

Arfgengi smáæðasjúkdómurinn CADASIL

– yfirlitsgrein

Ólafur Árni Sveinsson^{1,2} taugalæknir

Enrico Bernardo Arkink^{1,3} röntgenlæknir

Brynhildur Thors² taugalæknir

¹Læknadeild Háskóla Ísland, ²Taugalækningadeild Landspítala,
³Röntgendeild Landspítala

Fyrirspurnum svarar Ólafur Árni Sveinsson, olafursv@landspitali.is

Greinin barst til blaðsins 1. maí 2024,
samþykkt til birtingar 21. júní 2024.

Á G R I P

CADASIL er skammstöfun á *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*.

CADASIL tilheyrir hópi arfgengra smáæðasjúkdóma í heila og stafar af sjúkdómsvaldandi stökkbreytingu í NOTCH3-geninu á litningi 19, sem erfist á ríkjandi hátt. Gallaða NOTCH3-próteinið safnast fyrir á yfirborði sléttra vöðvafrumna í litlum slagæðum heilans. Þetta veldur smám saman tapi á sléttvöðvalaginu og örvefsmýndun, æðaveggir í slagæðum verða stífari og þykkari sem leiðir til súrefnisskorts, vefjaskaða og smáæðadreps í hvíta og djúpa gráa efni heilans.

Segulóm skoðun sýnir útbreiddar, samhverfar hvítaefnisbreytingar, dæmigert er að breytingarnar komi fram í fremri hluta gagnaugarblaðs og gráhyði. Mígreni með áru, skammvinn heilablóðþurrð eða heilaslag, auk geðrænna einkenna og snemmkominnar heilabilunar eru helstu afleiðingar sjúkdómsins.

Inngangur

Nafnið CADASIL er skammstöfun á *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*.

CADASIL tilheyrir hópi arfgengra smáæðasjúkdóma í heila.¹ Sjúkdómnum var fyrst lýst árið 1955 af belgíska taugalækninum Ludo van Bogaert.² Finnsku vísindamennirnir Vesa Sonninen og Marja-Liisa Savontaus greindu fyrst frá sjúkdóminum á Norðurlöndum.³ CADASIL stafar af sjúkdómsvaldandi stökkbreytingu í NOTCH3-geninu á litningi 19.⁴ Gallaða NOTCH3-próteinið safnast fyrir á yfirborði sléttra vöðvafrumna í litlum slagæðum heilans.⁴ Æðaveggir slagæða tapa sléttum vöðvafrumum sem skipt er út fyrir örvef. Fyrir vikið verða æðarnar stífari og þrengri og geta til æðavíkkunar skerðist.⁵

Mígreni með áru, skammvinn heilablóðþurrð (TIA) eða heilaslag (*stroke*), auk geðrænna einkenna og snemmkominnar heilabilunar, eru helstu afleiðingar sjúkdómsins. CADASIL er mikilvæg orsök heilaslags og snemmkominnar heilabilunar hjá ungu og miðaldra fólki og líklega vangreint.⁴

Faraldsfræði

Algengi CADASIL í erlendum rannsóknum er um 2-4 einstaklingar á hverja 100.000 íbúa. Því gætu 8-16 manns verið með

sjúkdóminn á Íslandi.⁶ Faraldsfræði CADASIL á Íslandi hefur ekki verið rannsökuð.

Þar sem einkenni eru oft væg í CADASIL, geta útbreiddar hvítaefnisbreytingar verið ranglega túlkaðar sem aldurstengdar eða orsakaðar af áhættuþáttum smáæðasjúkdóma í heila. Sjúkdómurinn er því líklegast vangreindur. Nýlegar rannsóknir sýna að allt að einn af hverjum 300 beri meinvaldandi stökkbreytingu í NOTCH3-geninu.⁷ Ekki er ávallt um fulla sýnd (*penetrance*) að ræða og sjúklingum með vægari sjúkdómsmynd hefur verið lýst.⁸

Orsök

CADASIL stafar af sjúkdómsvaldandi stökkbreytingu í NOTCH3-geninu á litningi 19 (19p13.12).⁴ Yfir 200 mismunandi meinvaldandi stökkbreytingar hafa verið greindar. Genið kóðar fyrir NOTCH3-próteininu, en NOTCH innanfrumuboðferlið gegnir mikilvægu hlutverki í tilurð og sérhæfingu alls æðakerfisins.⁹ NOTCH3 er sérlega mikilvægt í þroska og virkni sléttvöðvalags lítilla og meðalstórra æða heilans (100-400 mikrón í þvermál) og hefur með því áhrif á samdrátt í æðunum og stjórnum á blóðflæði, ekki síst í hvítaefni heilans.¹⁰

Sjúkdómsvaldandi stökkbreytingin hefur í för með sér breytingu á byggingu NOTCH3-próteinsins, en afbrigðilega

NOTCH3-próteinið myndar skaðlegt fínkorna efni (GOM, *granular osmiophilic material*) sem hleðst upp á grunnhimnu slétttra vöðvafrumna. Breytingarnar koma fram bæði í sléttvöðvalaginu og æðagrannfrumum (*pericytes*). Þetta veldur smám saman tapi á sléttvöðvalaginu og örvefsmýndun, æðaveggir í slagæðum verða stífari og þykkari,¹¹ sem leiðir til súr-efnisskorts, vefjaskaða og smáæðadreps (*lacunar infarction*) í hvíta og djúpa gráa efni (*basal ganglia*) heilans. Heilabörkurinn verður sjaldnar fyrir áhrifum í CADASIL.⁴

Erðir

CADASIL erfist á ríkjandi hátt.¹² Þetta þýðir að ef annað foreldrið er með sjúkdóminn, eru 50% líkur á því að afkvæmi fái hann. Þau börn sem ekki hafa fengið sjúkdómsvaldandi afbrigði gensins fá ekki sjúkdóminn og bera hann heldur ekki áfram.

CADASIL getur einnig komið upp í kjölfar nýrrar stökkbreytingar. Breytingin hefur þá yfirleitt orðið í einhverri kynfrumu foreldra. Líkur á að foreldrar eignist aftur barn með sjúkdóminn eru innan við 1%. Hins vegar verður nýja afbrigðið í barninu arfgengt og getur þannig borist til næstu kynslóðar í samræmi við ríkjandi erfðamynstur.

Töluverður breytileiki er á því hvenær fólk veikist, einkennamynd og magni hvítaefnisbreytinga. Fer það meðal annars eftir því hvar stökkbreytingin er staðsett í geninu. Einnig er töluverður munur á einkennum og alvarleika innan sömu fjölskyldu þó stökkbreytingin sé sú sama. Ástæðurnar fyrir þessu eru ekki fyllilega þekktar.⁸

Einkenni

Börn með sjúkdóminn eru yfirleitt einkennalaus, en sum geta verið með mígreni með áru frá unglingsaldri. Meðalaldur við upphaf einkenna er 30 ár og algengustu einkennum hjá fullorðnum eru mígreni með áru, TIA/heillaslag, hægt versnandi vitræn geta og geðræn einkenni.¹³

Mígreni með áru

Mígreni kemur fram hjá 30–75% fólks með CADASIL og byrjar oftast fyrir 30 ára aldur.¹⁴ Flestir eru með mígreni með árueinkennum (fyrirboði fyrir höfuðverkinn). Áran er yfirleitt á formi sjóntruflana, dofa, máttminnkunar eða máltruflunar.¹⁵

Stundum getur verið erfitt að meta hvort um sé að ræða mígreniáru, TIA eða vægt heillaslag. Það sem einkennir áruna er í fyrsta lagi svokölluð jákvæð einkenni (bylgjur og glampar) sem hreyfast yfir sjónsviðið. Í öðru lagi að fyrirboðaeinkennin koma ekki öll samtímis. Yfirleitt kemur sjóntruflunin fyrst, svo dofinn, máttminnkunin og loks taltruflunin hvert á fætur öðru. Ástæðan er sú að áran er afskautun (*spreading depolarization*) taugafrumna sem færast frá sjónberki fram á við yfir heilabörkin. Í árunni dreifist dofinn enn fremur frá einum líkamshluta til annars. Hann byrjar til dæmis í hendi og dreifist á nokkrum mínútum upp í andlit sömu megin.

Við heillaslag koma einkennin oftast öll í einu eins og nafnið gefur til kynna.

TIA og heillaslag

Stór hluti fólks með CADASIL (60–85 prósent) fær annað hvort TIA eða heillaslag á aldrinum 18 til 67 ára (meðalaldur 51 til 53 ára).^{13,16,17} TIA felur í sér tímabundna blóðflæðistruflun sem veldur svipuðum einkennum og heillaslag. Einkenni hverfa innan sólarhrings og ekki sjást ummerki um skemmd með myndgreiningu.

Heillaslag er hugtak yfir blóðþurrðarslag og heilablæðingu. Í CADASIL er það venjulega blóðþurrðarslag sem á sér stað. Flest blóðþurrðarslög í CADASIL eru svokölluð smáæðardrep (lokanir á litlum slagæðum heilans). Einkenni geta falið í sér annað hvort hreinar skyntruflanir, hreinar hreyfitruflanir eða samsettar skyn- og hreyfitruflanir. Heilablæðingar koma fyrir í CADASIL en eru sjaldgæfar. Hins vegar finnast örblæðingar (*microbleeds*), sem sjást á segulómun (MRI), hjá 30–70 prósent fólks með sjúkdóminn.¹⁸ Þessar litlu heilablæðingar valda ekki dæmigerðum einkennum heillaslags en geta leitt til versnandi vitrænnar getu auk flogaveiki.¹⁹

Snemmkomin heilabilun

Skert vitræn geta er algeng í CADASIL. Í einni rannsókn með 176 sjúklinga (meðalaldur 51 ár) var helmingur með skerta vitræna getu.²⁰ Um 75 prósent þróa með sér heilabilun að lokum.⁴ Versnandi vitsmunageta er yfirleitt nokkuð hæggeng þó að hraðari versnanir eigi sér stað, ekki síst í tengslum við heillaslag.²¹

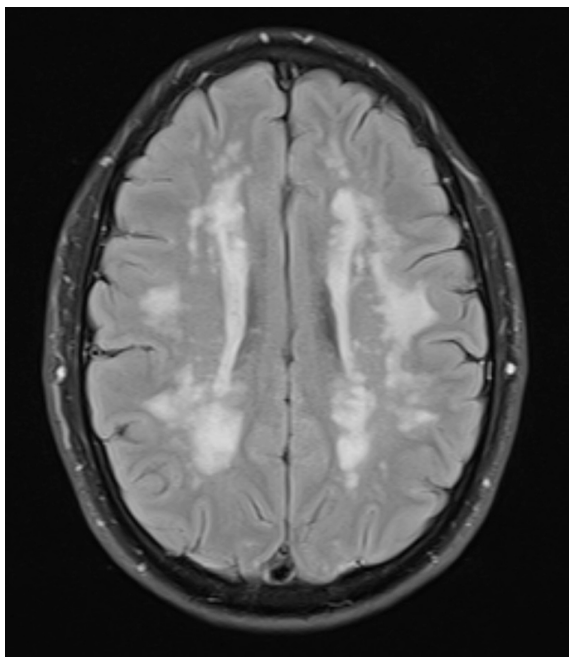
Fyrstu einkennin eru gjarnan að viðkomandi verður hægari í hugsun, frumkvæði- og framtaksleysi eykst auk skertrar getu til einbeitingar og skipulagshæfni. Það hægist á flæði tals, bæði vegna erfiðleika við að finna orð og þvoglumælg. Allt af ofanefndu leiðir til þess að félagsleg færni fer versnandi og viðkomandi missir starfshæfni.²²

Geðræn einkenni

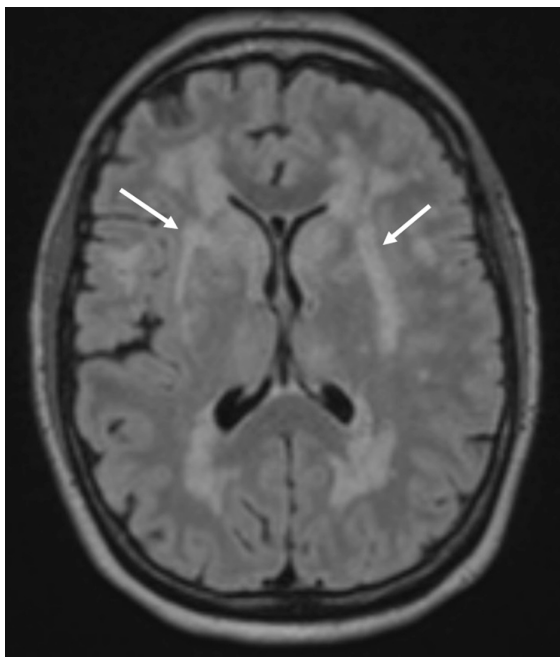
Geðræn einkenni eru nokkuð algeng og hefur verið greint frá þeim hjá rúmlega þriðjung fólks með CADASIL, en líklega eru geðræn einkenni vangreind í sjúkdóminum.²³ Þunglyndi kemur fram hjá um það bil 20 prósent. Önnur geðræn einkenni eru svefntruflanir, pirringur, kvíði, áfengisfíkn og jafnvel geðrofseinkenni.²⁴ Sinnuleysi, minnkaður áhugi eða skert markmiðsbundin hegðun eru algeng, ekki síst í tengslum við skerta vitræna getu.

Úttaugakvilli

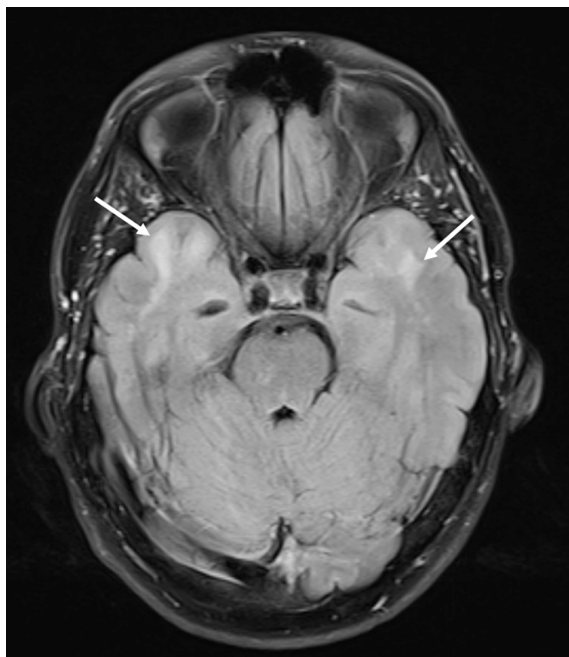
Útlægur fjöltaugakvilli (*polyneuropathy*) getur verið síðkomið einkenni í CADASIL.⁴ Fjöltaugakvilli hefur áhrif á úttaugar líkamans í höndum og fótum. Algengustu einkennin eru dofi, tilfinningaleysi, óþægindi og verkir og stundum máttleysi. Verkirnir eru gjarnan verstir þegar farið er að sofa, sem getur haft áhrif á svefninn. Orsök úttaugakvilla í CADASIL er ekki fyllilega þekkt.



Mynd 1. FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) segulómun hjá sjúklingi með CADASIL, sem sýnir útbreiddar samfelldar segulskærar hvítaefnisbreytingar í báðum heilahvolum.



Mynd 2. FLAIR-mynd hjá sjúklingi með CADASIL, sem sýnir dæmigerðar segulskærar hvítaefnisbreytingar, meðal annars í gráhyði (external capsule) beggja vegna (hvítar örvar).



Mynd 3. FLAIR-mynd hjá sama sjúklingi með CADASIL, sem sýnir dæmigerðar segulskærar hvítaefnisbreytingar í fremri hluta beggja gagnaugarblaða (hvítar örvar).

Flogaveiki

Flogaveiki kemur fram hjá 4-10% fólks með CADASIL.¹³ Bæði getur verið um staðbundin flog eða alflog að ræða. Flestir með flogaveiki hafa fengið heilaslag og oftast er það sú skemmd sem er orsök flogavirkinnar.

Sjúkdómsgangur

Sjúkdómurinn fer yfirleitt hægt versnandi. Viðvarandi skert blóðrás til heilans leiðir á endanum til frekari fötlunar, jafnvel án heilaslags. Ekki síst kemur það fram í skertri vitrænni getu, göngulagstruflunum og þvagleka.¹³

Greiningu

Grunur um CADASIL ætti að vakna hjá einstaklingi með útbreiddar, samhverfar breytingar í hvíta efni heilans án þess að hafa áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, ekki síst ef breytingarnar eru í fremri hluta gagnaugarblaðs beggja megin (temporal lobe) og gráhyði (external capsule)²⁵ (myndir 1-3). Enn fremur ef sjúklingur eða aðstandendur hafa sögu um mígreni með áru, heilaslag eða snemmkomna vitræna skerðingu.

Hafa ber í huga að CADASIL getur verið til staðar hjá fólki með væg einkenni, jafnvel á efri árum, án sögu um heilaslag og án ættarsögu. Sumir með sjúkdóminn hafa breytingar í hvíta efni heilans þegar við tvítugsaldur og um fertugt hafa næstum allir með CADASIL ofanefndar hvítaefnisbreytingar.⁴ Örlæðingar (microbleeds) greinast hjá 30-70% sjúklinga með CADASIL (mynd 4).²⁶

Hægt er að staðfesta greininguna með því að greina sjúkdómssvaldandi afbrigði NOTCH3-gensins með DNA-greiningu. Greininguna er einnig hægt að staðfesta með rannsókn á húðsýni sem inniheldur slagæðar úr húð, en með rafeindasmásjár-

skoðun er hægt að sjá fyrirnefndar útfellingar í vöðvafrumum slagæða (*granular osmyophilic material*).²⁷ Þessi aðferð hefur þó orðið mun sjaldgæfari eftir því sem erfðarannsóknir eru auðveldari í dag. Í tengslum við greiningu er mikilvægt að bjóða upp á erfðaráðgjöf.

Helstu mismunagreiningar, bæði hvað varðar einkenni og útlit á segulómskoðun eru: MS, CARASIL (*cerebral autosomal recessive arteriosclerotic arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), Binswanger-sjúkdómur, ættgengt helftararmígreini, MELAS og Fabrys-sjúkdómur.²⁸

Meðferð

Það er engin meðferð sem lækna CADASIL. Meðferðin beinist að því að draga úr og koma í veg fyrir einkenni. Þannig er mikilvægt að meðhöndla áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma sem geta gert ástandið enn verra.²⁹

Fólk sem hefur fengið TIA eða heilablóðþurrðarslag er venjulega meðhöndlað með blóðflöguhemjandi lyfjum. Vegna hættu á blæðingum í heila er almennt ekki mælt með blóðþynnandi lyfjum til að hindra blóðþurrðarslag, nema fyrir liggi sérstakar ábendingar eins og lungnasegarek. Því þarf að meta áhættuna og ábendinguna í hverju tilfelli fyrir sig. CADASIL er hlutfallsleg (*relative*) frábending fyrir segaleysandi meðferð, en meta verður hvert tilfelli fyrir sig.²⁸

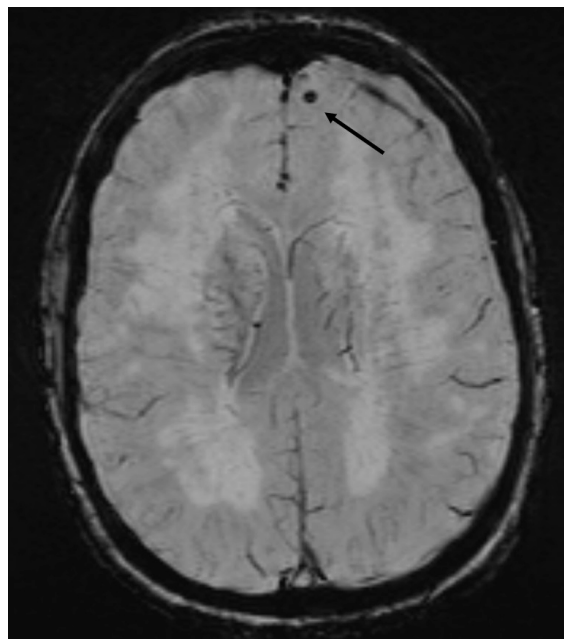
Dæmi eru um að segaleysandi meðferð hafi gengið vel hjá einstaklingum með CADASIL.³⁰ Við lokun stærri æða til heilans væri segabrottnám æskilegri meðferð en segaleysandi meðferð.

Ef um mígreiniköst er að ræða er hægt að nota acetýlsalisýlsýru og parasetamol auk íbúprófens og annarra COX-hemla. Meðferð með æðaherpandi lyfjum eins og triptönum (*triptans*) kemur til greina og er ekki sami fyrirvari settur við þá meðferð eins og áður var hjá CADASIL-sjúklingum.^{1,31} Viss efi hefur verið um notkun með CGRP-hemlum (*calcitonin gene related peptide inhibitors*) þar sem þeir koma í veg fyrir æðaútvíkkun og áhrifin á CADASIL eru enn óþekkt. Þó hafa verið birtar einstaka tilfellarannsóknir þar sem þetta hefur gengið vel.³²

Ef mígreiniköstin eru tíð, þrisvar í mánuði eða oftar, geta fyrirbyggjandi lyf verið nauðsynleg. Vissar vísbendingar hafa verið uppi um að ósértækir beta-blokkar séu ekki æskilegir sem fyrirbyggjandi meðferð við mígreni hjá fólki með CADASIL.³¹

Við meðhöndlun geðrænna einkenna skal fylgja almennum leiðbeiningum um meðferð geðsjúkdóma. Flogaveiki er meðhöndluð á hefðbundinn hátt með flogalyfjum. Gæta skal varúðar við að nota getnaðarvörn sem inniheldur estrógen í ljósi aukinnar hættu á blóðtappa. Á meðgöngu eru konur með sjúkdóminn í aukinni hættu á meðgöngueitrun og því er sérhæfð mæðravernd mikilvæg.³³

Oft er þörf á endurhæfingu til að endurheimta og viðhalda eins góðri heilsu og mögulegt er. Þetta felur í sér þjálfun í hreyfifærni, tali og vitrænni starfsemi. Fer það eftir umfangi fötlunar hvaða aðstoð hver og einn þarf. Að lifa með síversnandi sjúkdóm getur verið mikið álag bæði fyrir einstaklinginn og fjölskylduna. Því er mikilvægt að þörfinni fyrir félagslegan og sálrænan stuðning sé mætt. Eftir því sem sjúkdómurinn ágerist, vex þörfin fyrir aðstoð og stuðning í daglegu lífi.



Mynd 4. SWI (Susceptibility Weighted Imaging) segulómun sem sýnir eina örblæðingu fremst í vinstra ennislaði (svört ör).

Færð hafa verið ágætis rök fyrir því að þýski heimspekingurinn Friedrich Nietzsche (1844-1900) hafi veikst af CADASIL frekar en sárásótt eins og áður var talið.^{34,35}

Á fyrri hluta æviskeiðsins þjáðist Nietzsche af erfiðum höfuðverkjaköstum sem að öllum líkindum voru mígreiniköst. Sagði hann upp stöðu sinni sem prófessor í Basel vegna þessa og gerðist landflótti í leit að veðurfari sem hentaði heilsu hans. Síðar á ævinni fór að bera á geðrænum einkennum sem leiddu að lokum til taugaáfalls 1888. Í kjölfarið komu fram einkenni heilabilunar og loks heilaslag undir lok ævi hans. Þess ber að geta að faðir Nietzsche lést einnig fyrir aldur fram vegna áþekkra einkenna.

Samantekt

CADASIL er sjaldgæfur arfgengur smáæðasjúkdómur í heila þar sem orsökina er sjúkdómsvaldandi stökkbreyting í NOTCH3-geninu á 19. litningi. Gallað prótein safnast fyrir á yfirborði sléttra vöðvafrumna í litlum slagæðum heilans. Fyrir vikið verða æðarnar stífari og þrengri og geta til æðavíkkunar skerðist. Mígreni með áru, skammvinn heilablóðþurrð eða heilaslag, auk geðrænna einkenna og snemmkominnar heilabilunar eru helstu afleiðingar sjúkdómsins.

CADASIL er mikilvæg orsök heilaslags og snemmkominnar heilabilunar hjá ungu og miðaldra fólki og líklega vangreint. Engin sértæk meðferð er til við sjúkdóminn en mikilvægt er að meðhöndla brátt heilaslag og aðra áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma með hefðbundnum hætti auk meðferðar við mígreni, flogaveiki, geðrænum einkennum og heilabilun. Í tengslum við greiningu er mikilvægt að bjóða upp á erfðaráðgjöf.

Heimildir

- Mancuso M, Arnold M, Bersano A, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Euro J of Neurology* 2020;27(6):909–27.
- van Bogaert L. Encéphalopathie sous-corticale progressive (Binswanger) a evolution rapide chez deux soeurs. *Med Hellen* 1955;24:961–72.
- Sonninen V, Savontaus ML. Hereditary Multi-Infarct Dementia. *Eur Neurol* 1987;27(4):209–15.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. CADASIL. *The Lancet Neurology* 2009;8(7):643–53.
- Domenga V, Fardoux P, Lacombe P, et al. Notch3 is required for arterial identity and maturation of vascular smooth muscle cells. *Genes Dev* 2004;18(22):2730–5.
- Razvi SSM. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *JNNP* 2005;76(5):739–41.
- Cho BPH, Nannoni S, Harshfield EL, et al. NOTCH3 variants are more common than expected in the general population and associated with stroke and vascular dementia: an analysis of 200 000 participants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(7):694–701.
- Rutten JW, Hack RJ, Duering M, et al. Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance. *Neurology* 2020;95(13):e1835–43.
- High FA, Zhang M, Proweller A, et al. An essential role for Notch in neural crest during cardiovascular development and smooth muscle differentiation. *J Clin Invest* 2007;117(2):353–63.
- Malka K, Liaw L. NOTCH3 as a modulator of vascular disease: a target in elastin deficiency and arterial pathologies. *J Clin Invest* 2022;132(5):e157007.
- Monet-Leprêtre M, Haddad I, Baron-Menguy C, et al. Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3ECD: a new pathomechanism in CADASIL. *Brain* 2013;136(6):1830–45.
- Cramer J, White ML. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy. *Treasure Island (FL): StatPearls*; 2024.
- Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44(5):731–9.
- Liem MK, Oberstein SAL, Van Der Grond J, et al. CADASIL and migraine: A narrative review. *Cephalalgia* 2010;30(11):1284–9.
- Guey S, Mawet J, Hervé D, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia* 2016;36(11):1038–47.
- Ling Y, De Guio F, Duering M, et al. Predictors and Clinical Impact of Incident Lacunes in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Stroke* 2017;48(2):283–9.
- Opherk C. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004;127(11):2533–9.
- Rinnoci V, Nannucci S, Valenti R, et al. Cerebral hemorrhages in CADASIL: Report of four cases and a brief review. *J Neurol Sci* 2013;330(1–2):45–51.
- Anamnart C, Songsaeng D, Chanprasert S. A large number of cerebral microbleeds in CADASIL patients presenting with recurrent seizures: a case report. *BMC Neurol* 2019;19(1):106.
- Jolly AA, Nannoni S, Edwards H, et al. Prevalence and Predictors of Vascular Cognitive Impairment in Patients With CADASIL. *Neurology* 2022;99(5).
- Amberla K, Wäljas M, Tuominen S, et al. Insidious Cognitive Decline in CADASIL. *Stroke* 2004;35(7):1598–602.
- Peters N, Opherk C, Danek A, et al. The Pattern of Cognitive Performance in CADASIL: A Monogenic Condition Leading to Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *AJP* 2005;162(11):2078–85.
- Leyhe T, Wiendl H, Buchkremer G, et al. CADASIL: underdiagnosed in psychiatric patients? *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(5):392–6.
- Valenti R, Poggesi A, Pescini F, et al. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol Scand* 2008;118(5):291–5.
- Auer DP, Pütz B, Gössl C, et al. Differential Lesion Patterns in CADASIL and Sporadic Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy: MR Imaging Study with Statistical Parametric Group Comparison. *Radiology* 2001;218(2):443–51.
- Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral Microhemorrhage. *Stroke* 2006;37(2):550–5.
- Smith BW, Henneberry J, Connolly T. Skin biopsy findings in CADASIL. *Neurology* 2002;59(6):961–961.
- Meschia JF, Worrall BB, Elahi FM, et al. Management of Inherited CNS Small Vessel Diseases: The CADASIL Example: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 2023;54(10).
- 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(4):630–4.
- Pescini F, Torricelli S, Squitieri M, et al. Intravenous thrombolysis in CADASIL: report of two cases and a systematic review. *Neurol Sci* 2023;44(2):491–8.
- Glover PA, Goldstein ED, Badi MK, et al. Treatment of migraine in patients with CADASIL: A systematic review and meta-analysis. *Neur Clin Pract* 2020;10(6):488–96.
- Albanese M, Pescini F, Di Bonaventura C, et al. Long-Term Treatment with the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist Erenumab in CADASIL: Two Case Reports. *JCM* 2024;13(7):1870.
- Roine S, Pöyhönen M, Timonen S, et al. Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. *Neurology* 2005;64(8):1441–3.
- Hemelsøet D, Hemelsøet K, Devreese D. The neurological illness of Friedrich Nietzsche. *Acta Neurol Belg* 2008;108(1):9–16.
- Perogamvros L, Perrig S, Bogousslavsky J, et al. Friedrich Nietzsche and his Illness: A Neurophilosophical Approach to Introspection. *J Hist Neurosci* 2013;22(2):174–82.

The hereditary vessel disease CADASIL

doi: 10.17992/ibl.2024.0708.801

Olafur Arni Sveinsson^{1,2}Enrico Bernardo Arkink^{1,3}Brynhildur Thors²¹University of Iceland, Faculty of Medicine,²Department of Neurology, University Hospital of Iceland, Reykjavik, Iceland, ³Department of Radiology, University Hospital of Iceland, Reykjavik, IcelandCorrespondence: Olafur Sveinsson,
olafursv@landspitali.isKey words: CADASIL, small vessel disease,
cerebral infarction, NOTCH 3, migraine with aura.

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary small vessel disease of the brain characterized by progressive white matter lesions, subcortical infarcts, and cognitive decline. This autosomal dominant disorder is caused by mutations in the NOTCH3 gene located on chromosome 19, resulting in the accumulation of granular osmiophilic material within the walls of small arteries and arterioles. Clinically, CADASIL typically manifests in mid-adulthood with recurrent ischemic events, migraine with aura, mood disturbances, and cognitive impairment. Neuroimaging plays a crucial role in the diagnosis of CADASIL, with characteristic findings including white matter hyperintensities particularly in the anterior temporal lobe and external capsule.