

Karol Jastrzębski¹, Magdalena Obrembska², Łukasz Kępczyński³, Katarzyna Turoboś⁴,
Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska⁵, Elżbieta Miller², Andrzej Głąbiński¹

Received: 02.05.2018
Accepted: 23.05.2018
Published: 29.05.2018

CADASIL spowodowany stereotypową mutacją p.Arg207Cys w genie *NOTCH3* CADASIL caused by stereotyped p.Arg207Cys mutation of *NOTCH3* gene

¹ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej (USK im. WAM), Łódź, Polska

² Zakład Medycyny Fizykalnej, Katedra Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

³ Pracownia Biologii Molekularnej, Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, USK im. WAM, Łódź, Polska

⁴ Pracownia Rezonansu Magnetycznego, Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, USK im. WAM, Łódź, Polska

⁵ Centrum Medyczne MedGen, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Karol Jastrzębski, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, USK im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-546 Łódź,
e-mail: karol.jastrzebski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą małych naczyń związaną z udarami i naczyniopochodnym otępieniem jest mózgową autosomalną dominującą arteriopatą z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL). Za CADASIL odpowiedzialne są mutacje genu *NOTCH3*. Większość patogennych mutacji na poziomie białka skutkuje zastąpieniem cysteiny innym aminokwasem bądź innego aminokwasu cysteiną, dlatego mutacje te nazywa się stereotypowymi. U 55-letniego pacjenta, u którego nagle wystąpiły zaburzenia mowy, zdiagnozowano sporadyczny przypadek CADASIL-u. Podstawą podejrzenia choroby był obraz radiologiczny, a zwłaszcza obraz uzyskany w badaniu rezonansem magnetycznym. Badanie genetyczne potwierdziło diagnozę. Ujawniono jedną z rzadszych mutacji – w jednym allelu genu *NOTCH3* p.Arg207Cys, odpowiadającą na poziomie DNA tranzycji cytozyny w tyminę w pozycji 619. W badaniu rezonansem magnetycznym odnotowano klasyczne zmiany radiologiczne i obecność mikrokrwawień w jądrach podkorowych, co nie jest częstą manifestacją choroby. Mimo tak zaawansowanych zmian pacjent kontynuował pracę zawodową. W chwili obecnej nie jest znane skuteczne leczenie.

Słowa kluczowe: udar, choroba małych naczyń, mózgową autosomalną dominującą arteriopatą z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią, CADASIL, *NOTCH3*, p.Arg207Cys

Abstract

The most common hereditary cerebral small vessel disease, associated with strokes and vascular dementia, is known as cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). CADASIL is caused by mutations of the *NOTCH3* gene. Since most pathogenic mutations at the protein level result with cysteine being replaced with another amino acid or another amino acid being replaced with cysteine, they are referred to as stereotyped mutations. A 55-year-old male patient, suddenly affected by speech disturbances, was diagnosed with a sporadic case of CADASIL on the basis of radiological imaging, particularly an magnetic resonance imaging scan. The diagnosis was conclusively confirmed by genetic testing, which revealed one of the rarer mutations, located in one allele of the *NOTCH3* gene, namely p.Arg207Cys, reflecting at the DNA level a transition changing cytosine to thymine in position 619. In magnetic resonance imaging, classical radiological changes were seen, along with the presence of microhaemorrhages in subcortical nuclei, which is an atypical clinical manifestation of the disease. Despite the advanced cerebral changes, the patient continued to be professionally active. Currently, no effective treatment for the condition is available.

Keywords: stroke, small vessel disease, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL, *NOTCH3*, p.Arg207Cys

WSTĘP

Najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą małych naczyń związaną z udarami i naczyniopochodnym otępieniem jest mózgową autosomalną dominującą arteriopatią z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL) (Halim i Sacco, 2000; Kalaria *et al.*, 2004). Za CADASIL odpowiedzialne są mutacje genu *NOTCH3* (Joutel *et al.*, 1996), zlokalizowanego na ramieniu krótkim chromosomu 19. (19p13.1) i złożonego z 33 eksonów. Powstające białko liczy 2321 aminokwasów. Obecnie znanych jest około 300 mutacji w tym genie (Human Gene Mutation Database, HGMD). Większość patogennych mutacji występuje w DNA kodującym pięć pierwszych domen podobnych do naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor*, EGF) [eksony 3 i 4 obejmują 65% mutacji (Joutel *et al.*, 1997), a eksony od 2 do 6 – 90% mutacji (Peters *et al.*, 2005)] i skutkuje zastąpieniem cysteiny innym aminokwasem bądź innego aminokwasu cysteiną, dlatego mutacje te nazywa się stereotypowymi (Dichgans *et al.*, 2000; Joutel *et al.*, 1997). Badanie genetyczne większości znanych mutacji patologicznych powinno obejmować eksony 2–24, które kodują domeny podobne do EGF (Mosca *et al.*, 2011). Niektóre badania sugerują, że część mutacji wiąże się z lepszym rokowaniem, a inne rokują zdecydowanie gorzej (Opherck *et al.*, 2004).

Białko NOTCH3 ulega licznym przemianom proteolitycznym, zanim jego wewnątrzkomórkowa część przemieści się do jądra komórkowego i wywoła swój efekt biologiczny. Na komórkach embrionalnych nerek wykazano, że mutacja (R142C) w obrębie powtarzalnych domen EGF zewnątrzkomórkowej części białka nie wpływa na przekazywanie sygnału jako takiego, ale istotnie zmniejsza liczbę prawidłowych przemian proteolitycznych tego receptora (Karlström *et al.*, 2002).

Rzeczywista częstość występowania CADASIL-u pozostaje nieznana, gdyż choroba nie jest prawidłowo rozpoznawana, a w niektórych izolowanych populacjach może się rozwijać zdecydowanie częściej niż w populacji ogólnej. Autorzy pracy dotyczącej populacji ogólnej stwierdzają, że CADASIL występuje z częstością od 1:25 000 do 1:50 000 (Narayan *et al.*, 2012). Uważa się, iż jest to najczęstsza choroba monogenowa u osób z udarami mózgu uwarunkowanymi genetycznie (Bersano *et al.*, 2016; Bianchi *et al.*, 2015). Niewątpliwie problem dotyczy też polskich pacjentów (Buczek *et al.*, 2016; Lewandowska *et al.*, 2006, 2013; Rafalowska *et al.*, 2003). Niestety obecnie nie są prowadzone rejestry choroby, co pozwoliłoby oszacować częstość jej występowania na terenie Polski.

OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki Neurologii został przyjęty w trybie nagłym – z powodu pogorszenia funkcji mowy trwającego od godzin porannych – 55-letni pacjent, z zawodu elektryk, palący

papierosy (10–15 na dobę), o BMI (*body mass index*, wskaźnik masy ciała) wynoszącym 27,76. W chwili przyjęcia na oddział chory był poza oknem terapeutycznym do podania rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA). Z wywiadu wiadomo, że podobny incydent wystąpił przed trzema laty i również wiązał się z hospitalizacją (brak dokumentacji z pobytu w szpitalu). Pacjent miał rozpoznane nadciśnienie tętnicze, jednak od ponad roku nie przyjmował leków. Dodatkowo podawał, że w wieku młodzieńczym występowały bóle głowy (obecnie nie stanowiły problemu i z zebranego wywiadu nie wynikało, aby miały charakter migrenowy). W wywiadzie rodzinnym: dziadek chorego miał „silne bóle głowy”, syn zaś miał wypadek samochodowy i był z tego powodu operowany, od tego czasu ma problemy z poruszaniem się. Pacjent negował zaburzenia nastroju, problemy z pamięcią, napady padaczkowe.

W badaniu przedmiotowym: czynność serca miarowa – 80/min, zgodna z tętnem na obwodzie, ciśnienie tętnicze 160/110 mm Hg, chory przytomny, w kontakcie słownym i logicznym, mowa z cechami afazji ruchowej (pełna ocena była trudna, gdyż pacjent jest obcokrajowcem od wielu lat pracującym w Polsce). Objawy oponowe nieobecne, nerwy czaszkowe nie wykazywały cech uszkodzenia. Siła mięśniowa w kończynach górnych i dolnych symetryczna, prawidłowa, odruchy głębokie symetryczne. Nie stwierdzono objawów patologicznych, zaburzeń czucia dotyku, temperatury i czucia głębokiego ani cech uszkodzenia mózdzku.

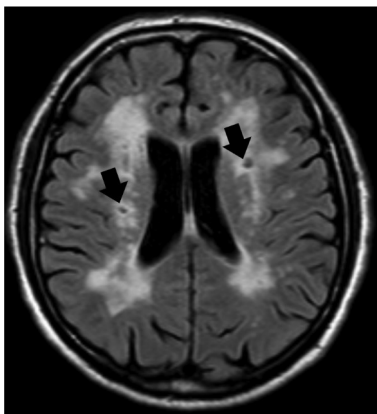
W tomografii komputerowej głowy nie obserwowano zmian ogniskowych, jedynie okołokomorową leukoarajozę. W badaniu ultrasonograficznym tętnic doczaszkowych nie stwierdzono istotnych zaburzeń przepływu. W badaniu rezonansu magnetycznego głowy ujawniono świeże ognisko o charakterze niedokrwiennym w środku półowalnym (*centrum semiovale*) po stronie lewej oraz, w sekwencjach T2 i FLAIR, rozległe obszary wysokiego sygnału w obu półkulach mózgu, obejmujące istotę białą okołokomorową, dodatkowo występujące podkorowo w obu płatach skroniowych i płatach czołowych (ryc. 1–3). Mniejsze obszary wysokosygnałowe stwierdzono na poziomie jąder podstawy – symetrycznie w przyśrodkowych częściach wzgórz, w obrębie torebek wewnętrznych i zewnętrznych oraz w jądrach soczewkowatych. W wyżej wymienionych zmianach znaleziono obszary o intensywności płynu mózgowo-rdzeniowego, co odpowiada obecności jam lakunarnych (ryc. 1). W sekwencji SWI zobrazowano również ogniska po przebytych mikrokrwawieniach (ryc. 4). Po podaniu kontrastu nie odnotowano patologicznego wzmocnienia.

W badaniu psychologicznym stwierdzono jedynie zaburzenia koncentracji uwagi na tle procesów organicznych.

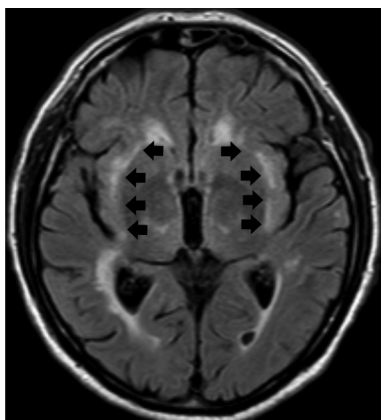
Z uwagi na obraz kliniczny i radiologiczny sugerujący CADASIL zlecono badanie genetyczne, którego wyniki otrzymano po 6-miesięcznym oczekiwaniu. W jednym allelu genu *NOTCH3* wykryto mutację p.Arg207Cys, odpowiadającą na poziomie DNA tranzycji cytozyny w tyminę w pozycji 619.

OMÓWIENIE

Objawy choroby można sprowadzić do pięciu podstawowych grup symptomów, występujących w różnych konfiguracjach i w różnym wieku: 1) ataki bólu głowy opisywanego jako migreny z aurą, zwykle wzrokową lub czuciową, niebędącego jednak migreną *sensu stricto* (20–40% pacjentów, zazwyczaj w wieku 20–40 lat), 2) podkorowe udary niedokrwienne (60–85% pacjentów, zwykle w wieku 20–70 lat), 3) zaburzenia nastroju i apatia (około 20% pacjentów), 4) zaburzenia poznawcze i otępienie (Chabriat *et al.*, 2009), 5) inne atypowe prezentacje: padaczka (10% pacjentów) (Velizarova *et al.*, 2011), mikrokrwawienia (31–69% pacjentów), sporadycznie udary krwotoczne (Choi *et al.*, 2006), objawy pozapiramidowe (Ragno *et al.*, 2013), nawracający stan padaczkowy (Haddad *et al.*, 2015), schizofrenia (Lågas i Juvonen, 2001), neuropatia (Sicurelli *et al.*, 2005), miopatia (Finsterer, 2007). W przypadku opisywanego chorego pojawienie się epizodów naczyniowych w młodym wieku i przede wszystkim obraz radiologiczny były przyczyną wysunięcia podejrzenia



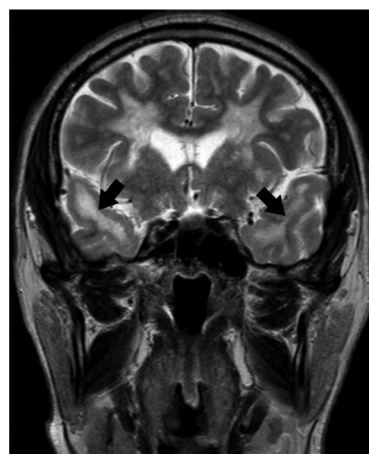
Ryc. 1. Rezonans magnetyczny 1,5 T. W sekwencji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej uwidoczniono rozlane uszkodzenie istoty białej z obecnością zmian o charakterze udarów lakunarnych (strzałki)



Ryc. 2. Rezonans magnetyczny 1,5 T. W sekwencji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej uwidoczniono obustronne zajęcie torebki zewnętrznej (strzałki) i rozlane uszkodzenie istoty białej

choroby i ostatecznie doprowadziły do ustalenia rozpoznania. U pacjenta stwierdzono również obecność mikrokrwawień (jedynie w rejonie jąder podstawy).

Zmiany radiologiczne w istocie białej stanowią użyteczny radiologiczny „marker” choroby, chociaż żadna z nich nie jest patognomoniczna (kluczową rolę odgrywa korelacja owych zmian z danymi klinicznymi). Najbardziej charakterystyczny obraz rezonansu magnetycznego w przypadku wczesnych zmian (Osborn *et al.*, 2012; Yousry *et al.*, 1999) to rozlane obszary wysokiego sygnału w sekwencji T2 zlokalizowane w biegunach obu płatów skroniowych (ryc. 3) i obszary wysokiego sygnału w obrębie torebek zewnętrznych (ryc. 2). Zajęcie przedniej części płata skroniowego (objaw O’Sullivan) jest czule w 89% i swoiste w 86%, a zajęcie torebki zewnętrznej – czule w 94%, ale swoiste zaledwie w 45% (Markus *et al.*, 2002). Z radiologicznego punktu widzenia ważne są także rozlane hiperintensywne obszary w okołokomorowej istocie białej, płatach czołowych i ciemieniowych ze względnym zaoszczędzeniem kory mózgu oraz współwystępowanie podkorowo ognisk o intensywności płynu mózgowo-rdzeniowego, odpowiadających przebytym udarom lakunarnym (ryc. 1). Występują również bardziej ograniczone ogniska wysokiego sygnału – widoczne w obrębie jąder podstawy, we wzgórzach i w moście. Ogniska mikrokrwawień obserwuje się w około 45% przypadków, ale dystrybucja tych ognisk nie jest charakterystyczna (Blitstein i Tung, 2007). Mikrokrwawienia stwierdza się zarówno w obszarach korowo-podkorowych (tak jak przykładowo w angiopatii amyloidowej), jak i w jądrach podkorowych, wzgórzu czy pniu mózgu. U opisywanego pacjenta występowały tylko w okolicy jąder podkorowych (ryc. 4). Nie można wykluczyć, że stwierdzone u chorego mikrokrwawienia wynikają z nadciśnienia tętniczego. We włosko-brytyjskim badaniu mikrokrwawienia obserwowano u około 34% ($N = 125$) pacjentów, a mikrokrwawienia w takiej liczbie jak u prezentowanego chorego (przedział 3–5) występowały tylko u 6,5% badanych (Nannucci *et al.*, 2018).



Ryc. 3. Rezonans magnetyczny 1,5 T. W sekwencji T2 w płaszczyźnie czołowej ujawniono rozlane uszkodzenie istoty białej, zwłaszcza w okolicy biegunów płatów skroniowych (strzałki)

Udary lakunarne umiejscowione są nie tylko w istocie białej, lecz także w jądrach podkorowych, tak jak w niniejszym przypadku; dodatkowo występuje poszerzenie przestrzeni Virchowa–Robina. Zmiany patologiczne dotyczą też istoty szarej, w której stwierdza się apoptozę neuronów, szczególnie widoczną w warstwach trzeciej i piątej (Gray *et al.*, 2007; Viswanathan *et al.*, 2006). Za opisywane zmiany odpowiada stopniowa destrukcja komórek mięśniowych małych naczyń mózgu (*vascular smooth muscle cells*), co prowadzi do postępującego zwężenia ścian naczyń i zwłóknienia (Kalimo *et al.*, 2002). Ultrastrukturalnie cechą charakterystyczną CADASIL-u jest obecność osmiofilowego ziarnistego materiału (*granular osmiophilic material*, GOM) położonego zewnątrzkomórkowo w pobliżu powierzchni komórek mięśni gładkich. Chociaż objawy choroby pochodzą głównie z układu nerwowego, zmiany występują też w innych organach: śledzionie, wątrobie, nerkach, mięśniach. Ponadto stwierdza się je w skórze pacjenta (Ruchoux *et al.*, 1994), co jest wyjątkowo istotne dla klinicystów z powodu łatwości dostępu do materiału biopsyjnego. Czułość biopsji skóry w zależności od zastosowanej metody mieści się w przedziale od 45% (Markus *et al.*, 2002) do 96% (Joutel *et al.*, 2001). W opisywanym przypadku świadomie pominięto etap biopsji skóry, gdyż zdaniem autorów badanie genetyczne jest mniej inwazyjne, a ponadto nie wymaga skomplikowanej procedury związanej z mikroskopem elektronowym. Biopsja skóry byłaby wskazana w razie niedostępności badania genetycznego lub gdyby wynik badania genetycznego wskazywał na mutację niezwiązaną ze zmianą liczby reszt cysteinowych i konieczna okazałaby się korelacja genetyczno-patologiczna. Jest to zgodne z obecnymi zaleceniami dotyczącymi diagnostyki CADASIL-u (Bersano *et al.*, 2017; Rutten *et al.*, 2014).

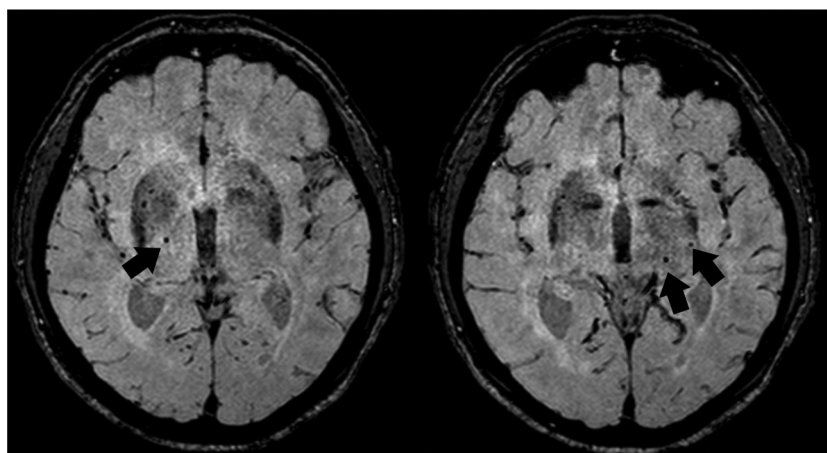
U pacjenta wykryto jedną z rzadszych mutacji związanych z CADASIL-em. Z analizy danych przedstawionych przez Opherka i wsp. (2004) wynika, iż stanowi ona około 1% mutacji w genie *NOTCH3* i polega na tranzycji cytozyny w tyminę w pozycji 619 (c.619C>T), co na poziomie białka skutkuje podstawieniem argininy w pozycji 207 cysteiną (p.Arg207Cys).

U opisywanego chorego nie udało się udokumentować klasycznego dziedziczenia autosomalnie dominującego w rodzinie, jednak nie przeszkodziło to w postawieniu prawidłowej diagnozy.

Dostępna literatura nie pozwala klasyfikować pacjentów ze stwierdzoną mutacją jako „lepiej” lub „gorzej” rokujących pod względem tempa rozwoju choroby, czasu wystąpienia istotnej niepełnosprawności czy przedwczesnego zgonu (Opherka *et al.*, 2004). Jedynie co najmniej 3-letnia obserwacja danych radiologicznych umożliwiła przewidywanie przebiegu klinicznego (Ling *et al.*, 2018). W przypadku prezentowanego pacjenta stwierdzono wszystkie możliwe zmiany radiologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Mimo ich nasilenia chory po zakończeniu hospitalizacji bez problemów porozumiewał się z otoczeniem oraz planował w niedługim czasie powrócić do pracy zarobkowej; jedyny deficyt, jaki odnotowano, to problemy z koncentracją.

Wiadomo, że ryzyko udaru niedokrwiennego wynosi 10,4/100 osobolat (Peters *et al.*, 2004), czyli około 1/10 osobolat. W trakcie 2-letniej obserwacji najczęściej stwierdzanymi nowymi objawami były właśnie udar niedokrwienny – 22% przypadków i przemijający atak niedokrwienny – 19% przypadków (Peters *et al.*, 2004). Opisywana mutacja nie jest uznawana za czynnik ryzyka mikrokrwawień (Lesnik Oberstein *et al.*, 2001), a tym samym – krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Obecnie nie istnieje skuteczne leczenie CADASIL-u. W literaturze można spotkać pojedyncze doniesienia na temat potencjalnego efektu niektórych technik biologii molekularnej, takich jak *exon skipping* (Rutten *et al.*, 2016). Modyfikowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze) jest jedynym postępowaniem, jakie można zaproponować chorym. Wykazano związek nadciśnienia tętniczego i palenia papierosów z udarem niedokrwiennym w przebiegu CADASIL-u, a dodatkowo w przypadku palenia papierosów – wcześniejsze pojawianie się udarów (Adib-Samii *et al.*, 2010). Prezentowanemu choremu i jego rodzinie



Ryc. 4. Rezonans magnetyczny 1,5 T. W sekwencji SWI w płaszczyźnie poprzecznej uwidoczniono – głównie w jądrach podkorowych – obecność zmian odpowiadających przebyłym mikrokrwawieniom (strzałkami zaznaczono tylko te, które nie budzą wątpliwości)

zaproponowano poradnictwo genetyczne, opiekę neurologiczną i wsparcie psychologiczne (Bersano *et al.*, 2017).

PODSUMOWANIE

U pacjenta stwierdzono sporadyczny przypadek CADASIL-u. Podstawą podejrzenia choroby był obraz radiologiczny, a zwłaszcza obraz uzyskany w badaniu rezonansem magnetycznym. Ujawniono jedną z rzadszych mutacji. Rezonans magnetyczny wykazał obecność mikrokrwawień w jądrach podkorowych, co nie należy do częstych prezentacji choroby. Ciekawą obserwacją jest dobre funkcjonowanie poznawcze pacjenta mimo tak zaawansowanych zmian radiologicznych. Autorzy wyrażają nadzieję, że przedstawiony przypadek i przytoczone informacje pozwolą uaktualnić wiadomości i ułatwią rozpoznawanie CADASIL-u.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ *et al.*: Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke* 2010; 41: 630–634.
- Bersano A, Bedini G, Oskam J *et al.*: CADASIL: treatment and management options. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 31.
- Bersano A, Markus HS, Quagliani S *et al.*: Lombardia GENS Group: Clinical pregenetic screening for stroke monogenic diseases: results from Lombardia GENS registry. *Stroke* 2016; 47: 1702–1709.
- Bianchi S, Zicari E, Carluccio A *et al.*: CADASIL in central Italy: a retrospective clinical and genetic study in 229 patients. *J Neurol* 2015; 262: 134–141.
- Blitstein MK, Tung GA: MRI of cerebral microhemorrhages. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 720–725.
- Buczek J, Błażejewska-Hyżorek B, Cudna A *et al.*: Novel mutation of the *NOTCH3* gene in a Polish family with CADASIL. *Neurol Neurochir Pol* 2016; 50: 262–264.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M *et al.*: CADASIL. *Lancet Neurol* 2009; 8: 643–653.
- Choi JC, Kang SY, Kang JH *et al.*: Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology* 2006; 67: 2042–2044.
- Dichgans M, Ludwig H, Müller-Höcker J *et al.*: Small in-frame deletions and missense mutations in CADASIL: 3D models predict misfolding of Notch3 EGF-like repeat domains. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 280–285.
- Finsterer J: Neuromuscular implications in CADASIL. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 401–404.
- Gray F, Polivka M, Viswanathan A *et al.*: Apoptosis in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 597–607.
- Haddad N, Ikard C, Hiatt K *et al.*: Recurrent status epilepticus as the primary neurological manifestation of CADASIL: a case report. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015; 3: 26–29.
- Halim A, Sacco RL: Genetyka udaru mózgu. In: Rowland LP, Pedley TA (eds.): *Neurologia Merritta. Urban & Partner, Wrocław* 2000 [195–197 (English version), 242–243 (Polish version)].
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A *et al.*: *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707–710.
- Joutel A, Favrole P, Labauge P *et al.*: Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001; 358: 2049–2051.
- Joutel A, Vahedi K, Corpechot C *et al.*: Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997; 350: 1511–1515.
- Kalaria RN, Viitanen M, Kalimo H *et al.*: CADASIL Group of Vas-Cog: The pathogenesis of CADASIL: an update. *J Neurol Sci* 2004; 226: 35–39.
- Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M *et al.*: CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol* 2002; 12: 371–384.
- Karlström H, Beatus P, Danneus K *et al.*: A CADASIL-mutated Notch 3 receptor exhibits impaired intracellular trafficking and maturation but normal ligand-induced signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 17119–17124.
- Lågas PA, Juvonen V: Schizophrenia in a patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL disease). *Nord J Psychiatry* 2001; 55: 41–42.
- Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA *et al.*: Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001; 57: 1066–1070.
- Lewandowska E, Leszczyńska A, Wierzbica-Bobrowicz T *et al.*: Ultrastructural picture of blood vessels in muscle and skin biopsy in CADASIL. *Folia Neuropathol* 2006; 44: 265–273.
- Lewandowska E, Wierzbica-Bobrowicz T, Buczek J *et al.*: CADASIL patient with extracellular calcium deposits. *Folia Neuropathol* 2013; 51: 302–311.
- Ling Y, De Guio F, Jouvant E *et al.*: Clinical correlates of longitudinal MRI changes in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 271678X18757875.
- Markus HS, Martin RJ, Simpson MA *et al.*: Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134–1138.
- Mosca L, Marazzi R, Ciccone A *et al.*: *NOTCH3* gene mutations in subjects clinically suspected of CADASIL. *J Neurol Sci* 2011; 307: 144–148.
- Nannucci S, Rinnoci V, Pracucci G *et al.*: Location, number and factors associated with cerebral microbleeds in an Italian-British cohort of CADASIL patients. *PLoS One* 2018; 13: e0190878.
- Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN *et al.*: The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology* 2012; 78: 1025–1027.
- Opherck C, Peters N, Herzog J *et al.*: Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004; 127: 2533–2539.
- Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ (eds.): *Diagnostyka obrazowa. Mózgowie. MediPage, Warszawa* 2012: 76–80.
- Peters N, Herzog J, Opherck C *et al.*: A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004; 35: 1603–1608.
- Peters N, Opherck C, Bergmann T *et al.*: Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005; 62: 1091–1094.
- Rafalowska J, Fidziańska A, Dziewulska D *et al.*: CADASIL: new cases and new questions. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 569–574.
- Ragno M, Berbellini A, Cacchiò G *et al.*: Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL: a study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke* 2013; 44: 1147–1149.
- Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG *et al.*: Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke* 1994; 25: 2291–2292.
- Rutten JW, Dauwerse HG, Peters DJ *et al.*: Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: *in vitro* proof of concept. *Brain* 2016; 139: 1123–1135.
- Rutten JW, Haan J, Terwindt GM *et al.*: Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 593–603.
- Scurelli F, Dotti MT, De Stefano N *et al.*: Peripheral neuropathy in CADASIL. *J Neurol* 2005; 252: 1206–1209.
- Velizarova R, Mourand I, Serafini A *et al.*: Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure* 2011; 20: 502–504.
- Viswanathan A, Gray F, Bousser MG *et al.*: Cortical neuronal apoptosis in CADASIL. *Stroke* 2006; 37: 2690–2695.
- Yousry TA, Seelos K, Mayer M *et al.*: Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 91–100.