas. Se observó material granular electrodensito, con un promedio de 0,35 μ m de diámetro, localizado en pequeñas indentaciones en las células musculares lisas arteriolas; en estas zonas se observó un engrosamiento irregular de la membrana basal (figura 3). Las células musculares lisas mostraban signos de degeneración y fragmentación con vesículas pinocitóticas, retículo endoplasmático rugoso y cuerpos residuales de contenido heterogéneo, y mitocondrias con gránulos de la matriz densos.

Estudio de genética molecular

Se detectó una mutación en forma heterocigota en el exón 5, donde la timina 830 es sustituida por una adenina, lo cual genera el cambio del aminoácido cisteína por serina en la posición 251 y, consecuentemente, la pérdida de una de las cisteínas de la proteína (830T>A; Cys251Ser). La mutación produce una pérdida de sentido en la lectura del código genético. Esta mutación no ha sido descrita en la literatura. El hallazgo molecular confirmó el diagnóstico de CADASIL en el propósito.

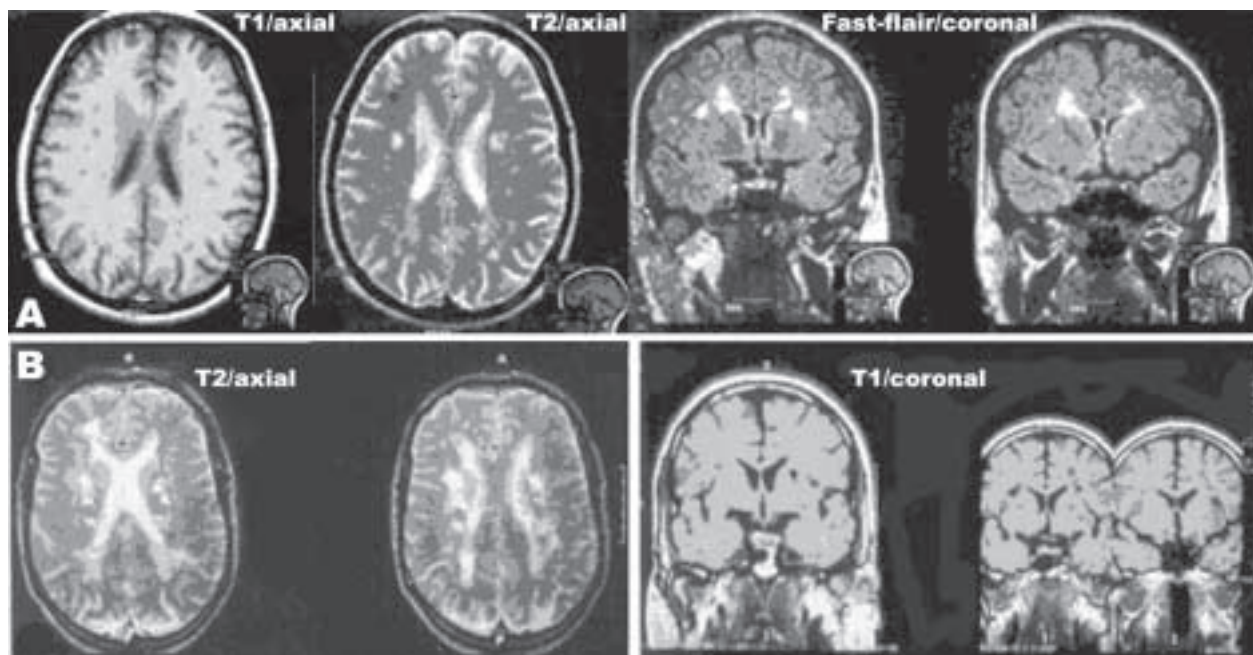


Figura 2. (A) Resonancia nuclear magnética del individuo III6. Se observan pequeñas imágenes tenuemente hipointensas en T1, hiperintensas en T2, siendo más destacadas en Fast-flair exclusivamente en la sustancia blanca hemisférica predominantemente periventricular. Compromiso multifocal de la sustancia blanca periventricular de los hemisferios cerebrales. (B) Resonancia nuclear magnética del individuo III4. Se observan múltiples lesiones isquémicas lacunares gangliobasales, subcorticales y leucoencefalopatía marcada

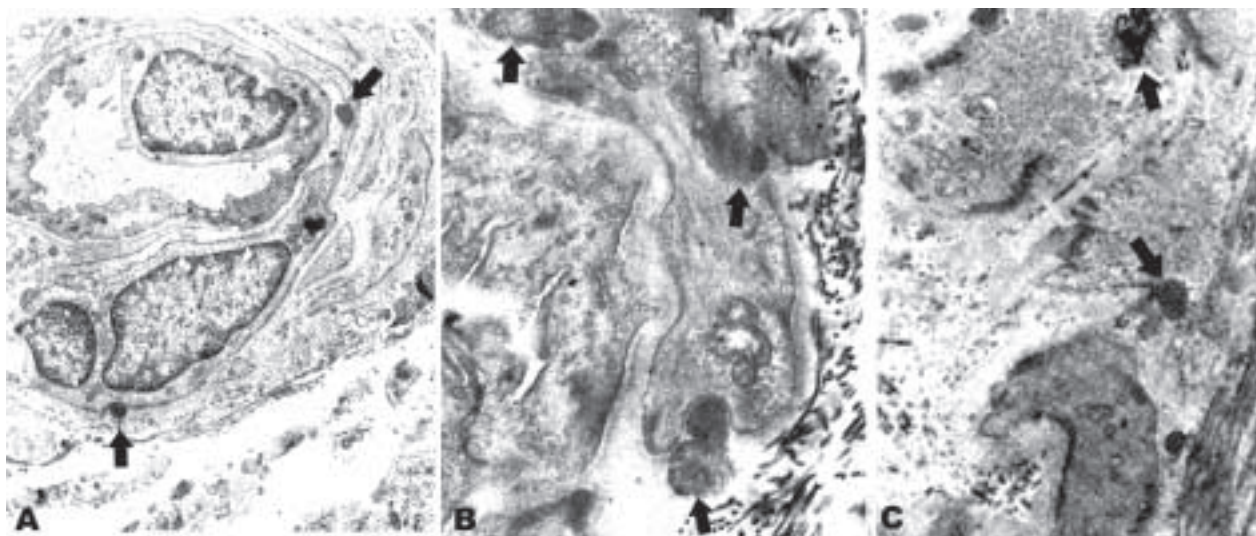


Figura 3. (A) Arteriola de piel del individuo III6. Vista global. Se observan depósitos granulares electrodensos asociados a pequeñas indentaciones de las células musculares lisas. (B) Mayor aumento de células musculares lisas con signos de degeneración. Las flechas señalan los depósitos electrodensos en escotaduras de las células. (C) Biopsia de músculo del individuo III4 con depósitos granulares electrodensos en células musculares lisas arteriolares

Discusión

El cuadro clínico de CADASIL es variable incluso dentro de una misma familia; puede manifestarse por accidentes vasculares subcorticales (85%), demencia (30% a 90% según edad de observación), migraña (30%) y trastornos del humor (20%)^(13,15). La presentación clínica e imagenológica de CADASIL hace que generalmente se deba realizar diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple, enfermedad de Binswanger, enfermedades hereditarias asociadas con accidentes vasculares como coagulopatías, dislipoproteinemia hereditaria y homocistinemia.

En el caso presentado, el planteo del diagnóstico CADASIL surge ante la consulta del paciente propósito de 35 años por vértigos posicionales y migraña con y sin aura, cuya tomografía de cráneo y RNM revela leucoencefalopatía marcada a predominio ventricular. El relevamiento genealógico mostró la existencia de múltiples casos de cuadros neurológicos compatibles con un patrón de herencia autosómica y dominante con alta penetrancia. Algunos de los miembros de la familia estaban catalogados como casos de accidentes vasculares de pequeño vaso y otros como esclerosis múltiple. Los pacientes III4 y II2 presentan accidentes vasculares isquémicos reiterados y deterioro cognitivo de tipo subcortical; el paciente propósito, hasta el momento, sólo tiene migraña con aura sin deterioro cognitivo ni trastornos psiquiátricos. Esto es coherente con la diferente expresión fenotípica de la enfermedad, aun dentro de una misma familia⁽¹⁶⁾. En los estudios imagenológicos los tres pacientes mostraron leucoen-

cefalopatía asociada a infartos subcorticales en dos de ellos.

Se descartaron otras enfermedades que clínica e imagenológicamente pueden presentarse de forma similar al CADASIL. Se diferenció de la esclerosis múltiple pues esta es esporádica, no presenta un patrón de herencia autosómico dominante, afecta frecuentemente la médula y produce alteraciones en potenciales evocados que fueron normales en los individuos III4 y III6. Por otra parte, el estudio de LCR no mostró alteraciones en el individuo III4. En relación con la enfermedad de Binswanger, esta es esporádica, ateromatosa, se presenta en pacientes con factores de riesgo vascular y sobre todo hipertensos, hechos clínicos descartados en nuestros pacientes⁽¹⁷⁾. La angéitís primaria del sistema nervioso central (SNC) produce necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio vascular, no detectados en el análisis ultraestructural de nuestros pacientes. Tampoco se encontraron otras alteraciones hereditarias asociadas con accidentes vasculares como trastornos de la coagulación, dislipoproteinemia y homocistinemia.

Para confirmar el diagnóstico CADASIL se realizaron estudios ultraestructurales de biopsia de piel y músculo y estudio genético molecular. La microscopía electrónica fue concluyente. Los depósitos granulares electrodensos, observados en algunos de los pequeños vasos en dos de los pacientes estudiados, son característicos de esta entidad. Es de destacar que se ha descrito su existencia en biopsias de piel de pacientes que aún no han desarrollado manifestaciones clínicas⁽¹⁰⁾. La ultraestructura de biopsias de piel es un estudio recomendable, ya que es poco inva-

sivo, es accesible en nuestro medio, de menor morbilidad que la biopsia de músculo, nervio o cerebro, y certifica el diagnóstico. Sin embargo, los resultados negativos no excluyen CADASIL⁽¹⁰⁾. Por esta razón, las biopsias cutáneas pueden servir como un método simple de tamizaje (*screening*) en miembros de familias afectadas.

La prueba diagnóstica de certeza es el estudio genético que identifica las mutaciones del gen *NOTCH3*, si bien se han observado falsos negativos (4% de los casos registrados) donde no se detectan mutaciones (en estos casos, cuando hay fuertes sospechas clínicas de CADASIL, se sugiere la realización de una biopsia de piel)^(17,18). El gen *NOTCH3* es un gen grande, con 33 exones que codifican una proteína de 2.321 aminoácidos. La parte extracelular de esta proteína contiene 34 repeticiones en tándem de un factor de crecimiento epidérmico. Cada una de estas repeticiones posee seis residuos de cisteína implicados en la formación de tres puentes disulfuro. Las mutaciones que se han evidenciado en el CADASIL se producen en estas repeticiones, codificadas por los 23 primeros exones, y originan la ganancia o pérdida de un residuo de cisteína, con la consiguiente alteración del patrón de puentes disulfuro de la repetición del factor de crecimiento epidérmico implicada^(19,20). En la familia presentada el estudio molecular detectó una mutación en forma heterocigota en el exón 5 del gene *NOTCH3*, donde una timina es sustituida por una adenina (830T>A; Cys251Ser). Esta mutación no ha sido reportada en la literatura; de hecho, las definiciones moleculares en el CADASIL son relativamente recientes y continúan reportándose nuevas mutaciones. Hasta el momento se han identificado 54 mutaciones distintas en el gen *NOTCH3* con un patrón de distribución característico⁽¹⁷⁾. Poco se sabe sobre los mecanismos moleculares que relacionan las mutaciones en el gen *NOTCH3* con la degeneración de las células musculares lisas; se ha demostrado que algunas de las mutaciones observadas afectan la actividad del receptor de la proteína Notch3 por mecanismos diversos; son necesarias mayores investigaciones para determinar si la degeneración de las células musculares lisas es, en realidad, causada por una reducción en la actividad de la proteína Notch3 y explicar los posibles efectos patogénicos de las mutaciones^(13,19, 20).

En conclusión, reportamos una familia uruguaya en la cual se hizo diagnóstico de CADASIL con confirmación ultraestructural mediante biopsia de piel y músculo y estudio de genética molecular. Si bien hasta el momento no hay estrategias específicas de prevención y tratamiento, destacamos la importancia del diagnóstico precoz de esta enfermedad para el asesoramiento genético (dada su alta penetrancia). De igual modo es importante para orientar el tratamiento, ya que la anticoagulación y angiografía estarían contraindicadas pues pueden precipitar un ataque

cerebrovascular. El estudio ultraestructural de piel y músculo, accesible en nuestro medio, tiene valor diagnóstico si se encuentran depósitos granulares electrodensos característicos. La definición molecular permite realizar diagnóstico y asesoramiento genético a todos los integrantes de la familia, y eventualmente diagnóstico prenatal. Este es un método de análisis laborioso y relativamente costoso, especialmente para el primer caso analizado de la familia; sin embargo, una vez identificada la mutación es posible el estudio puntual de la misma a los integrantes de la familia con riesgo de ser portadores. Este sería el caso para la familia presentada, donde la mutación ya se encuentra identificada; sin embargo, y por razones personales, hasta el momento los familiares de los pacientes rechazaron la realización del estudio.

Finalmente, jerarquizamos la importancia de la estrecha colaboración entre neurólogos, imagenólogos, patólogos ultraestructurales y genetistas para llegar a un mayor conocimiento de esta enfermedad y a un mejor manejo de los pacientes afectados y sus familias.

Agradecimientos

Al doctor HB Ginjaar del SKGCL (Stichting Klinisch Genetisch Centrum Leiden) por su colaboración en la definición molecular. A la doctora MM Ruchoux (Departamento de Neuropatología, Hospital Salengro, Francia) por su asesoramiento en patología ultraestructural. A Andrea Quadrelli por su ayuda y supervisión en la redacción del presente trabajo.

Summary

Introduction: CADASIL syndrome (Cerebral Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), the most common form of hereditary stroke disorder is a nonamyloid, non-atheromatous microangiopathy. Main clinical features are found in the brain. The disease may be diagnosed by clinical findings, images and genetic molecular criteria.

Methods: an anatomopathological analysis through a skin and muscle biopsy and molecular study was performed on three members of the same family diagnosed with CADASIL.

Results: clinical, paraclinical, neurological and ultrastructural skin biopsy study's findings were consistent with CADASIL. *NOTCH3* sequence exonal analysis (2,3,4,5,8,11,20,23) suggested heterocigotic mutations in exon 5, not previously described in literature.

Conclusions: we stress the importance of early diagnosis of this disease and the molecular definition that enables genetic counselling to all members of the family and, potentially, prenatal diagnosis of the disease.

Résumé

Introduction: le syndrome CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) est une micro angiopathie pas amyloïde, pas athéromateuse qui se transmet sous forme autosomique dominante et dont les principales manifestations cliniques se manifestent au niveau du cerveau. Son diagnostic contemple des critères cliniques, d'image et génétiques moléculaires.

Matériel et méthode: on étudie anatomopathologiquement au moyen de biopsie de peau et de muscle et d'étude génétique moléculaire trois intégrants d'une famille ayant diagnostic de CASADIL.

Résultats: les examens cliniques, para cliniques, neurologiques et ultra structural de biopsie de peau ont donné des résultats qui se correspondent au CASADIL. La séquence des exons 2,3,4,5,8,11,20,23 du gène NOTCH3 a révélé une mutation à forme hétérozygote à l'exon 5 pas décrite.

Conclusions: on signale l'importance du diagnostic précoce de cette maladie ainsi que la définition moléculaire qui permet une assistance génétique à tous les intégrants de la famille et, éventuellement, le diagnostic prénatal.

Resumo

Introdução: a síndrome CADASIL (Cerebral Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) é uma microangiopatia não amiloidea, não ateromatosa que se transmite de maneira autossômica dominante cujas principais manifestações clínicas são observadas no cérebro. Para seu diagnóstico é necessário realizar provas clínicas, imagenológicas e de genética molecular.

Material e método: foram realizados exames de anatomia patológica e de genética molecular em biopsias de pele e músculo a três integrantes de uma família com diagnóstico de CADASIL.

Resultados: os exames clínicos, paraclínicos, neurológicos e ultra-estrutural da biopsia de pele mostraram resultados consistentes com CADASIL. A seqüenciação dos exons 2,3,4,5,8,11,20,23 do gene NOTCH3 detectou uma mutação em forma heterozigótica no exon 5 não descrita na literatura.

Conclusões: destacamos a importância do diagnóstico precoce desta doença e a definição molecular que permite o assessoramento genético a todos os integrantes da família e, eventualmente, o diagnóstico pré-natal.

Bibliografía

1. **Sourander P, Walinder J.** Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. Acta

Neuropathol 1977; 39(3): 247-54.
2. **Sonninen V, Savontaus ML.** Hereditary multi-infarct dementia. Eur Neurol 1987; 27(4): 209-15.
3. **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(6): 579-85.
4. **Glusker P, Horoupian DS, Lane B.** Familial arteriopathic leukoencephalopathy: imaging and neuropathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(3): 469-75.
5. **Kalimo H, Viitanen M, Amberla K, Juvonen V, Marttila R, Pöyhönen M, et al.** CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. Neuropathol Appl Neurobiol 1999; 25(4): 257-65.
6. **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.
7. **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. Nat Genet 1993; 3(3): 256-9.
8. **Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandehaute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D.** Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Acta Neuropathol 1995; 89(6): 500-12.
9. **Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, et al.** Diagnostic strategies in CADASIL. Neurology 2002; 59(8): 1134-8.
10. **Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG, Baudrimont M, Tournier-Lasserre E.** Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. Stroke 1994; 25(11): 2291-2.
11. **Iglesias M, Jimeno M, García M, Mon D, Roquer J, Alameda F, et al.** CADASIL electron-dense deposits are not osmiophilic. Report of a non-familial case. ULTRAPATH, 12. Conference on Diagnostic Electron Microscopy with Surgical, Clinical, and Molecular Pathology Correlations Barcelona, Spain July 11-16, 2004.
12. **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(9298): 2049-51.
13. **Ishida C, Sakajiri K, Yoshita M, Joutel A, Cave-Riant F, Yamada M.** CADASIL with a novel mutation in exon 7 of NOTCH3 (C388Y). Intern Med 2006; 45(16): 981-5.
14. **Bancroft J, Stevens A.** Theory and practice of histological techniques. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1982.
15. **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(9090): 1511-5.
16. **Bousser M, Tournier-Lasserre E.** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: from stroke to vessel wall physiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70(3): 285-7.
17. **Yanagawa S, Ito N, Arima K, Ikeda S.** Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Neurology 2002; 58(5): 817-20.
18. **Peters N, Opherck C, Bergmann T, Castro M, Herzog J, Dichgans M.** Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. Arch Neurol 2005; 62(7): 1091-4.

19. **Joutel A, Monet M, Domenga V, Riant F, Tournier-Lasserre E.** Pathogenic mutations associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy differently affect jagged1 binding and Notch3 activity via the RBP/JK signalling pathway. *Am J Hum Genet* 2004; 74(2): 338-47.
20. **Vikelis M, Papatriantafyllou J, Karageorgiou CE.** A novel CADASIL causing mutation in a stroke patient. *Swiss Med Wkly* 2007, 137(21-22): 323-5.