

DERLEME

REVIEW

CADASIL: SON GELİŞMELER NELER?

Özlem KAYIM YILDIZ

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SİVAS

ÖZ

Subkortikal infarktlar ve lökoensefalopatiyle birlikte serebral otozomal dominant arteriopati (CADASIL) herediter serebral küçük damar hastalıkları içerisinde en yaygın olanıdır. Son yıllarda genetik testlerin yaygınlaşması ve yüksek kaliteli çalışmalar sayesinde hastalıkla ilgili bilgilerimizde önemli değişiklikler olmuştur. Erken başlangıçlı inme ve prematür demans ve ölümlerle karakterize klasik fenotipin yanı sıra daha ileri yaşta başlangıç ve daha hafif seyir özellikleri gösteren formlar da belirlenmiştir. Öte yandan sisten koruyan mutasyonlar gibi patojenitesi bilinmeyen atipik NOTCH3 mutasyonlarının saptanması belirli vakalarda tanıyı güçleştirmektedir. Bu gözden geçirme yazısında CADASIL'in moleküler tanısı, nörogörüntüleme bulguları ve CADASIL hastalarının yönetimi ile ilgili son verileri derledim.

Anahtar Sözcükler: Subkortikal infarktlar ve lökoensefalopatiyle birlikte serebral otozomal dominant arteriopati CADASIL, manyetik rezonans görüntüleme, NOTCH3 mutasyonu, yönetim, tedavi.

CADASIL: WHAT'S NEW?

ABSTRACT

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is the most common form of hereditary cerebral small vessel disease. During the last years, our understanding of the disease has substantially changed due to increased availability of the genetic test and high-quality studies. Besides the classical CADASIL phenotype characterized by early onset stroke and premature dementia and death, milder forms with elderly onset have been recognized. On the other hand, atypical NOTCH3 mutations with unknown pathogenicity including cysteine sparing ones, in conjunction with milder forms of the disease make it difficult to ascertain the diagnosis in certain cases. In this paper, I have reviewed the recent data regarding the molecular diagnosis, neuroimaging findings and management of patients with CADASIL.

Keywords: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL, magnetic resonance imaging, NOTCH3 mutation, management, treatment.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Özlem Kayım Yıldız, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas.

Telefon: 0346 258 00 00

E-posta: ozlemkayim@cumhuriyet.edu.tr

Geliş Tarihi: 24.12.2023

Kabul Tarihi: 23.01.2024

Tüm yazarlar ORCID ID: Özlem Kayım Yıldız [0000-0002-0382-9134](https://orcid.org/0000-0002-0382-9134).

Bu makale şu şekilde atf edilmelidir: Kayım Yıldız Ö. CADASIL: Son gelişmeler neler?. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2024; 30(1): 1-12. doi: [10.5505/tbdhd.2024.85429](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2024.85429)

1. GİRİŞ

İnmelerin yaklaşık %25'i serebral küçük damar hastalığından (SKDH) kaynaklanan laküner inmeler ve derin intraserebral kanamalardır (1). SKDH, vasküler kognitif bozulmanın altında yatan esas patolojidir (2). Çoğunlukla konvansiyonel vasküler risk faktörleriyle ilişkili olarak ortaya çıkan ve sporadik olan SKDH'nın küçük bir kısmını ise nadir monogenik herediter hastalıklar oluşturur (3). Genç yaş başlangıçlı laküner inmeleri olan hastaların % 1,5'inden nadir monogenik hastalıklar sorumludur (3).

En yaygın herediter SKDH subkortikal infarktlar ve lokoensefalopatiyle birlikte serebral otozomal dominant arteriopati (CADASIL) (3). Prevalansının klasik prezentasyon için 100.000'de 2-5 olduğu sanılmaktadır (4). Popülasyonlar arası epidemiyolojik farklılıklar olması olasıdır (4-7). Bununla birlikte tanı almayan hastalar da olduğu ve gerçekte prevalansın daha yüksek olabileceği akıld tutulmalıdır.

2. PATOLOJİ

NOTCH3 mutasyonları CADASIL'e yol açar (8). NOTCH3 erişkinlerde vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilir ve vasküler kontraktilitenin sürdürülmesini sağlar (9). CADASIL mutasyonları NOTCH3'ün ekstraselüler kısmının klirensini bozar (9). 210-kDa Notch3 ekstraselüler kısmının yıkım ürünü vasküler düz kas hücrelerinin sitoplazmik membranında ve perisitlerde birikir ve düz kas hücrelerinde dejenerasyon olur (9). Vasküler düz kas hücrelerinde ve kapillerlerin perisitlerinde yoğun bir Notch3 immünoaktivitesi vardır (9). Beyindeki küçük penetran arterlerin çevresinde granüler ozmofilik materyal (GOM) birikir (10).

Laküner infarktların mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte arteriollerin hemodinamik bozukluğu ve kompiyans ve otoregülasyon kaybının neden olduğu öne sürülmektedir (11). Perisitlerin etkilenmesinin serebral mikrosirkülasyon bozukluğuna ve defektif vazomotor reaktiviteye neden olabileceği sanılmaktadır (12, 13).

NOTCH3, vasküler düz kas hücrelerinde yaygın olarak bulunur. Bu durum, CADASIL ile ilişkili klinik manifestasyonların neden beyine sınırlı olduğu sorusunu akla getirir. Gerçekte kas, deri ve çoğu viseral organda vasküler düz kas

hücrelerinde de GOM mevcuttur (14,15). Ayrıca, CADASIL hastalarında periferel vasküler disfonksiyon, kardiyovasküler ve renal tutulumla ilişkin bildirimler de mevcuttur (16-20). Fenotipin baskın serebral tutulumla karakterize olması için öne sürülen mekanizma, CADASIL'de mural hücreler ve perisitlerin apoptotik strese daha yatkın olmaları, böylelikle patolojik sürecin beyinde aşikâr hale geçmesidir (21).

3. KLİNİK ÖZELLİKLER

Klasik CADASIL fenotipi migren, rekürren laküner inmeler, kognitif bozukluk, akut ensefalopati, yürüyüş ve duygudurum bozukluklarını içerir (22).

3.1. Migren

Migren, CADASIL'in en erken özelliklerinden biridir ve hastaların yaklaşık %75'inde bildirilmiştir (23-26). Kadınlarda daha sık görülür (26). Ortanca başlangıç yaşı 28'dir (26). Sıklıkla auralıdır ve baş ağrısız, komplike ve uzamış aura görülebilir (23,27). En sık bildirilen aura çeşidi vizüeldir, tipik semptomlar sinsilasyonlu skotom, görme alanı defekti, fosfenler ve körlüktür (27). Bunu duysal, lisanla ilişkili ve motor auralar izler (27). Konfüzyonel aura da görülür (26).

Uluslararası Baş ağrısı Sınıflandırması 3. edisyonunda CADASIL'e atfedilen migren iyi biçimde tanımlanmıştır. Buna göre NOTCH3 mutasyonu, immün boyamayla birlikte deri biyopsisi veya elektron mikroskopisi ile GOM saptanması yoluyla tanı konmuş bir CADASIL hastasında tipik, hemiplejik veya uzamış auralı rekürren migren ataklarının hastalığın ilk klinik manifestasyonu olarak ortaya çıkması ve diğer hastalık belirtilerinin gelişmesi ile azalması ya da ortadan kalkması gerekir (28).

Hastaların yaklaşık %10'unda bildirilen CADASIL ensefalopatisi başka bir organik nedenin yokluğunda ortaya çıkan, 24 saatten uzun süren, bilinç bozukluğu ile birlikte akut reversibl bir ensefalopati tablosudur (26,29). Ateş, nöbet, halüsinasyonlar, bulantı, kusma ve meningismus bulguları olabilir (26). Genellikle bu epizodlar gunler surer ve kendiliginden duzelir; rekurrens olabilir (26). Elektroensefalografide zemin aktivitesi yavaşlaması, beyin omurilik sıvısında protein artışı ve seyrek olarak pleositoz görülebilir; genellikle beyin manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) difüzyon kısıtlılığı gösteren lezyon izlenmez (26). Auralı migren hastalarında yaklaşık 5 kat daha fazla görülmesi ve sıklıkla migren atağı sonrasında gelişmesi nedeniyle patogenezinin migrenle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (26).

CADASIL ve migren arasındaki fizyolojik bağ net değildir; migrenle ilişkili kortikal yayılan depresyonun serebral vazoaktiviteye yardımcı olmak için bir doğal koruyucu strateji olduğuna ilişkin hipotezler mevcuttur (30). Migrenin koruyucu özelliğini destekleyen biçimde migreni olan CADASIL hastalarının inme riski ve serebral mikrokanama sayısının migreni olmayanlara göre daha az olduğu bildirilmişse de 914 hastayı içeren bir seride bu bulgu doğrulanmamış, inme geçiren CADASIL hastalarında migren tanısının daha sık olduğu belirlenmiştir (31,32).

3.2. Nöropsikiyatrik Semptomlar

Nöropsikiyatrik manifestasyonlar duygudurum ve davranış bozuklukları ve değişken derecelerde kognitif bozulmayı içerir (33). Duygudurum bozukluklarının bildirilen sıklığı %7 ile 50 arasında değişmektedir (33). Genellikle 30-60 yaşları arasında, ilk inmeden sonra ve belirli düzeyde kognitif bozulma varlığında gelişir (34). Şiddeti değişkendir. Hastaların yaklaşık yarısında öfkellik, irritabilite, emosyonel inkontinansla seyreden emosyonel bozukluklar vardır (35). Suisid girişimine varan depresyon ve kaygı bozuklukları daha sık olmakla birlikte hipomanik ve manik epizodlar, distimik veya bipolar bozuklukla uyumlu alternan duygudurum değişiklikleri de gelişebilir (33). Genellikle kognitif bozuklukla ilişkili olarak ortaya çıkan apati siktir (36).

CADASIL'de kognitif bozulma spektrumu, orta derecede kognitif yavaşlamadan yürütücü işlevlerde bozulma ve tüm kognitif alanları etkileyen aşikâr demansa uzanır (25,37). Erken dönemde kognitif işlevlerde yavaşlama, daha sonra dikkat, bellek ve yürütücü işlev bozuklukları görülürken zaman içerisinde görsel-mekânsal yetiler ve usavurma bozulur (37). Başlangıçta bellek göreceli olarak korunmuştur (33). Kognitif bozulma seyri lineer değildir ve esas olarak 50 yaş sonrasında olur (38). Demans genellikle 60 yaş üzerinde gelişir (37). Hastalığın son evresinde, genellikle 70 yaş civarında, mutizm ve yatağa bağımlılık gelişir (33).

3.3. İnme

Laküner inmeler CADASIL'in karakteristik özelliklerinden biri olmakla birlikte intrakranial ve ekstrakranial vasküler anormallikler ve intraserebral kanama da bildirilmiştir (32,39-41). 914 hastayı içeren bir seride hastaların yaklaşık %90'ında en az bir dokümente edilmiş iskemik inme, yaklaşık %28'inde en az bir geçici iskemik atak epizodu ve yaklaşık %6'sında ise hemorajik inme geliştiği bildirilmiştir (32). İntraserebral kanama, Asya'da CADASIL'in sık bir prezentasyonudur ve hastaların %36'sında bildirilmiştir (42).

3.4. Doğal seyir

CADASIL hastalarının doğal seyrine ilişkin prospektif veriler sınırlıdır. 1999 yılında Desmond ve ark. (24) 105 hastayı içeren bir seride ilk inme yaşının ortalama 41,2 ve ölüm yaşının ortalama 54,8 olduğunu; Davous ve ark. (43) ise 134 hastayı içeren bir seride ilk inme yaşının ortalama 43,9 ve ölüm yaşının ise ortalama 56,7 olduğunu bildirmişlerdir (43). 2004 yılında yayınlanan 2004 yılında yayınlanan 411 hastalık seride ortanca ilk inme yaşı erkeklerde 50,7 ve kadınlarda 52,5; ortanca desteksiz yuruyememe yaşı erkeklerde 58,9, kadınlarda 62,1; ortanca yatağa bağımlı olunan yaş erkeklerde 62,1, kadınlarda 66,5; ortanca olum yaşı ise erkeklerde 64,6, kadınlarda 70,7 olarak bildirilmiştir. Tüm olumsuz sonlanımlara ulaşma yaşı erkeklerde kadınlardan daha önce olsa da bu fark, ilk inme yaşı için istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (44). Yakın zamanda yayınlanan ve 914 hastayı içeren bir araştırmaya göre ise ortanca ilk inme yaşı erkeklerde 56 ve kadınlarda 58'dir ve ölüm oranı erkeklerde belirgin biçimde daha yüksektir (32). İnme insidansı ise 10,4/100 insan yılı olarak belirlenmiştir (45).

Bildirilen inme başlangıcı ve ölüm yaşlarının yıllar içerisinde artışı için olası açıklama, son dekadlarda genetik testlerin yaygınlaşması sonucu daha hafif seyirli ve ileri yaş başlangıçlı hastaların da tanı almasıdır.

4. NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI

SKDH'nın tanısında beyin MRG kritik öneme sahiptir. Genetik test gerekliliği büyük ölçüde MRG bulgularına dayandırılmaktadır (46). Herediter SKDH'nın tipik beyin MRG bulguları T2 ağırlıklı ve

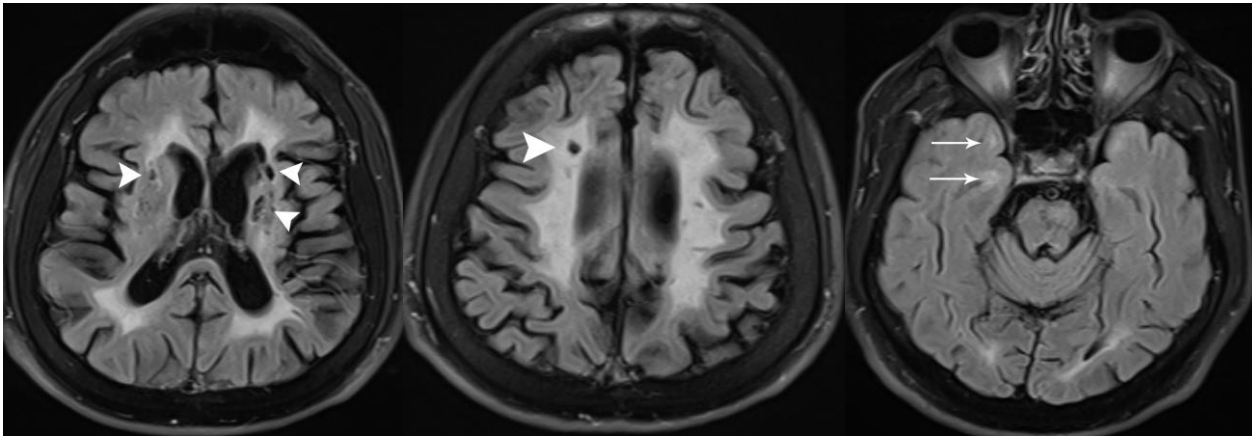
fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imajlarda diffüz, simetrik ve progresif beyaz cevher hiperintensiteleri, multipl akut veya kronik laküner infarktlar, dilate perivasküler boşluklar ve T2* gradient recall echo veya susceptibility-weighted imaging görüntülerde serebral mikrokanamalar ve beyin atrofisidir (47). Uzun süre anterior temporal polter, frontal loblar (subinsuler alanlar ve süperior frontal giruslar) ve periventriküler alanı etkileyen beyaz cevher hiperintensitelerin varlığının CADASIL'i sporadik subkortikal arteriosklerotik ensefalopatiden ayırt ettirici gücünün yüksek olduğu ve genetik test istemek için yeterli olduğu düşünülmüştür (48). Bununla birlikte, temporal beyaz cevher hiperintensiteleri diğer herediter SKDH'da, sporadik SKDH'da ve başka hastalıklarda da izlenebilir (46,49-51). Yakın zamandaki çalışmaların CADASIL'e özgü kabul edilen belirli MRG bulgularının pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu göstermesi nedeniyle, spesifik bir görüntüleme bulgusundan çok risk faktörleri ile lezyon yükü arasındaki tutarsızlığın genetik test için yol gösterici olabileceği söylenebilir (46). Bununla birlikte bu yaklaşımla da daha hafif fenotiplerin gözden kaçırılması mümkündür (46).

Özellikle korteks ile subkortikal beyaz cevher arasındaki bileşkede olmak üzere dilate periventriküler boşluklar sık bir bulgudur (46,52). Sporadik SKDH'da nadir olmakla birlikte CADASIL'de korpus kallozum lezyonları görülebilir (53). Sporadik SKDH'dan farklı olarak beyaz cevher hiperintensiteleri yükü hastalık şiddeti veya klinik kötüleşme ile ilişkisizdir (46,54,55). Subkortikal beyaz cevherde laküner

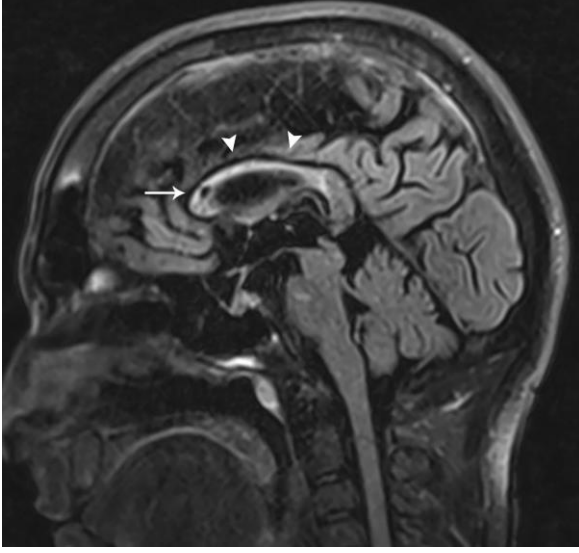
infarktüsler CADASIL'in anahtar görüntüleme bulgularından biridir (46). İnfarktüsler beyaz cevhere sınırlı değildir; postmortem 7-T MRG ile 1,5-T MRG'da saptanmayan kortikal infarktlar izlenmiştir (56). Akut inme prezentasyonuna yol açmayan difüzyon kısıtlılığı gösteren laküner infarktüsler bildirilmiştir (57). CADASIL ensefalopatisi süresince tipik olarak difüzyon kısıtlılığının olmaması beklense de seyrek olarak akut laküner infarktüsle birliktelik bildirilmiştir (46). Beyaz cevher hiperintensitelerinin aksine laküner infarktüslerin hem sayısı hem de volümü hastalık şiddeti ile ilişkilidir (54,58). Beyin atrofisi de klinik kötüleşmedeki değişkenliği açıklayan görüntüleme bulgularından biridir (55).

CADASIL'de kortikal süperfisiyal siderozis görülmez (59). Özellikle talamus, bazal ganglionlar ve ponda olmak üzere mikrokanamalar ise yaygın bir bulgudur (60). Mikrokanamaların hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilmemişse de beyin sapındaki mikrokanamaların ve toplam 10'un üzerinde mikrokanama varlığının intraserebral kanama ile bağımsız biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir (46,61). Resim 1, 2 ve 3'de klinigimizde izlenen genetik testle tanı almış bir CADASIL olgusunda beyin MRG bulguları görülmektedir.

Resim 1'de subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde konfluens gösteren sinyal değişiklikleri, laküner infarktüsler, eksternal kapsül tutulumu, Resim 2'de korpus kallozum tutulumu izlenmektedir. Resim 3'de ise CADASIL ensefalopatisi tablosunda difüzyon kısıtlılığı gösteren akut laküner infarktüs görülmektedir.



Resim 1. A, B ve C. Beyin MRG. Aksiyel FLAIR. Subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde konfluens gösteren hiperintens sinyal değişiklikleri, laküner infarktüsler (ok başı). Eksternal kapsül tutulmuştur. 1C. Anterior temporal lobda hafif subkortikal hiperintens sinyal değişikliği (ok).



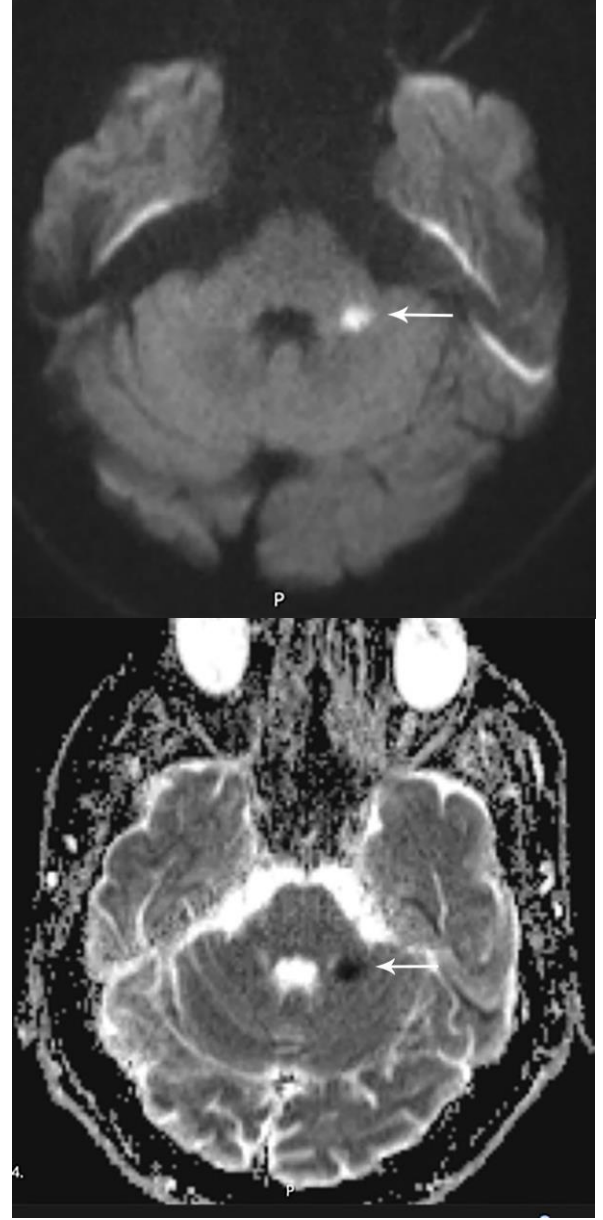
Resim 2. Beyin MRG. Sagittal FLAIR. Korpus kalozumda atrofi, spleniumun göreceli korunduğu hiperintens sinyal değişikliği (ok başı) ve genuda laküner infarktüs (ok).

5. GENETİK

33 ekzonu olan NOTCH3, vasküler düz kas hücrelerinin diferansiasyonu ve matürasyonunda önemli role sahip olan tek-geçiş (single-pass) transmembran Notch3 reseptörünü kodlar (8). NOTCH3 geninin 2-24. ekzonları, ekstraselüler kısımdaki 34 epidermal büyüme faktörü benzeri tekrarları (EGFr) kodlar (11). Her bir EGFr, Notch3 reseptörünü stabilize eden 3 disülfid bağı oluşturan 6 sistein rezidüsü içerir. EGFr'deki sistein sayısını çiftten teke düşüren mutasyonlar anormal disülfid köprü formasyonuna neden olur, Notch3 reseptörünün ekstraselüler kısmının yapısını bozarak yanlış katlanmasına ve agregasyonuna yol açar (9,62). Bugüne dek çoğu tek nükleotid değişikliği olmak üzere 200'ün üzerinde sisteinle ilişkili mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonların çoğu missense mutasyonlardır yani wild type sisteinin başka bir aminoasitle yer değiştirmesiyle karakterizedirler (11,63).

5.1. Atipik Mutasyonlar

Missense mutasyonların yanı sıra sistein rezidüsü sayısını değiştiren duplikasyon ve delesyon mutasyonları da bildirilmiştir (11). Bununla birlikte, sistein sayısını değıstirmeyen (sparing) mutasyonların da CADASIL patolojisine yol açabileceğine ilişkin bildirimler mevcuttur (11,64-67). Homozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkan CADASIL olguları da mevcuttur, bu



Resim 3. Beyin MRG. A. DWI ve B. ADC. CADASIL ensefalopatisi sırasında sol orta serebellar pedinkülde difüzyon kısıtlılığı gösteren akut laküner infarktüs (ok).

vakalarda klinik fenotipin daha ağır olabileceği öne sürülmüşse de bu bulgu tutarlı bir biçimde gösterilememiştir (11,68).

5.2. Genotip-Fenotip Korelasyonu

Belirli mutasyonların inme, immobilizasyon ve ölüm yaşı gibi birçok klinik özellikle ilişkili olduğunun belirlendiği çalışmalar mevcuttur (44). Ancak fenotipteki farklılıkları çevresel risk

faktörleri ile ilişkilendiren ve genotip-fenotip ilişkisinin saptanmadığını bildiren yazarlar da mevcuttur (23).

Mutasyon lokalizasyonu da hastalık şiddeti için belirleyici olabilir. EGFr 1-6 bölgesinde mutasyon saptanan hastalarda EGFr 7-34 bölgesinde mutasyon olanlarla karşılaştırıldığında inme başlangıç yaşı daha erkendir, sağ kalım süresi daha kısadır ve beyaz cevher hiperintensite volümü daha yüksektir (69). CADASIL hastalarında NOTCH3 mutasyonları en çok EGFr 1-6 bölgesinde olur (69). Genel popülasyonda ise patojenik varyantlar EGFr 7-34 bölgesinde yoğunlaşmaktadır, daha az MRG lezyon yüküne sahip olan bu hastaların sporadik SKDH tanısı almaları mümkündür (69,70). Bu nedenle, EGFr 1-6 varyantlarının klasik, daha şiddetli CADASIL fenotipiyle ilişkili olduğu söylenebilir. EGFr 7-34 bölgesindeki mutasyonlar ise daha hafif fenotip ve non-penetransla ilişkili olabilir.

Azalmış penetrans ve aynı varyanta sahip bireylerde fenotip spektrumunun değişkenliği diğer genetik belirleyiciler, komorbiditeler ve çevresel faktörlerle ilişkili olabilir (71). Fenotipin değişkenliği, özellikle sistein sayısını değiştirmeyenler olmak üzere bazı mutasyonların patojenitelerinin belirlenmesini güçleştirmektedir.

6. TANI

6.1. Tanı Kriterleri ve Genetik Test Öncesi

Hasta Seçimi

Genetik testlerin yüksek maliyetli ve zaman alıcı olmaları nedeniyle test gereksinimini öngörmek üzere birtakım tanı kriterleri önerilmiştir. Bunların ilki Davous ve ark. (72) tarafından 1997'de geliştirilmiştir. Bu kriterler tanı için başlangıç yaşının erken olması, klinik olarak kalıcı nörolojik defisitlere yol açan inme benzeri epizodlar, migren, majör duygudurum değişiklikleri ve subkortikal demans; otozomal dominant kalıtıma işaret eden aile öyküsü, vasküler risk faktörlerinin olmaması ve tipik beyin MRG bulgularının varlığını gerektirir ve genetik testlerin henüz yaygınlaşmadığı ve hastalığın atipik özelliklerini gösteren bireylerin tanınmadığı bir dönemde önerilmiştir (72). Bununla birlikte genetik testlerle atipik olguların saptanması ve CADASIL fenotipinin asemptomatik mutasyon varlığı ile şiddetli etkilenme arasında değişkenlik gösterebileceğinin ortaya konması nedeniyle

düşük sensitiviteye sahip oldukları söylenebilir. Davous ve ark. (72) tarafından önerilen bu ilk kriterlerle özellikle ileri yaş başlangıçlı, aile öyküsü olmayan ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastaların gözden kaçırılması mümkündür.

2012 yılında Pescini ve ark. (73) birçok ülkeden 536 hastanın klinik özellikleri ve 435 hastanın nörogörüntüleme bulgularına dayanarak CADASIL skalasını geliştirmiştir (Tablo 1) (73). Yazarlar, skalanın kesin CADASIL tanısı için sensitivitesini %96,7, spesifitesini ise %74,2 olarak bildirmiştir (73).

Tablo 1. CADASIL skalası.

Migren	1
Auralı migren	3
TIA veya inme	1
50 yaş öncesinde TIA/inme	2
Psikiyatrik bozukluklar	1
Kognitif bozulma / demans	3
Lökoensefalopati	3
Temporal loba uzanan lökoensefalopati	1
Eksternal kapsüle uzanan lökoensefalopati	5
Subkortikal infarktlar	2
En az bir kuşakta aile öyküsü*	1
En az iki kuşakta aile öyküsü*	2

CADASIL (subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte serebral otozomal dominant arteriopati); TIA: transient iskemik atak. Toplam skor 0-25. Skorun ≥ 15 olması CADASIL tanısını destekler. *Baş ağrısı, geçici iskemik atak/inme, kognitif bozulma ve psikiyatrik bozukluktan en az biri olmalı. 73. kaynaktan modifiye edilmiştir.

Mizuta ve ark. (74) Japonya'da 102 hastanın bulgularına dayalı tanısal kriterler önermiştir, bu kriterlerin sensitivitesi %97 olmakla birlikte spesifitesi %7,5'tir ve genetik test gerektiren hastaların belirlenmesi için kullanılabilir (Tablo 2). Aynı popülasyonda Davous kriterleri (72) ve CADASIL skalasının (73) sensitivitesinin sırasıyla %52 ve %52,1 olması akla, bu kriterlerin farklı popülasyonlara uyarlanabilir olup olmadığına ilişkin sorular getirmektedir (74).

Bu kriterlerden başka deri biyopsisi ve beyin MRG bulgularına dayalı triaj da önerilmiştir (75). MRG'da anterior temporal polün orta ya da şiddetli derecede tutulumunun tanı için %89 sensitivite ve %86 spesifiteye, eksternal kapsül tutulumunun ise %93 sensitivite ve %45 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (75). Deri biyopsisinin ise sensitivitesi %45 ve spesifitesi %100 olarak belirlenmiştir (75). Günümüzde deri biyopsisi daha seyrek başvuru bir tanı yöntemidir ancak önemi bilinmeyen ya da net olmayan mutasyon saptandığında tanıyı netleştirmek için kullanılabilir (76). Biyopsinin doğruluğu

Tablo 2. Mizuka ve ark. (74) tarafından önerilen CADASIL tanı kriterleri.

1. Başlangıç yaşı (klinik semptomlar veya beyaz cevher lezyonları) ≤ 55 olması
2. Şu klinik bulgulardan en az ikisi:
 - a. Subkortikal demans, uzun trakt bulguları veya psödobulber palsi
 - b. Fokal nörolojik defisitlerle birlikte inme benzeri epizod
 - c. Duygudurum bozukluğu
 - d. Migren
3. Otozomal dominant kalıtım
4. MRG veya BT'de anterir temporal polde beyaz cevher lezyonları
5. Lökodistrofinin dışlanması

Genetik kriterler

EGFr'de sistein rezidüsü kazancı veya kaybına yol açan 2-24. ekzonlara lokalize NOTCH3 mutasyonları. Sisteini koruyan varyantlar deri biyopsisi veya segregasyon çalışmaları ile dikkatli biçimde değerlendirilmelidir.

Patolojik kriterler

CADASIL'in patolojik bulgusu EM ile saptanan GOM'dur. NOTCH3 ekstraselüler kısmının immün boyaması da yararlıdır.

Kesin

1. MRG veya BT'de beyaz cevher lezyonları
2. Klinik kriter 5
3. Genetik kriterler ve / veya patolojik kriterler

Olası

1. Klinik kriterlerin tümünün karşılanması

Mümkün

Anormal beyaz cevher lezyonları (Fazekas grade ≥ 2) ve şunlardan tümü:

1. Başlangıç yaşı ≤ 55
2. Klinik kriter 2'deki semptomlardan en az biri

CADASIL (subkortikal infarktlar ve lokoensefalopati ile birlikte serebral otozomal dominant arteriopati); MRG: manyetik rezonans görüntüleme; BT: bilgisayarlı tomografi; EGFr: epidermal büyüme faktörü benzeri tekrarlar; EM: elektron mikroskopisi; GOM: granüler ozmofilik materyal. 74. kaynaktan modifiye edilmiştir.

immünohistokimya kullanımı ile artırılabilir (77).

Sonuç olarak, açıklanamayan periventriküler beyaz cevher lezyonları, migren, inme, duygudurum bozuklukları veya demans için aile öyküsü olması tanı için kuşku uyandırmalıdır. Bununla birlikte, aile öyküsü olmaması, ileri yaşta başlangıç, vasküler risk faktörlerinin varlığı tanıyı dışlatmaz. Amerikan Kalp Birliği, vasküler risk faktörleri olmaksızın 55 yaş öncesinde küçük damar oklüzyonuyla ilişkili inme geçiren veya CADASIL aile öyküsü olan hastaların genetik analiz yapılması için değerlendirilmesini önermektedir (78).

6.2. Tanısal ve Prediktif/Preseptomatik Genetik Test

CADASIL için kür sağlayan bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte vasküler risk faktörlerinin önlenmesi hastalık seyrini modifiye edebilir (71). Bu nedenle moleküler tanı gereklidir.

Sistein içermeyen mutasyonlar gibi değişken sonuçlar nedeniyle NOTCH3 mutasyonu sonuçlarını yorumlamanın güçlükleri olabileceği bilinmelidir (66). Sonuçların hem hastalar hem de aile bireyleri için taşıdığı önem ihmal edilmemeli ve test öncesi ve sonrası danışmanlık verilmelidir (79). Klinik belirtileri olan kişilere yapılan tanısal test ile belirtisiz aile bireylerine yapılan prediktif veya preseptomatik test istemi için koşulların farklı olduğu unutulmamalıdır. NOTCH3 varyantlarının penetransının inkomplet olduğu ve değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Prediktif veya preseptomatik test için başka bir otozomal dominant hastalık olan Huntington hastalığında kullanılan etik ve pratik önerilerin kullanılmasını önerilir (80).

Semptomatik bireylerde bir aile üyesinde bilinen patojenik bir NOTCH3 mutasyonu olması test sürecini kolaylaştırır çünkü araştırılması gereken tek bir mutasyon vardır. Mutasyon bilinmiyor ise daha kompleks analizler yapılmalıdır; genel yaklaşım daha yaygın etkilenen EGF kısımlarındaki yaygın varyantlardan başlanarak hedeflenmiş test, sonrasında ise tüm ekzon/genin sekansı şeklinde yol almaktır. Hastada birden fazla serebral küçük damar hastalığı ön tanısı var ise genetik panelleri kullanmak düşünülebilir.

7. TEDAVİ

7.1. Çevresel Faktörlerin Yönetimi

CADASIL'de modifiye edilebilir vasküler risk faktörlerinin prevalansı çalışma tipine, izlem süresine, hasta yaşına, ülkeye ve çalışılan faktörlerin sayısına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Erken dönem çalışmalarda vasküler risk faktörlerinin seyrek olduğu bildirilmiştir (24), ancak yakın zamanda yapılmış çalışmalar bu faktörlerin sanıldığından daha yaygın olduğunu göstermektedir (32,74,81). Bu bulgunun olası nedeni, erken dönemde vasküler risk faktörleri olmayan hastalarda CADASIL için genetik test isteme eğilimidir.

CADASIL hastalarında hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, periferik vasküler hastalık ve tütün kullanımı inme, demans ve engellilik gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (23,32,55,82). Eğitim düzeyiyle ilişkili kognitif rezerv, nörodejeneratif hastalıklara benzer biçimde, en azından erken dönemde kognitif

disfonksiyonu modifiye edebilir (83).

CADASIL'de vasküler risk faktörlerinin yönetiminin klinik sonuçları üzerine etkisini araştıran randomize çalışma olmamakla birlikte hipertansiyon kontrolü ve tütün ürünlerinin bırakılması önerilmelidir (78). Hiperlipideminin yönetimine ilişkin veri yoktur (78). 2020 Avrupa Nöroloji Akademisi rehberi kolesterol düzeyi normal olan hastalara statin verilmemesini önermekte ancak statinlerin kontrendike olmadığını belirtmektedir (76).

7.2. Antitrombotik Tedaviler ve Akut İnme Yönetimi

CADASIL'de antiplatelet tedavinin rekürren iskemik inmeden korumadaki rolü bilinmemektedir ve güvenliğine ilişkin yüksek kanıt düzeyine sahip veriler yoktur. Birçok CADASIL hastası antiplateletlerle tedavi edilmektedir (84). Hem antitrombotik tedavi alan hem de almayan hastalarda intraserebral kanama gelişebilir (39). Geniş bir gözlemsel araştırma, CADASIL hastalarında antiplatelet kullanımının ne iskemik inme ne de intraserebral kanama üzerine anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir (85). 2020 Avrupa Nöroloji Akademisi rehberi iskemik inme öyküsü olmayan CADASIL hastalarında antiplatelet ajanların kullanımını destekleyecek kanıt olmadığını belirtmiştir (76). 2023 Amerikan Kalp Birliği rehberi ise primer profilaksi için antiplateletlerin kullanılmasını önermekte, iskemik inme öyküsü olan hastalarda ise düşük doz aspirinin düşük risk taşıyabileceğini belirtmektedir (78).

CADASIL'de antikoagülan ilişkili intraserebral kanamanın yaygın olmamasına karşın antikoagülanların güvenliği net değildir. Bir Taiwan serisinde hastaların %5,9'unda (15/255) semptomatik intraserebral kanama olduğu ve bunların %6,7'sinin (1/15) antikoagülan kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61). 2020 Avrupa Nöroloji Akademisi rehberi CHA2DS2-VASc skoru >2 ve atrial fibrilasyonu veya diğer endikasyonları olan hastalarda oral antikoagülasyonun kontrendike olmadığını belirtmiştir (76). Hem CADASIL hem de atrial fibrilasyonu olan hastalarda sol atrial appendiks kapatma uzun süreli antikoagülasyona mantıklı bir alternatif olabilir. Bu öneri özellikle yüksek CHA2DS2-VASc skoru ve yüksek mikrokanaama sayısı olan hastalar için uygundur (78).

Akut inme ile başvuran CADASIL hastalarında tromboliz ve trombektominin etkinlik ve güvenliğine ilişkin veriler sınırlıdır. Kanama komplikasyonu olmadan trombolitik kullanımına ilişkin bildirimler vardır (86). Sistemik çalışma sonuçları olmadan reperfüzyon veya rekanalizasyon tedavisi kararları birey bazında alınmalıdır. 2020 Avrupa Nöroloji Akademisi rehberi, akut küçük damar oklüzyonunda hastalara trombolitik tedavi verilmemesini önermektedir (76). 2023 Amerikan Kalp Birliği rehberi ise büyük damar oklüzyonuna sekonder akut inme varlığında trombolitik tedavi uygulanmaksızın mekanik trombektomi yapılmasını önermektedir (78).

7.3. Migren Tedavisi

Hastaların yaklaşık yarısında migren şiddetlidir ve yaşam kalitesini bozar (87). CADASIL hastalarında migrenin optimal tedavisine ilişkin randomize çalışmalar yoktur ve hastalıkla ilişkili serebral otonöregülasyon bozukluğu bu hasta popülasyonunda migren ilaçları kullanılmasıyla ilgili endişeleri beraberinde getirmektedir (88). En yaygın kullanılan abortif medikasyon basit analjezikler ve profilaktik medikasyon ise beta blokörlerdir (88). Beta blokörler içerisinde propranolol olumsuz klinik yanıt ile ilişkilendirilmiştir (88). Asetazolamid ve sodyum valproatın yararlı olabileceğine ilişkin anekdotal bildirimler mevcuttur (89,90). Asetazolamidin CADASIL hastalarında serebral hemodinamikleri de iyileştirebileceği bildirilmiş olmakla birlikte 2020 Avrupa Nöroloji Akademisi rehberi, asetazolamid kullanımını önermek için kanıt olmadığını belirtmiştir (76,91). CADASIL hastalarındaki migren tetikleyicileri diğer migren hastalarına benzerdir ve tetikleyicilerden kaçınmak, iyi uyku ve egzersiz önerilebilir. Abortif tedavilerle ilgili bilgiler sınırlıdır; triptanların güvenli biçimde kullanımına ilişkin bildirimler vardır ve 2020 Avrupa Nöroloji Akademisi rehberi triptanların kontrendike olmadığını belirtmiştir (26,76).

7.4. Nöropsikiyatrik Semptomların Tedavisi

Nöropsikiyatrik semptomlar için optimal tedavi belirlenmemiştir, genellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi geleneksel farmakoterapötikler kullanılır (33). Eşlik eden kognitif bozukluk varlığında antikolinergik etkiye

sahip trisiklik antidepresanlardan kaçınılmalıdır (33). Donepezil ile yapılan randomize bir çalışma, kognisyonda genel olarak yarar sağlanmadığını ancak yürütücü işlevleri gösteren birçok alt skorda yarar sağlandığını göstermiştir (92). Galantaminin etkili olabileceğine ilişkin anekdotal veriler mevcuttur (93).

8. ÖZEL DURUMLAR

8.1. CADASIL ve Gebelik

CADASIL'in, gebelik seyri, postpartum periyod ya da fetüse riskleri konusunda elde yeterli veri yoktur. İtalya'da 50 kadındaki 93 gebeliğin dahil edildiği bir çalışmada gebelik, peripartum veya postpartum dönemde komplikasyon riskinin artmadığı bildirilmiştir (94). Finlandiya'da 25 kadında toplam 43 tamamlanmış gebelik değerlendirilmiş ve hastaların neredeyse yarısında özellikle puerperiumda olmak üzere hemiparastezi, hemiparezi, afazi ve vizüel bozukluklar gibi geçici nörolojik semptomlar olduğu bildirilmiştir (95). 2020 Avrupa Nöroloji Akademisi Rehberi gebelik süresince antitrombotik kullanımının gerekmediğini belirtmektedir (76). Vajinal doğumun güvenli olmadığına ilişkin veri yoktur. Benzer biçimde NOTCH3 mutasyonu taşıyan fetüslerde preterm komplikasyonlara ilişkin veri yoktur.

8.2. CADASIL'de Perioperatif Yönetim

CADASIL hastalarının perioperatif yönetimine ilişkin sistematik veriler mevcut değildir. Serebral otoregülasyon bozukluğunun perioperatif inme ve deliryum riskini artırabileceğine ilişkin haklı endişeler vardır. Bununla birlikte postoperatif inme ya da deliryum olmadan nöraksiyel (96) ve genel anestezi (97) uygulamaları bildirilmiştir. Hastaların inme ünitesinin olduğu merkezlerde opere edilmeleri, intraoperatif ortalama arteriyel kan basıncının serebral otoregülasyon sınırları içerisinde tutulması, normokapni sağlanması, venöz dönüşü bozabilecek baş aşağı pozisyondan ve serebral kan akımını azaltabilecek oturur pozisyondan kaçınılması önerilmiştir (97,98).

8.3. CADASIL ve Kateter Anjiyografi

CADASIL hastalarında serebral anjiyografiye ilişkin çoğu rapor kan damarlarının normal görünümde olduğuna ancak hafif distal

değişiklikler olabileceğine işaret etmiştir (99). Serebral kateter anjiyografi yapılan CADASIL hastalarının %69'unda (11/16) saatler – haftalar süren nörolojik semptomlar olduğu bildirilmiştir (100). 2023 Amerikan Kalp Birliği rehberi, CADASIL klinik veya genetik tanısının serebral kateter anjiyografi için göreceli kontrendikasyon kabul edilmesi gerektiğini, bununla birlikte, akut büyük damar oklüzyonu olan akut inme hastalarında sadece diagnostik değil terapötik amaçla kateter prosedürü yapılabileceğini belirtmiştir (78).

9. SONUÇ

Sonuç olarak, herediter SKDH içerisinde en yaygın olan CADASIL ile ilgili bilgilerimiz son dekadlarda artmış, genetik testlerin daha yaygın kullanılmasıyla birlikte hastalığın daha geç başlangıçlı ve daha hafif formları olduğu, hastaların sıklıkla vasküler risk faktörlerine sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca patojenitesi belirsiz ve değişken penetranslı mutasyonların da gittikçe artan biçimde saptanması, genetik test sonuçlarının uygun biçimde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Genetik test için triajı sağlayabilecek sensitif ve spesifik nörogörüntüleme bulgularının belirlenmesi ve etkili ve güvenli tedavilerin uygulanabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9(7): 689-701.
2. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386(10004): 1698-1706.
3. Tan RYY, Traylor M, Megy K, et al. NIHR BioResource: Rare Diseases Consortium. How common are single gene mutations as a cause for lacunar stroke? A targeted gene panel study. *Neurology* 2019; 93(22): e2007-e2020.
4. Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN, et al. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology* 2012; 78(13): 1025-1027.
5. Razvi SS, Davidson R, Bone I, et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(5): 739-741.
6. Moreton FC, Razvi SS, Davidson R, et al. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL. *Acta Neurol Scand* 2014; 130(3): 197-203.
7. 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(1): 134-141.
8. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in

- CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383(6602): 707-710.
9. Joutel A, Andreux F, Gaulis S, et al. The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J Clin Invest* 2000; 105(5): 597-605.
 10. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, et al. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke* 1993; 24(1): 122-125.
 11. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol* 2014; 24(5): 525-544.
 12. Dziejewska D, Lewandowska E. Pericytes as a new target for pathological processes in CADASIL. *Neuropathology* 2012; 32(5): 515-521.
 13. van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Spilt A, et al. Cerebral hemodynamics and white matter hyperintensities in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(5): 599-604.
 14. Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhautte B, et al. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 1995; 89(6): 500-512.
 15. Sangle N, Baringer JR, Majersik J, et al. CADASIL with multiorgan involvement: a complete autopsy examination report. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(1): 202-205.
 16. Fujiwara Y, Mizuno T, Okuyama C, et al. Simultaneous impairment of intracranial and peripheral artery vasoreactivity in CADASIL patients. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(2): 128-134.
 17. Rufa A, Guideri F, Acampa M, et al. Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Stroke* 2007; 38(2): 276-280.
 18. Kusaba T, Hatta T, Kimura T, et al. Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin Nephrol* 2007; 67(3): 182-187.
 19. Guerrot D, François A, Boffa JJ, et al. Nephroangiosclerosis in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: is NOTCH3 mutation the common culprit? *Am J Kidney Dis* 2008; 52(2): 340-345.
 20. Argirò A, Sciagrà R, Marchi A, et al. Coronary microvascular function is impaired in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur J Neurol* 2021; 28(11): 3809-3813.
 21. Kelleher J, Dickinson A, Cain S, et al. Patient-specific iPSC model of a genetic vascular dementia syndrome reveals failure of mural cells to stabilize capillary structures. *Stem Cell Reports* 2019; 13(5): 817-831.
 22. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009; 8(7): 643-653.
 23. 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): 630-634.
 24. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, et al. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999; 30(6): 1230-1233.
 25. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998; 44(5): 731-739.
 26. Tan RYY, Markus HS. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One* 2016; 11(6): e0157613.
 27. Guey S, Mawet J, Herve D, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia*. 2016; 36(11): 1038-1047.
 28. <https://ichd-3.org> (Son erişim: 24 Aralık 2023).
 29. Schon F, Martin RJ, Prevett M, et al. "CADASIL coma": An underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(2):249-252.
 30. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 413-418.
 31. 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(1): e0190878.
 32. Pan AP, Potter T, Bako A, et al. Lifelong cerebrovascular disease burden among CADASIL patients: Analysis from a global health research network. *Front Neurol* 2023; 14: 1203985.
 33. Chabriat H, Lesnik Oberstein S. Cognition, mood and behavior in CADASIL. *Cereb Circ Cogn Behav* 2022; 3: 100043.
 34. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, et al. CADASIL in a North American family: clinical, pathologic, and radiologic findings. *Neurology* 1998; 51(3): 844-849.
 35. Noh SM, Chung SJ, Kim KK, et al. Emotional disturbance in CADASIL: its impact on quality of life and caregiver burden. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37(3): 188-194.
 36. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology* 2009; 72(10): 905-910.
 37. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, et al. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 175-180.
 38. Brice S, Jabouley A, Reyes S, et al. Modeling the Cognitive Trajectory in CADASIL. *J Alzheimers Dis* 2020; 77(1): 291-300.
 39. Palazzo P, Le Guyader G, Neau JP. Intracerebral hemorrhage in CADASIL. *Rev Neurol (Paris)* 2021; 177(4): 422-430.
 40. Zhang C, Li W, Li S, et al. Intracranial large artery abnormalities and association with cerebral small vessel disease in CADASIL. *Front Neurol* 2020; 11: 726.
 41. Choi EJ, Choi CG, Kim JS. Large cerebral artery involvement in CADASIL. *Neurology* 2005; 65(8): 1322-1324.
 42. Chen CH, Tang SC, Cheng YW, et al. Detrimental effects of intracerebral haemorrhage on patients with CADASIL harbouring NOTCH3 R544C mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(7): 841-843.
 43. Davous P. The natural history of CADASIL. *Stroke* 1999; 30(10): 2247.
 44. 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(pt 11): 2533-2539.
 45. 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(7): 1603-1608.
 46. Jouvent E, Duering M, Chabriat H. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: lessons from neuroimaging. *Stroke* 2020; 51(1): 21-28.

47. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; STRIVE v1. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12(8): 822–838.
48. Auer DP, Putz B, Gossel 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): 443–451.
49. Verdura E, Herve D, Bergametti F, et al. Disruption of a miR-29 binding site leading to COL4A1 upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2016; 80(5): 741–753.
50. Yanagawa S, Ito N, Arima K, et al. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* 2002; 58(5): 817–820.
51. Bersano A, Bedini G, Markus HS, et al; Lombardia GENS-Group. The role of clinical and neuroimaging features in the diagnosis of CADASIL. *J Neurol* 2018; 265(12): 2934–2943.
52. Ramaswamy S, Khasiyev F, Gutierrez J. Brain Enlarged Perivascular Spaces as Imaging Biomarkers of Cerebrovascular Disease: A Clinical Narrative Review. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(24): e026601.
53. Quin E, Dimitrovic A, Grosset L, et al. White Matter Hyperintensities of the Corpus Callosum Are Associated With Clinical Severity in CADASIL. *Stroke* 2023; 54(4): e138–e141.
54. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging* 2010; 31(9): 1629–1636.
55. Chabriat H, Herve D, Duering M, et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Prospective cohort study. *Stroke* 2016; 47(1): 4–11.
56. Jouvent E, Poupon C, Gray F, et al. Intracortical infarcts in small vessel disease: a combined 7-T postmortem MRI and neuropathological case study in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2011; 42(3): e27–30.
57. Osman O, De Guio F, Chabriat H, et al. Why are only some subcortical ischemic lesions on diffusion magnetic resonance imaging associated with stroke symptoms in small vessel disease? *Stroke* 2018; 49(8): 1920–1923.
58. Jouvent E, Viswanathan A, Mangin JF, et al. Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in CADASIL. *Stroke* 2007; 38(6): 1786–1790.
59. Wollenweber FA, Baykara E, Zedde M, et al. Cortical superficial siderosis in different types of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2017; 48(5): 1404–1407.
60. Chen YF, Chen CH, Wu WC, et al. Spatial distribution of cerebral microbleeds reveals heterogeneous pathogenesis in CADASIL. *Eur Radiol* 2022; 32(3): 1951–1958.
61. Liao YC, Hu YC, Chung CP, et al. Intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Prevalence, clinical and neuroimaging features and risk factors. *Stroke* 2021; 52(3): 985–993.
62. Duering M, Karpinska A, Rosner S, et al. Co-aggregate formation of CADASIL-mutant NOTCH3: A single-particle analysis. *Hum Mol Genet* 2011; 20(16): 3256–3265.
63. Peters N, Opherck C, Bergmann T, et al. Spectrum of Mutations in Biopsy-Proven CADASIL: Implications for Diagnostic Strategies. *Arch Neurol* 2005; 62(7): 1091–1094.
64. Kim Y, Choi EJ, Choi CG, et al. Characteristics of CADASIL in Korea: A novel cysteine-sparing Notch3 mutation. *Neurology* 2006; 66(10): 1511–1516.
65. Kim H, Lim YM, Lee EJ, Oh YJ, Kim KK. Clinical and imaging features of patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and cysteine-sparing NOTCH3 mutations. *PLoS ONE* 2020; 15(6): e0234797.
66. Muino E, Gallego-Fabrega C, Cullell N, et al. Systematic review of cysteine-sparing NOTCH3 missense mutations in patients with clinical suspicion of CADASIL. *Int J Mol Sci* 2017; 18(9): 1964.
67. Wollenweber FA, Hanecker P, Bayer-Karpinska A, et al. Cysteine-sparing CADASIL mutations in NOTCH3 show proaggregatory properties in vitro. *Stroke* 2015; 46(3): 786–792.
68. Mukai M, Mizuta I, Ueda A, et al. A Japanese CADASIL patient with homozygous NOTCH3 p.Arg544Cys mutation confirmed pathologically. *J Neurol Sci* 2018; 394: 38–40.
69. Rutten JW, Van Eijsden BJ, Duering M, et al. The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL disease severity: NOTCH3 EGFr 1–6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7–34 pathogenic variant. *Genet Med* 2019; 21(3): 676–682.
70. Rutten JW, Dauwerse HG, Gravesteijn G, et al. Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: Implications for CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(11): 844–853.
71. Cho BPH, Harshfield EL, Al-Thani M, et al. Association of vascular risk factors and genetic factors with penetrance of variants causing monogenic stroke. *JAMA Neurol* 2022; 79(12): 1303–1311.
72. Davous P. CADASIL: A review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998; 5(3): 219–233.
73. Pescini F, Nannucci S, Bertaccini B, et al. The cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: A screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis. *Stroke* 2012; 43(11): 2871–2876.
74. Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, et al. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *J Neurol Sci* 2017; 381: 62–67.
75. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59(8): 1134–1138.
76. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: Diagnosis and therapy: Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2020; 27(6): 909–927.
77. Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a NOTCH3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001; 358(9298): 2049–2051.
78. 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): e452–e464.
79. Reyes S, Kurtz A, Hervé D, et al. Presymptomatic genetic testing in CADASIL. *J Neurol* 2012; 259(10): 2131–2136.
80. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive

- test in Huntington's Disease. *J Med Genet* 1994; 31(7): 555-559.
81. Hack RJ, Cerfontaine MN, Gravesteijn G, et al. Effect of NOTCH3 EGFr group, sex, and cardiovascular risk factors on CADASIL clinical and neuroimaging outcomes. *Stroke* 2022; 53(10): 3133-3144.
 82. Brice S, Reyes S, Jabouley A, et al. Trajectory pattern of cognitive decline in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* 2022; 99(10): e1019-e1031.
 83. Zieren N, Duering M, Peters N, et al. Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurobiol Aging* 2013; 34(2): 400-407.
 84. Shindo A, Tabei KI, Taniguchi A, et al. A nationwide survey and multicenter registry-based database of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 216.
 85. Muppa J, Yaghi S, Goldstein ED. Antiplatelet use and CADASIL: A retrospective observational analysis. *Neurol Sci* 2023; 44(8): 2831-2834.
 86. 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): 491-498.
 87. Goldstein ED, Badi MK, Klaas JP, et al. A cross-sectional analysis of migraine-related disability in CADASIL: A Mayo Clinic cohort. *Neurologist* 2019; 24(6): 161-164.
 88. Glover PA, Goldstein ED, Badi MK, et al. Treatment of migraine in patients with CADASIL: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Clin Pract* 2020; 10(6): 488-496.
 89. Martikainen MH, Roine S. Rapid improvement of a complex migrainous episode with sodium valproate in a patient with CADASIL. *J Headache Pain* 2012; 13(1): 95-97.
 90. Donnini I, Nannucci S, Valenti R, et al. Acetazolamide for the prophylaxis of migraine in CADASIL: A preliminary experience. *J Headache Pain* 2012; 13(4): 299-302.
 91. Huang L, Yang Q, Zhang L, et al. Acetazolamide improves cerebral hemodynamics in CADASIL. *J Neurol Sci* 2010; 292(1-2): 77-80.
 92. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008; 7(4): 310-318.
 93. Posada JJ, Ferrero M, Lopez-Valdes E, et al. Tratamiento con galantamina en la demencia asociada a CADASIL [Galantamine therapy in dementia associated with CADASIL]. *Rev Neurol* 2008; 47(6): 299-300.
 94. Donnini I, Rinnoci V, Nannucci S, et al. Pregnancy in CADASIL. *Acta Neurol Scand* 2017; 136(6): 668-671.
 95. Roine S, Poyhonen M, Timonen S, et al. Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. *Neurology* 2005; 64(8): 1441-1443.
 96. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25(2): 216.
 97. Dieu JH, Veyckemans F. Perioperative management of a CADASIL type arteriopathy patient. *Br J Anaesth* 2003; 91(3): 442-444.
 98. Korbon GA. Perioperative Stroke: Comment *Anesthesiology* 2021; 135(4):760-761.
 99. Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Summary of the proceeding of the first international workshop on CADASIL. Paris, May 19-21, 1993. *Stroke* 1994; 25(3): 704-707.
 100. Dichgans M, Petersen D. Angiographic complications in CADASIL. *Lancet* 1997; 349: 776-777.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: ÖKY. Konsept: ÖKY. Tasarım: ÖKY. Veri Toplama veya İşleme: ÖKY. Analiz veya Yorum: ÖKY. Literatür Taraması: ÖKY. Yazma: ÖKY.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.