

## ЦЕРЕБРАЛНА АУТОЗОМНО ДОМИНАНТНА АРТЕРИОПАТИЈА СА СУБКОРТИКАЛНИМ ИНФАРКТИМА И ЛЕУКОЕНЦЕФАЛОПАТИЈОМ (*CADASIL*) – ПРИКАЗ ТРИ БОЛЕСНИКА ИЗ СРБИЈЕ

Јасна ЗИДВЕРЦ-ТРАЈКОВИЋ<sup>1</sup>, Весна ЛАЧКОВИЋ<sup>2</sup>, Александра ПАВЛОВИЋ<sup>1</sup>,  
Милош БАЈЧЕТИЋ<sup>2</sup>, Звонко ЦАРЕВИЋ<sup>3</sup>, Гордана ТОМИЋ<sup>1</sup>, Горана МАНДИЋ<sup>1</sup>,  
Милица МИЈАЈЛОВИЋ<sup>1</sup>, Загорка ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Надежда ШТЕРНИЋ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>3</sup>Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Церебрална аутозомно доминантна артериопатија са субкортикалним инфарктима и леукоенцефалопатијом (*CADASIL*) је наследна микроангиопатија која доводи до понављаних можданих удара и васкуларне деменције у млађем и средњем одраслом добу. Ова дијагноза се поставља на основу типичне клиничке слике и типичног налаза магнетне резонанције (МР) мозга, а потврђује биопсијом суралног живца, мишића и коже, као и генетском анализом. За *CADASIL* су одговорне мутације *Notch3* гена на хромозомском локусу *19p13*. У раду су приказана три болесника из две породице из Србије код којих је клиничка сумња на *CADASIL* потврђена патохистолошким прегледом.

**Прикази болесника** Код првог приказаног болесника мигрена (од које је патио од тринаесте године), мождани удар без васкуларних фактора ризика и постепени развој васкуларне деменције чинили су типичну клиничку слику *CADASIL*, која је после седам година потврђена патолошким прегледом. Други приказани болесник није испуњавао клиничке критеријуме за постављање дијагнозе *CADASIL*. Сматрало се да је мождани удар изазван васкуларним факторима ризика – шећерном болешћу и хипертензијом. Етиолошка дијагноза је постављена тек када су се код брата болесника, код којег нису забележени фактори ризика за васкуларну болест, јавиле сличне клиничке манифестације.

**Закључак** До развоја нових неуровизуелизационих метода, пре свега МР, као и техника патохистолошких и генетских анализа, сматрало се да је *CADASIL* ретка болест. Сада се, међутим, широм света препознаје све већи број породица с овим ентитетом. Вероватно је ипак да *CADASIL* често остаје недијагностикован. Код приказана три болесника из Србије *CADASIL* је потврђен патохистолошким прегледом.

**Кључне речи:** *CADASIL*; патохистологија; васкуларна деменција

### УВОД

Церебрална аутозомно доминантна артериопатија са субкортикалним инфарктима и леукоенцефалопатијом (*CADASIL*) је наследна микроангиопатија која доводи до понављаних можданих удара и васкуларне деменције у млађем и средњем одраслом добу [1]. Ван Богарт (*Van Bogart*) је 1955. године описао клиничку слику две сестре оболеле од наследне и брзонапредујуће деменције за коју се сматрало да одговара овом ентитету, међутим, први потпуни опис и акроним *CADASIL* потиче од Турније-Ласерва (*Tournier-Lasserre*) и сарадника 1991. године [2].

Дијагноза *CADASIL* се поставља на основу типичне клиничке слике и типичног налаза магнетне резонанције (МР) мозга, а потврђује биопсијом суралног живца, мишића и коже, као и генетском анализом. Клиничку слику одликују понављани церебрални исхемијски догађаји удружени са деменцијом, депресијом и мигреном. Болест се испољава између 30. и 50. године, с изузетком мигрене, која може да се јави неколико деценија раније, у адолесценцији. Болест се јавља једнако често и код мушкараца и код жена, а после трајања од 14 до 20 година болесник умире око 65. године [3, 4].

До развоја нових неуровизуелизационих метода, пре свега МР, као и техника патохистолошких и генетских анализа, сматрало се да је *CADASIL* ретка болест, међутим, широм света се препознаје све већи број породица чији чланови пате од ове болести, па се сматра да овај ентитет често остаје непрепознат [4].

У раду су приказана три болесника из две породице из Србије код којих је клиничка сумња на *CADASIL* потврђена патохистолошким прегледом.

### ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 45 година, квалификовани радник из Горњег Милановца, ожењен и отац једног детета, примљен је на Одељење ургентне неурологије Клиничког центра Србије у Београду априла 1998. године због нагло настале слабости левостраних удова. У личној анамнези добијен је податак о повременим главобољама мигренског типа, од којих је патио од 13. године. Негирао је факторе ризика за васкуларну болест. У породичној анамнези добијен је податак о томе да је отац болесника имао мождани удар у 59, а стриц у 57. години. Отац, стриц и син болесника су такође патили од повремених главобоља сличних мигрени.

При прегледу соматски налаз је био потпуно нормалан. Неуролошки налаз је указао на левострану спазичну хемипарезу средњег степена изражености са левостраном хемихипестезијом лица и тела, позитивни дезинхибициони феномен и изражену депресивност. Неуропсихолошко испитивање је показало благо смањење егзекутивних функција и дугорочног декларативног памћења. Стандардна лабораторијска испитивања, имунолошке анализе крви, преглед ликвора (цитобиохемија и изоелектрично фокусирање), интернистички налаз с електрокардиографијом (ЕКГ), преглед очног дна и налаз електроенцефалографије (ЕЕГ) били су такође нормални. Налаз компјутеризоване томографије (СТ) мозга показао је обострано перивентрикуларно конфлуентне зоне леукоенцефалопатије са лакунарним инфарктима у пределу предњег крака капсуле интерне с леве стране, путамена и таламуса са десне. Због можданог удара без утврђених фактора ризика за васкуларну болест, као и описаног налаза СТ прегледа мозга, постављена је сумња на CADASIL.

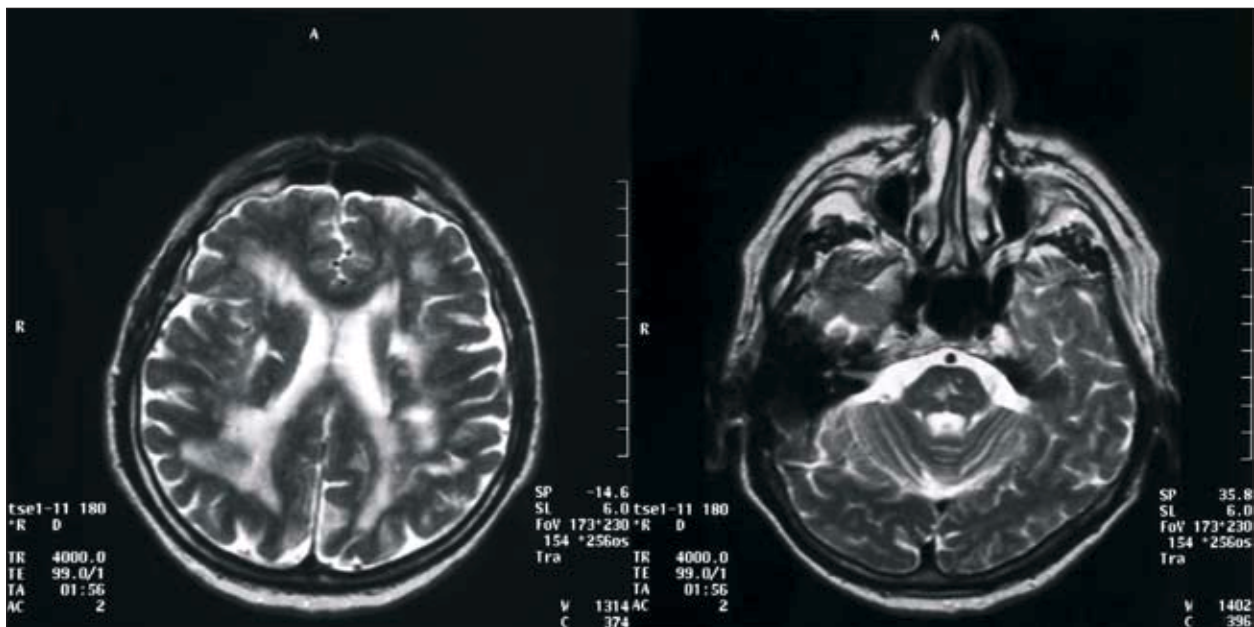
У наредне две године, упркос примењеној антиагрегационој терапији, болесник је имао још два изолована мождана удара због којих је лечен у регионалном здравственом центру. Јула 2005. године, због нагло настале слабости десне половине тела с израженом сензоримоторном дисфазијом, болесник је поново примљен на болничко лечење у Институту за неурологију КЦС. Неуролошки налаз је показао спазичну бихемипарезу и псеудобулбарну парализу, док је неуропсихолошко испитивање потврдило даље смањење егзекутивних функција и дугорочног памћења уз емотивну инконтиненцију и депресивност. Пона-

вљане анализе поново нису откриле васкуларне факторе ризика. Налаз МР мозга је указао на вишеструке и сливене промене нехомогено повишеног интензитета сигнала у *T2W* и *FLAIR*, сниженог у *T1W*, ло-



**СЛИКА 2.** Патохистолошки препарат коже првог приказаног болесника (електронска микроскопија): депозити *GOM* и дегенеративно измењена глаткомишићна ћелија у медији артериоле.

**FIGURE 2.** Ultrastructural examination of the skin of the first presented patient: *GOM* deposits and degenerating smooth muscle cells of the arteriolar media.



**СЛИКА 1.** Налаз МР прегледа главе првог приказаног болесника показује вишеструке и сливене промене нехомогено повишеног интензитета сигнала у *T2W* и *FLAIR*, сниженог у *T1W*, локализоване у полуовалним центрима и перивентрикуларно, наглашено паријетоокципитално с лакунарним лезијама истих МР одлика у регији инсуле и предњег темпоралног пола с леве стране и можданог стабла.

**FIGURE 1.** Brain MRI of the first presented patient shows multiple and confluent abnormalities with nonhomogeneous signal intensity increase on T2-weighted images and FLAIR, and decrease on T1-weighted images, located in centrum semiovale and periventricular regions, mostly parietooccipitally, with lacunar lesions with the same MRI characteristics in the region of insula, anterior temporopolar on the left and brainstem.

кализоване у полуовалним центрима и перивентрикуларно, наглашено паријетоокципитално са лакунарним лезијама истих МР обележја у регији инсуле и предњег темпоралног пола с леве стране, као и у пределу možданог стабла (Слика 1).

Патохистолошка потврда *CADASIL* урађена је 2005. године. Преглед артериола коже електронским микроскопом открио је типичне депозите електронски густог гранулираног осмиофилног материјала (*GOM*) у медији, унутар задебљале базалне мембране крвног суда, у непосредној близини дегенеративно промењене глаткомишићне ћелије (Слика 2).

### ПРИКАЗ ДРУГОГ И ТРЕЋЕГ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 45 година, бравар из Панчева, ожењен и отац једног детета. Прво испољавање болести са нагло насталим вертигинозним синдромом јавило се у 37. години, због чега је примљен је на Одељење ургентне неурологије КЦС. У личној анамнези добијен је податак о шећерној болести, од које је боловао три године уз примену оралних антигликемијских лекова. Дуго година је пушио цигарете, а повремено и конзумирао алкохол. У породичној анамнези забележен је податак о оцу који је имао možдани удар и умро у Психијатријској болници у Ковину у 37. години. Мајка болесника такође је патила од шећерне болести.

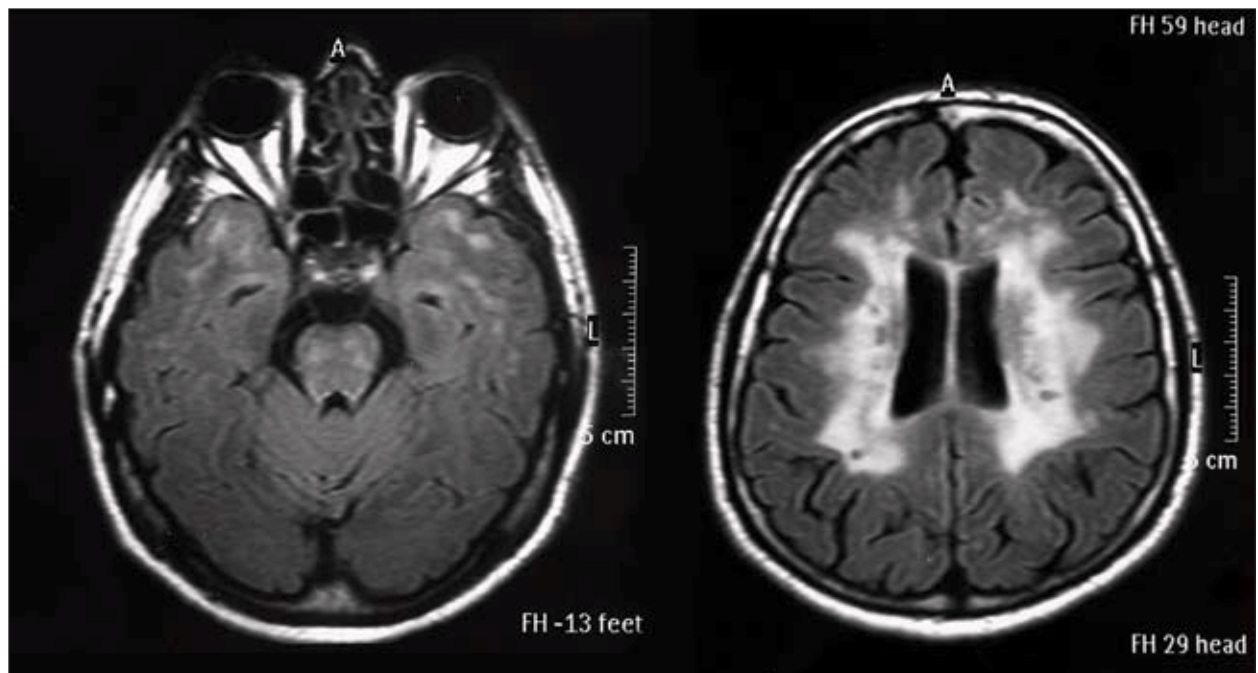
При прегледу је забележен повишен артеријски притисак (150/90 *mm Hg*), док су остали соматски налази били нормални. У неуролошком налазу установљен је „синдром један и по” уз деснострану атаксичну

хемипарезу. Мини-ментал скор (*MMSE*) је био 29/30. Лабораторијске анализе су показале нерегулисану шећерну болест, а урађени *CT* преглед мозга је указао на исхемијску лезију у горњем делу понса парацентрално лево уз субкортикалну леукоенцефалопатију.

Током лечења булбомоторни налаз се поправио, а болесник се редовно надгледао и подвргавао контролним прегледима, на којима је дијагностикована резидуална блага деснострана хемипареза. Нових možданих удара није било. МР преглед главе обављен је два пута са размаком од пет година. Налаз МР је показао истоветну слику: мултифокалне лакунарне исхемије супратенторијално и инфратенторијално удружене са субкортикалном исхемијском енцефалопатијом (Слика 3). Неуропсихолошко испитивање, обављено два пута са размаком од шест година, показала је јасну субкортикално-префронталну дисфункцију блажег степена, без напретка болести.

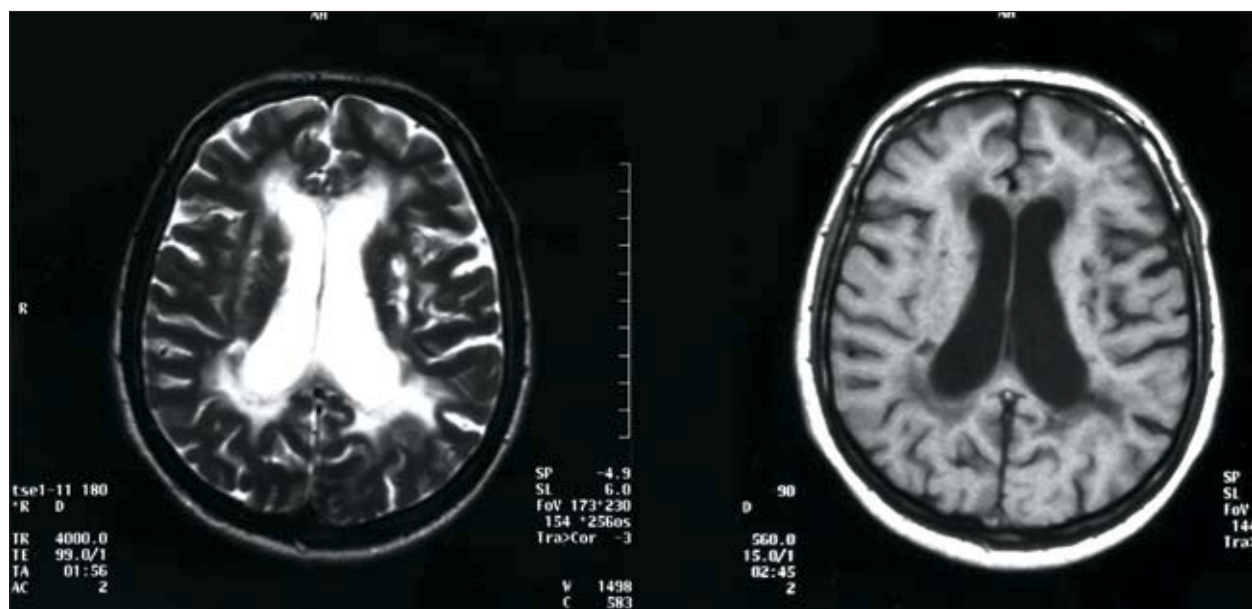
Почетком 2006. године, због нестабилног хода и забравности, прегледан је рођени брат приказаног болесника, који је четири године млађи од њега.

Мушкарац стар 41 годину, незапослен, живи у истом домаћинству у Панчеву, ожењен и отац двоје деце. Према подацима добијеним од родбине, болесник је био нестабилан при ходању и забораван последње две године, и ове тешкоће су биле све израженије. При прегледу болесник је био нормотензиван. У неуролошком налазу је утврђена деснострана атаксична хемипареза, а *MMSE* је био 22/30. Неуропсихолошко испитивање је указало на субкортикалну деменцију средњег степена изражености. Стандардна лабораторијска испитивања, имунолошке анализе крви, преглед ликвора (цитобиохемија и изоелектрично



**СЛИКА 3.** Налаз МР прегледа главе другог приказаног болесника: мултифокалне лакунарне исхемије супратенторијално и инфратенторијално удружене са субкортикалном исхемијском леукоенцефалопатијом.

**FIGURE 3.** Brain MRI of the second presented patient: multifocal lacunar infarcts located supra- and infratentorially associated with subcortical ischaemic leukoencephalopathy.



**СЛИКА 4.** Налаз МР прегледа главе трећег приказаног болесника: конфлуентне лезије у перивентрикуларним регионима мозга, секвенце T2W и T1W.

**FIGURE 4.** Brain MRI of the third presented patient: confluent lesions in subcortical regions, T2W and T1W images.

фокусирање), интернистички налаз са ЕКГ, преглед очног дна и ЕЕГ су били нормални. МР преглед мозга је показао конфлуентне хиперинтензне лезије субкортикално и у пределу можданог стабла (Слика 4).

Због сумње на *CADASIL*, урађен је патохистолошки преглед коже и суралног живца болесника и дијагноза је потврђена (Слика 5). Затим су урађени биопсија коже и патохистолошки преглед добијеног материјала код старијег брата, код којег је такође постављена дијагноза *CADASIL*.

Даљи ток болести код овог болесника био је прогресиван; током шестомесечног периода надгледања болесник је доживео још два мождана удара, а на контролном неуролошком прегледу дијагностикована је спазична бихемипареза.

## ДИСКУСИЈА

Приказана су три болесника са дијагнозом *CADASIL* која су лечена у Институту за неурологију КЦС, чија је дијагноза потврђена патохистолошким прегледом у Институту за хистологију и ембриологију Медицинског факултета у Београду. Клиничко испољавање болести код првог приказаног болесника било је типично и, када се упореди с елементима клиничке слике који чине клинички налаз *CADASIL*, уочава се да је испуњавао све наведене критеријуме за постављање дате дијагнозе (Табела 1). У клиничкој слици забележени су и псеудобулбарни симптоми, који, заједно са поремећајима ходања, уринском инконтиненцијом и епилептичким нападима, често чине део клиничке слике *CADASIL* [5].

Удруженост сливених промена беле масе мозга и лакунарних инфаркта, која је уочена на налазу МР мо-



**СЛИКА 5.** Патохистолошки препарат коже трећег приказаног болесника (електронска микроскопија): депозити GOM и фрагменти глаткомишићних ћелија у медији артериоле.

**FIGURE 5.** Ultrastructural examination of the skin of the third presented patient: GOM deposits and the fragments of smooth muscle cells in the arteriolar media.

зга првог болесника, такође је типична за *CADASIL*. Описују се две врсте промена: леукоенцефалопатија и лакунарни инфаркти. Најупадљивије су леукоенцефалопатске промене, које се приказују као велике сливене мрље у белој маси, високог интензитета сигнала на T2W и протонским секвенцама, најчешће за-

**ТАБЕЛА 1.** Клинички критеријуми за постављење дијагнозе *CADASIL*.  
**TABLE 1.** The clinical criteria for *CADASIL* diagnosis.

<b>Почетак болести пре 50. године</b> <b>Disease onset before the age of 50</b>
Постојање бар два од следећих клиничких налаза: напад са сталним неуролошким знацима сличан срчаном удару, мигрена, поремећаји расположења, субкортикална деменција Presence of at least two of the following clinical findings: stroke-like episodes with permanent neurological signs, migraine, mood changes, subcortical dementia
Изостанак фактора ризика за васкуларне болести Absence of vascular risk factors
Аутозомно доминантно наслеђивање Autosomal-dominant pattern of inheritance
MP: лезија беле масе без кортикалних инфаркта MRI: white matter lesion without cortical infarcts

ступљене у предњим деловима темпоралних и перивентрикуларним деловима окципиталних режњева. Лакунарни инфаркти су локализовани у перивентрикуларној белој маси, унутрашњој и спољашњој капсули, базалним ганглијама, таламусу, понсу и корпусу калосуму [6]. Многе лезије уочене на налазу MP су клинички „неме”, што је показано откривањем ових промена код породица чији чланови пате од асимптоматског облика *CADASIL* [1]. Док неке студије указују на то да су тежина деменције и онеспособљености директно повезане с величином MP промена [7, 8], друге, које су обухватиле мањи број недементних особа код којих је *CADASIL* доказан, ово не потврђују [9, 10]. Сматрамо значајним да је клиничка сумња на *CADASIL* код првог приказаног болесника постављена седам година пре него што су технички услови омогућили потврду дијагнозе.

Клиничке манифестације другог приказаног болесника су биле мање типичне. Болесник је доживео један мождани удар и добро се опоравио после њега, а неуропсихолошко испитивање је показало непрогресивно и благо когнитивно оштећење. Код овог болесника су уочени значајни фактори ризика за настанак васкуларних болести, који су се сматрали довољним да објасне настанак можданог удара у млађем животном добу. Упркос типичном CT и MP налазу, клиничка сумња на *CADASIL* је постављена тек после прегледа брата оболелог, код којег нису постојали васкуларни фактори ризика. Сматрамо значајним да је клиничка сумња на *CADASIL* код другог болесника постављена на основу сличности MP промена код блиског сродника.

Дијагноза *CADASIL* код приказаних болесника потврђена је патохистолошким прегледом артериола коже. Мали субкортикални инфаркти и дифузне промене беле масе су последица неатеросклеротичке, неамилоидне и неинфламаторне артериопатије. Преглед електронским микроскопом артериола пречника 100-400  $\mu\text{m}$  открива типичне депозите електронски густог гранулираног осмиофилног материјала (*GOM*) у медији артериола, унутар задебљале базалне мембране крвног суда често у блиском контакту са дегенеративном промењеним глаткомишићним ћелијама [11]. Сматра

се да ове промене нарушавају интегритет хематоенцефалне баријере и смањују церебрални крвни проток. Клиничке манифестације *CADASIL* су везане за мозак, међутим, то је системска васкулопатија, па се патохистолошка анализа врши на ткиву добијеном биопсијом коже и суралног живца. Полутанки пресеци се боје толuidним плавим и метаминским сребром и анализирају помоћу светлосног микроскопа. Патохистолошки препарати коже показују задебљање васкуларног зида и облитерацију лумена. Ултратанки исечци се контрастирају уранил-ацетатом и олово-цитратом и анализирају трансмисионим електронским микроскопом, што омогућава да се визуелизује *GOM*, главни структурни критеријум за дијагнозу *CADASIL* [11]. *GOM* је непознате природе. Показано је да не садржи амилоид, еластин, калцијум, гвожђе, метале, имуноглобулине, комплемент и катепсин [11]. На препаратима се уочавају и глаткомишићне ћелије у различитим стадијумима апоптозе, задебљање базалне ламине, губитак ендотелних међућелијских спојева, увећане митохондрије ендотела измењене структуре и тамног матрикса [4]. Препарати суралног живца прегледани светлосним микроскопом показују дегенеративне промене са бројним атрофичним мијелинским нервним влакнима и измењеним крвним судовима ендонеуријума. Налаз електронске микроскопије живца показује инклузије различитих врста и дегенеративне промене у Швановим ћелијама, субаксолемална мембранозна тела у аксоплазми и мембранозна тела у проширеним Шмит-Лантермановим инцизурама [11].

Године 1996. препознат је генски поремећај одговоран за *CADASIL*. Није било могућности да се дијагноза *CADASIL* код приказаних болесника потврди и на овај начин. Генетске студије су показале да је узрок настанка *CADASIL* тачкаста мутација *Notch3* гена на локусу *D19S226* хромозома 19, која доводи до оштећења и губитка глаткомишићних ћелија малих артерија и артериола [12]. *Notch3* припада породици *Notch* гена, који имају пресудну улогу у васкулогенези и ангиогенези током развоја ембриона, а код одраслог организма у хомеостази васкуларних глаткомишићних ћелија [12]. *Notch3* ген је веома дугачак, те је до данас описано више од 100 *CADASIL* мутација [4]. Последице мутације су измењена активација рецептора и измењено преношење сигнала, међутим, тачан механизам дегенерације глаткомишићних ћелија још није познат [13].

Патохистолошка потврда има високу специфичност и малу осетљивост, међутим, велики број генетских варијација чини генетско дијагностиковање *CADASIL* прилично скупим и због тога недоступним великом броју медицинских установа [4]. Највећи број досад доказаних случајева *CADASIL* потиче из земаља западне Европе [4], међутим, све већи број породица се описује и у земљама нашег окружења [14-16]. Засада потпунијих епидемиолошких података за *CADASIL* у Србији нема, а ово су три прва доказана болесника из Србије.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps on chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993; 3:256-9.
2. Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG. Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 1991; 22:1297-302.
3. Chabriat H, Vahedi K, Iba Zizen MT, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995; 346:934-9.
4. Federico A, Bianchi S, Dotti MT. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis. *Neurol Sci* 2005; 26:117-24.
5. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998; 44:731-9.
6. Lesnik Oberstein SAJ, van den Boom R, Middelkoop HAM, et al. Incipient CADASIL. *Arch Neurol* 2003; 60:707-12.
7. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998; 51:452-7.
8. Dichgans M, Filippi M, Brüning R, et al. Quantitative MRI in CADASIL. Correlation with disability and cognitive performance. *Neurology* 1999; 52:1361-9.
9. Taillia H, Chabriat H, Kurtz A, et al. Cognitive alterations in nondemented CADASIL patients. *Cerebrovasc Dis* 1997; 8:97-101.
10. Trojano L, Ragno M, Manca A, Caruso G. A kindred affected by cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a 2-year neuropsychological follow-up. *J Neurol* 1998; 245:217-22.
11. Ruchoux MM, Maurage CA. CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:947-64.
12. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383:707-10.
13. Opherck C, Peters N, Holtmannspotter M, Gschwendtner A, Muller-Myhsok B, Dichgans M. Heritability of MRI lesion volume in CADASIL. Evidence for genetic modifiers. *Stroke* 2006; 28 [in press].
14. Ragno M, Fabrizi GM, Cacchio G, et al. Two novel Italian CADASIL families from Central Italy with mutation CGC-TGC at codon 1006 in the exon 19 Notch3 gene. *Neurol Sci* 2006; 27:252-6.
15. Vikelis M, Xifaras M, Mitsikostas DD. CADASIL: a short review of the literature and a description of the first family from Greece. *Funct Neurol* 2006; 21:77-82.
16. Uyguner ZO, Siva A, Kayserili H, et al. The R110C mutation in Notch3 causes variable clinical features in two Turkish families with CADASIL syndrome. *J Neurol Sci* 2006; 246:123-30.

## CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL) – THREE CASE REPORTS FROM SERBIA

Jasna ZIDVERC-TRAJKOVIĆ<sup>1</sup>, Vesna LAČKOVIĆ<sup>2</sup>, Aleksandra PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, Miloš BAJČETIĆ<sup>2</sup>, Zvonko CAREVIĆ<sup>3</sup>, Gordana TOMIĆ<sup>1</sup>, Gorana MANDIĆ<sup>1</sup>, Milija MIJAJLOVIĆ<sup>1</sup>, Zagorka JOVANOVIĆ<sup>1</sup>, Nadežda ŠTERNIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute of Histology and Embryology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

<sup>3</sup>Institute of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary microangiopathy leading to recurrent strokes and vascular dementia in young and middle-aged patients. The diagnosis of CADASIL is based on typical clinical presentation and characteristic magnetic resonance imaging (MRI) changes, and has to be confirmed by biopsy of the sural nerve, muscle and skin, as well as by genetic analysis. Mutations within the Notch3 gene were identified as the underlying genetic defect in CADASIL.

**CASE OUTLINE** The clinical manifestations of the first presented patient with migraine from the age of thirteen, stroke without vascular risk factors and stepwise progression of vascular dementia comprising the typical clinical picture of CADASIL, were confirmed after seven years with pathological verification. The second presented case did not satisfy the clinical criteria for CADASIL. His stroke was considered to be related with vascular risk factors – diabetes mellitus and hypertension. The aetiological diagnosis was established only

when his brother without vascular risk factors presented with similar clinical manifestations.

**CONCLUSION** Until the development of the new neuroimaging techniques like MRI, pathologic and genetic analysis, CADASIL was considered as a rare disorder. However, the increasing number of CADASIL families has been identified throughout the world showing that this entity is usually underdiagnosed. This article presents three patients from two Serbian families with clinical suspicion of CADASIL verified by pathologic examination.

**Key words:** CADASIL; pathohistology; vascular dementia

Jasna ZIDVERC-TRAJKOVIĆ  
Institut za neurologiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 6, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 4122, lokal 119  
E-mail: jzidverc@gmail.com