



Akreditasi PB IDI-3 SKP

## Tinjauan Klinis CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*)

**Danar Dwi Anandika**

Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

### ABSTRAK

CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) adalah penyakit hereditas langka dengan prevalensi 4,14 per 100.000. Penyakit ini disebabkan mutasi gen Notch 3 pada kromosom 19. Manifestasi klinisnya bervariasi dengan *onset* gejala awal migrain dengan aura. Pada tahap lanjut akan dijumpai lesi infark multipel di area subkortikal. Pasien juga dapat mengalami gangguan psikiatri dan *neurobehaviour*. Tidak ada terapi kausal, dapat diberikan terapi simptomatik.

**Kata kunci:** CADASIL, penyakit hereditas

### ABSTRACT

CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) is a rare hereditary disease with a prevalence of 4.14 per 100,000. The disease is caused by a mutation of the Notch 3 gene on chromosome 19. The clinical manifestations vary with the onset of initial symptoms is migraine with aura. In advanced stages, there will be multiple infarct lesions in the subcortical area. Patients may also experience psychiatric and neurobehavioral disorders. There is no causal therapy, only symptomatic therapy. **Danar Dwi Anandika.** Clinical Review on CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*)

**Keywords:** CADASIL, hereditary disease

### PENDAHULUAN

CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) adalah penyakit hereditas bersifat autosomal dominan, ditandai oleh infark subkortikal multipel serta akumulasi demielinisasi progresif di otak. Infark area subkortikal ini akan menyebabkan disabilitas dan demensia.<sup>1</sup> Manifestasi klinis CADASIL bermacam – macam, paling sering nyeri kepala berulang dengan pola menyerupai migrain, defisit neurologis fokal (karena infark), dan pada tahap lanjut dapat dijumpai gangguan neuropsikiatri progresif seperti demensia.<sup>2</sup>

Pada tahun 1976, dilakukan observasi klinis pada seorang pasien 50 tahun dengan *stroke*

iskemik tanpa faktor risiko apapun. Hasil *CT scan* kepalanya menunjukkan infark subkortikal multipel dan perubahan *white matter*. Pasien diberi aspirin dan diikuti perkembangannya selama 20 tahun hingga kematiannya, saat itu pasien telah mengalami gangguan *gait* dan keseimbangan serta demensia. Pasien memiliki dua orang anak; pada usia sekitar 30 tahun, mereka mengalami *stroke* iskemik ringan; didapatkan gambaran infark dan perubahan *white matter* pada MRI sama seperti yang dijumpai pada ayahnya.<sup>3</sup> Kasus serupa pada tahun 1955, dilaporkan oleh Van Bogaert terjadi pada dua wanita bersaudara dari Belgia.<sup>23</sup> Mereka memiliki gejala-gejala demensia, gangguan *gait*, *pseudobulbar palsy*, kejang, dan defisit neurologis fokal. Kedua bersaudara tersebut meninggal pada usia 36

dan 43 tahun setelah mengalami demensia yang progresif. Ayahnya meninggal pada usia 51 tahun karena *stroke*.

### ETIOLOGI

CADASIL merupakan penyakit hereditas autosomal dominan karena mutasi gen yang mengkode reseptor transmembran Notch 3, yang terletak pada kromosom 19.<sup>2,3</sup> Penyakit ini dilaporkan di beberapa negara dari semua benua. Prevalensi mutasi gen Notch 3 diperkirakan 4,14 tiap 100.000 penduduk.<sup>4</sup>

Notch 3 merupakan sumber masalah pada CADASIL. Gen ini terdiri dari 33 ekson dan memiliki peran penting menjaga stabilitas struktural dan fungsional *vascular smooth muscle cells* (VSMC).<sup>2</sup> Lebih dari 150 mutasi



telah ditemukan dan dikelompokkan menjadi beberapa kluster, yaitu mutasi pada ekson 3,4,5,8, dan 11.<sup>1</sup> Mutasi tersebut menyebabkan substitusi sistein dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR) pada *domain* N-terminal ekstraseluler, sehingga akan menghasilkan residu sistein yang tidak berpasangan.<sup>2,3</sup> Sebanyak 70% mutasi ditemukan pada ekson 3 dan 4 yang mengkodekan EGF 1-6.<sup>1,3</sup>

**KLINIS**

Manifestasi klinis pertama CADASIL adalah migrain dengan aura.<sup>7</sup> Rata – rata *onset* migrain aura sekitar usia 30 tahun; pada wanita 10 tahun lebih awal dibanding laki – laki. Gejala aura yang sering muncul seperti gejala visual atau sensorik progresif berlangsung sekitar 20 – 30 menit, diikuti nyeri kepala berdenyut selama beberapa jam; pada beberapa pasien dapat menjadi sangat berat.<sup>8,9</sup>

Gejala selanjutnya adalah *stroke* iskemik tanpa faktor risiko apapun. *Stroke* iskemik timbul karena residu sistein pada pembuluh darah kecil di area subkortikal yang mulai muncul pada usia 30 - 40 tahun. Tipe defisit neurologis yang terjadi khas, yaitu sindrom lakunar klasik seperti defisit motorik atau sensorik unilateral dan *ataxic hemiparesis – dysarthria*. Afasia, hemianopia, dan gangguan kortikal lainnya jarang terjadi.<sup>2</sup>

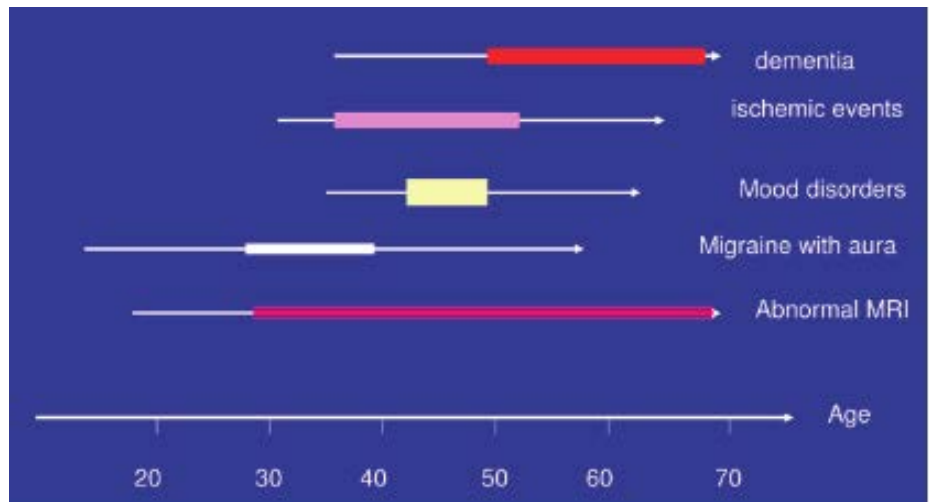
Akumulasi lesi iskemik yang progresif dapat berkontribusi terhadap manifestasi gangguan kognitif. Hampir 1/3 pasien CADASIL akan mengalami demensia. Insidens akan meningkat seiring bertambahnya usia.<sup>2</sup> Perubahan kognitif pada dewasa muda yang paling awal ditemukan adalah gangguan fungsi eksekutif (hampir 100% pada usia 35 – 50 tahun) dan gangguan atensi (69%).<sup>24</sup> Beberapa tes yang dapat digunakan antara lain *forward* dan *backward digit span*, *trial making B*, *Stroop test*, *digit – symbol correlation*, *Wisconsin cards test*, *Rey-Osterreith figure memory test*.<sup>2</sup> Kejang pada CADASIL dengan frekuensi 5 – 10% terjadi pada usia 50 tahun. Kebanyakan kasus dapat diatasi dengan antikonvulsan, beberapa dapat berkembang menjadi status epileptikus.

Selain itu, 20 – 40% pasien CADASIL dapat mengalami gangguan psikiatri seperti gangguan *mood* dan depresi. Adanya lesi pada lokasi spesifik seperti ganglia basalis dan *white matter* lobus frontal dapat memengaruhi terjadinya

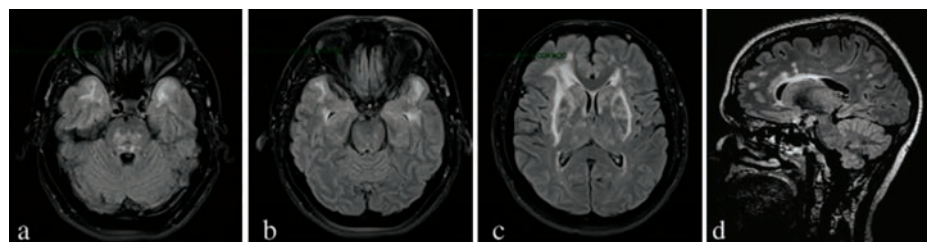
gangguan *mood*.<sup>10</sup> Beberapa manifestasi klinis lain yang sering terjadi adalah gangguan *gait* (90%), inkontinensia urin (80 – 90%), dan gejala pseudobulbar (50%). Pada tahap lebih lanjut,

pasien dapat sama sekali tidak mampu berjalan.<sup>11</sup>

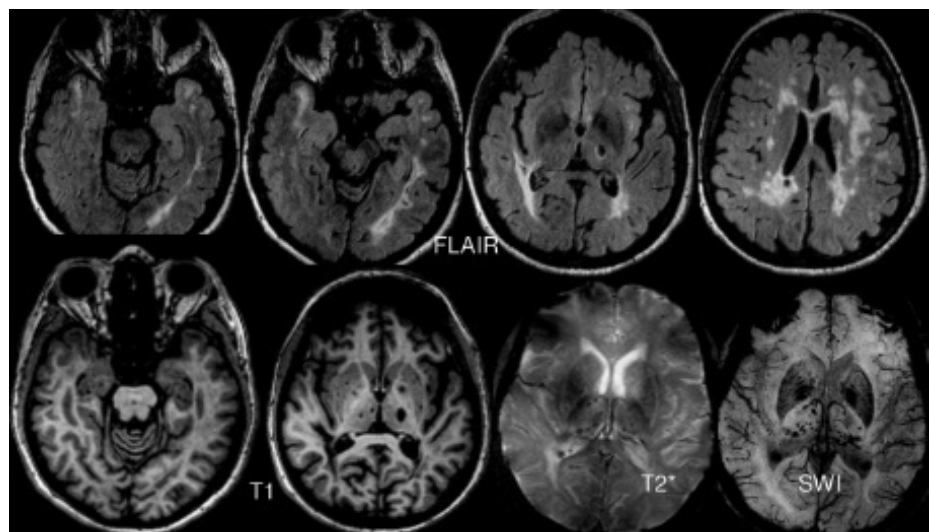
Perjalanan klinis pada CADASIL dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Perjalanan klinis CADASIL<sup>2</sup>



Gambar 2. MRI FLAIR: lesi multifokal di area subkortikal yang melibatkan (a, b) lobus temporal anterior, (a) pons, (c) kapsula eksterna, periventrikular, regio frontoparietal, dan (d) korpus kalosum (Sumber: Di Donato, et al. BMC Medicine. 2017;15:41)



Gambar 3. Gambaran MRI sekuens FLAIR pada pasien CADASIL wanita 62 tahun. Tampak gambaran demielinasi di area periventrikular dan kapsula eksterna (terutama hemisfer sinistra). Pada sekuens T1 tampak infark lakunar bilateral asimetris dan atrofi korteks, yang menunjukkan progresivitas penyakit sudah pada tahap lanjut. Pada sekuens T2 dan SWI tampak lesi *punctate* yang tersebar pada ganglia basalis dan hemisfer serebri. Lesi ini merupakan deposit hemosiderin karena *microbleeds*. Pada SWI gambaran ini tampak lebih jelas dibandingkan pada T2. ((Sumber: Andre. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68:290)



**Klasifikasi**

CADASIL dapat diklasifikasikan ke dalam tiga tahapan klinis/radiologis, yaitu:<sup>2</sup>

I : Pasien mengeluh migrain dan tampak adanya lesi *white matter* pada MRI. Terjadi pada rentang usia 20 – 40 tahun.

II : Ditandai adanya iskemi transien ataupun permanen, menyebabkan defisit neurologis fokal, baik defisit motorik maupun sensorik, ataupun gangguan kognitif. Dapat disertai gangguan psikiatri. Pada MRI tampak adanya lesi pada *white matter* dan ganglia basal. Terjadi pada rentang usia 40 – 60 tahun.

III : Demensia subkortikal disertai tanda pseudobulbar seperti disartria, disfagia, serta emosi yang tidak stabil. Pada beberapa kasus dapat dijumpai apati, mutism, dan akinesia. Pada MRI tampak gambaran leukoensefalopati difus dan infark multipel pada ganglia basalis. Pada ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders*) diagnosis dijelaskan pada kriteria 6.8.1.<sup>25</sup> Nyeri kepala karena *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL) adalah nyeri kepala berulang menyerupai migrain dengan aura, kecuali frekuensi *prolonged aura* yang tidak biasa. Nyeri kepala tersebut berhubungan dengan gejala klinis lain CADASIL, atau sering menjadi gejala pertama pada penyakit ini.

Kriteria diagnosis menurut ICHD-3:<sup>25</sup>

1. Serangan *migraine with typical, hemiplegic or prolonged aura*, yang memenuhi kriteria C.
2. Telah dibuktikan adanya *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL).
3. Salah satu atau keduanya dari :
  - Migrain dengan aura merupakan gejala klinis pertama yang terjadi pada CADASIL
  - Serangan migrain dengan aura membaik atau berhenti ketika gejala klinis lain CADASIL (seperti *stroke* iskemik, gangguan *mood*, atau disfungsi kognitif) muncul atau memberat
4. Tidak masuk dalam diagnosis ICHD-3 lainnya.

**DIAGNOSIS**

Diagnosis CADASIL perlu dipertimbangkan bila ditemukan hal – hal di bawah ini:

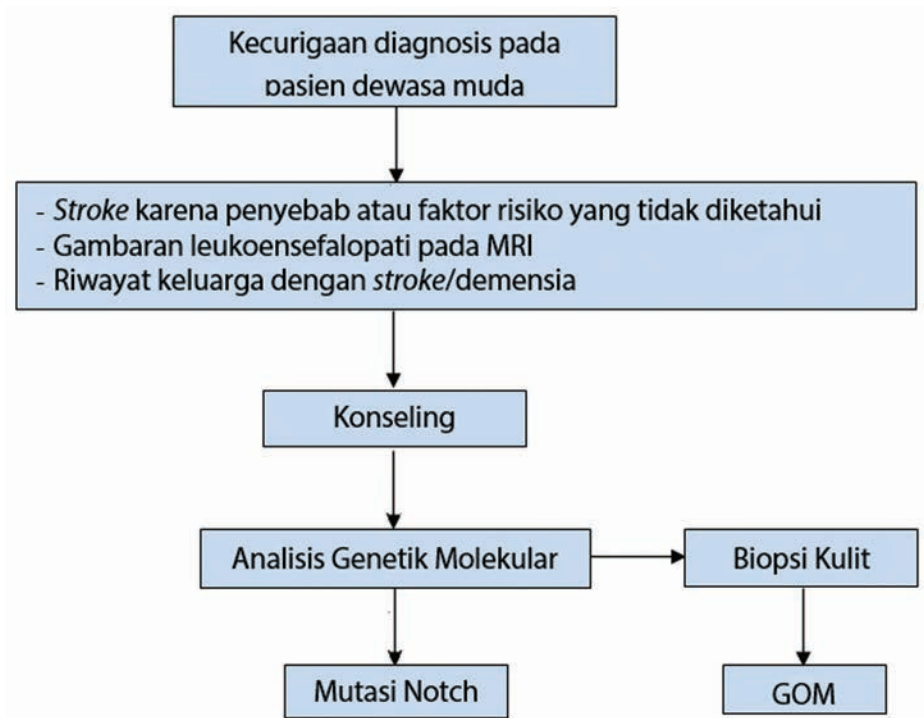
1. Gambaran klinis khas: adanya satu atau lebih infark subkortikal dengan riwayat familial, migrain biasanya dengan aura, perubahan kognitif progresif, atau demensia subkortikal.<sup>2</sup>
2. Gambaran *magnetic resonance imaging* (MRI) khas: gambaran hiperintens

multifokal ataupun bilateral pada sekuens T2/FLAIR di area periventrikular atau *deep white matter*, dengan lesi terutama mengenai anterior temporal *pole*, lobus frontal dan parietal, kapsula eksterna, pons, dan ganglia basalis (**Gambar 2**). Tampak gambaran hipointens pada sekuens T1 (infark lakunar) dan lesi – lesi yang dapat dicurigai sebagai gambaran mikrohemoragi pada *susceptibility weighted imaging* (SWI). Contoh MRI khas untuk CADASIL dapat dilihat pada **gambar 3**.<sup>2</sup> Perubahan *white matter* sedang hingga berat di regio temporal anterior sensitivitasnya lebih rendah dibandingkan jika terjadi di kapsula eksterna, yaitu 89% temporal anterior dan 93% kapsula eksterna, sedangkan spesifitasnya lebih tinggi untuk regio temporal anterior (86%) dibandingkan pada kapsula eksterna (45%).

3. Riwayat keluarga dengan gambaran klinis sama. Jika keluhan tidak disertai riwayat familial yang khas, tidak bisa dicurigai sebagai CADASIL.<sup>2,3</sup>

Diagnosis pasti CADASIL ditegakkan dengan pemeriksaan genetik, yaitu ditemukannya mutasi pada gen Notch 3 pada kromosom 19p13.1.<sup>2</sup> Mutasi yang menyebabkan kesalahan orientasi (*missense mutation*) lebih sering terjadi di antara jenis mutasi lain, diikuti dengan tipe *simple gene deletion*. Dalam sebuah penelitian di Inggris, ditemukan 15 jenis mutasi yang teridentifikasi pada 48 keluarga, 73% di antaranya terjadi pada ekson 4 (kurang dari 10% pada ekson 3,5, dan 6).<sup>5</sup>

Selain pemeriksaan genetik, biopsi kulit juga memiliki peran penting dalam diagnosis CADASIL. Spesifisitas pemeriksaan ini adalah 100%, namun sensitivitasnya rendah (kurang dari 50%).<sup>5,6</sup> Ciri patologis CADASIL adalah ditemukannya *granular osmophilic material* (GOM) pada *vascular smooth muscle cells* (VSMC). GOM juga dapat ditemukan pada pembuluh darah jaringan ekstraserebral seperti kulit dan otot. Pemeriksaan biopsi kulit setidaknya dilakukan dengan Notch 3 imunohistokimia dan pemeriksaan mikroskop elektron. Pemeriksaan dengan mikroskop elektron setidaknya membutuhkan sampel dari 4-6 pembuluh darah arteriolar. Pada beberapa senter CADASIL, biopsi kulit hanya dilakukan apabila tidak ditemukan mutasi gen Notch 3 pada pasien yang dicurigai menderita



Gambar 4. Bagan alur diagnosis CADASIL<sup>6</sup>



penyakit ini.<sup>6</sup>

Bagan alur diagnosis CADASIL bisa dilihat pada gambar 4.

### Diagnosis Banding

Diagnosis banding CADASIL antara lain sklerosis multipel. Pada CADASIL gambaran MRI lesi multipel sering ditemukan di daerah temporo-polar, jarang dijumpai keterlibatan nervus optikus dan medula spinalis. Namun, gambaran hiperintens pada *corpus callosum* dapat dijumpai baik pada CADASIL maupun sklerosis multipel.<sup>18</sup>

Beberapa jenis leukoensefalopati hereditas seperti MELAS, *Krabbe disease*, *Fabre disease*, CARASIL, dapat pula menjadi diagnosis banding CADASIL.<sup>19</sup>

### TERAPI

Tidak ada terapi yang dapat menyembuhkan CADASIL. Tatalaksana adalah dengan cara mengendalikan gejala dan faktor risikonya.

Sejumlah 85% pasien CADASIL akan mengalami gangguan serebrovaskular seperti *stroke* iskemik atau TIA. Tidak ada terapi khusus *stroke* pada pasien CADASIL.<sup>20</sup> Trombolisis intravena atau rTPA dapat diberikan bila pasien memenuhi kriteria, meskipun risiko perdarahan intraparenkimal lebih besar karena pada pasien CADASIL bisa terjadi *cerebral micro-bleeds*. Oleh karena alasan yang sama pemberian *antiplatelet* seperti aspirin atau klopidoogrel masih dipertanyakan keamanannya.<sup>6,20</sup> Beberapa jurnal<sup>26,27,28</sup> masih merekomendasikan *antiplatelet* dosis rendah sebagai prevensi sekunder terhadap *stroke* pada CADASIL.

Untuk pencegahan *stroke*, faktor risiko lain

yang dapat dikendalikan harus dikontrol secara maksimal. Merokok berhubungan dengan *onset* CADASIL yang lebih awal dan peningkatan risiko *stroke* serta migrain. Hipertensi juga diketahui dapat memperberat *marker* klinis CADASIL, seperti *micro-bleeds* dan volume otak yang dapat ditunjukkan pada gambaran MRI.<sup>29-31</sup> Namun, tekanan darah rendah memiliki efek timbulnya demensia pada pasien CADASIL. Tekanan darah rendah dapat memperberat lesi *white matter*.<sup>6</sup> Oleh karena itu, pemberian antihipertensi pada pasien CADASIL harus benar – benar dipantau untuk mencegah penurunan tekanan darah terlalu drastis.<sup>20</sup>

Diabetes melitus memiliki hubungan dengan kejadian *micro-bleeds* pada pasien CADASIL.<sup>35</sup> Faktor risiko kardiovaskular lain yang perlu dikontrol antara lain obesitas, hiperkolesterolemia, dan konsumsi alkohol. Obat – obatan seperti statin dapat digunakan untuk mengendalikan hiperkolesterolemia untuk pencegahan sekunder *stroke* iskemik. Asetazolamid juga dapat digunakan sebagai vasodilator untuk meningkatkan serebral *blood flow* pasien CADASIL.<sup>20</sup>

Migrain dapat diatasi dengan *simple analgesia* seperti aspirin atau ibuprofen. Antiemetik seperti metoklopramid atau domperidon dapat juga diberikan bila perlu. Namun, penggunaan triptan atau ergot perlu diperhatikan pada pasien CADASIL karena efek vasokonstriksinya, selain itu ergot juga dapat menyebabkan kerusakan endotel kapiler.<sup>32,33</sup> Asetazolamid dan asam valproat dapat juga diberikan sebagai profilaksis.<sup>13,20</sup>

Pengaturan gaya hidup seperti tidur dan istirahat yang cukup, penghindaran stres, dan pola makan yang baik, dapat

mencegah migrain. Selain itu, disebutkan juga terdapat hubungan antara peningkatan kadar homosistein dan kejadian migrain.<sup>34</sup> Suplementasi vitamin B dapat menurunkan frekuensi dan keparahan migrain.<sup>20</sup>

Gangguan kognitif pada pasien CADASIL dapat diberi *inhibitor* asetilkolinesterase seperti donepezil. Meskipun tidak didapatkan perbaikan klinis pada aspek kognitif umum, masih ditemukan adanya perbaikan pada *domain* fungsi eksekutif.<sup>6</sup> Gangguan psikiatrik pada pasien CADASIL dapat diberi quetiapin (untuk gangguan bipolar), risperidon, dan flupentixol (untuk psikosis organik).<sup>21,22</sup>

### PROGNOSIS

Prognosis jangka panjang CADASIL buruk, sebagian besar pasien akan mengalami kecacatan berat dan berakhir pada kematian. Gangguan kognitif atau demensia bisa ditemukan pada 3 dari 4 pasien CADASIL, yang akan membuat prognosis makin buruk. Pasien CADASIL tahap lanjut hanya akan berbaring dan membutuhkan perawatan yang konstan. Penyebab kematian utama pada CADASIL karena komplikasi seperti pneumonia. Rerata kematian pada usia 64,6 tahun pada laki – laki dan 70,7 tahun pada perempuan.<sup>6</sup>

### RINGKASAN

CADASIL adalah penyakit hereditas autosomal dominan karena mutasi pada gen Notch 3 pada kromosom 19. Mutasi gen ini akan menimbulkan akumulasi residu sistein yang dapat menyebabkan arteritis, sehingga dapat terjadi *stroke* iskemik berulang. Tidak ada pengobatan yang dapat menyembuhkan. Terapi hanya bersifat suportif dan simptomatik. Prognosis buruk dengan tingkat morbiditas dan mortalitas cukup tinggi.

### DAFTAR PUSTAKA :

1. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(3):29-33.
2. Andre C. Cadasil: Pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):287-99.
3. Chabriat H, Juotel A, Lasserre ET, Bousser MG. Cadasil: Yesterday, today, tomorrow. *Eur J Neurol*. 2020;0:1-8.
4. Razvi SS, Davidson R, Bone I, Muir KW. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the West of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:739-41.
5. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby H, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134 - 8.
6. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: Update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC medicine*. 2017;15:41.
7. Guey S, Mawet J, Herve D, Duering M, Godin O, Jouvent E, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia* 2016; 36:1038-47.
8. Tan RY, Markus HS. Cadasil: Migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationship. *PLoS One*. 2016;11:e0157613.
9. Drazky AM, Tan RYY, Tay J, Traylor M, Das T, Markus HS. Encephalopathy in a large cohort of British cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical



- infarcts and leukoencephalopathy patients. *Stroke* 2019;50:283-90.
10. Valenti R, Poggesi A, Pescini A, Inzitari D, Pantoni L. Psychiatric disturbances in CADASIL: A brief review. *Acta Neurol Scand.* 2008;118:291-5.
  11. Opherk C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long term prognosis and causes of death in CADASIL: A retrospective study in 411 patients. *Brain.* 2004;127:2533-9.
  12. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL. *Lancet Neurol.* 2009;8:643-53.
  13. Donnini I, Nannucci S, Valenti R, Pescini F, Bianchi S, Inzitari D, et al. Acetazolamide for the prophylaxis of migraine in CADASIL: A preliminary experience. *J Headache Pain.* 2012;13(4):299-302.
  14. Martikainen MH, Roine S. Rapid improvement of a complex migrainous episode with sodium valproate in a patient with CADASIL. *J Headache Pain* 2012;13:95-7.
  15. Keverne JS, Low WC, Ziabreva I, Court JA, Oakley AE, Kalaria RN. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. *Stroke* 2007;38(1):188-91.
  16. Rinocci V, Nannucci S, Valenti R, Donnini I, Bianchi S, Pescini F, et al. Cerebral hemorrhages in CADASIL: Report of four cases and a brief review. *J Neurol Sci.* 2013;330:45-51.
  17. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. Donepezil on patients with subcortical vascular cognitive impairment: A randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol.* 2008;7:310-8.
  18. Joshi S, Yau W, Kermod A. CADASIL: Mimicking multiple sclerosis: The importance of clinical and MRI red flags. *J Clin Neurosci.* 2017;35:75-7.
  19. Pernecky R, Tene O, Atterns J, Giannakopolous P, Ikram MA, Federico A, et al. Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the international Congress on Vascular Dementia Working Group. *BMC Med.* 2016;14:162.
  20. Bersano A, Bedini G, Oskam J, Mariotti C, Taroni R, Baratta S, et al. CADASIL: Treatment and management options. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19:31.
  21. Park S, Park B, Koh MK, Joo YH. Case report: Bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC Psychiatry.* 2014;14:175.
  22. Ho CS, Mondry A. CADASIL presenting as schizophreniform organic psychosis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37:273.11-3.
  23. Low WC, Junna M, Borjesson-Hanson A, Morris CM, Moss TH, Stevens DL, et al. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. *Brain.* 2007; 130:357-67.
  24. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, Kurtz A, Pointeau S, Vahedi K, et al. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:155-80.
  25. Olesen J (Chairman Committee). The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
  26. Cleves C, Friedman NR, Rothner D, Hussain M. Genetically confirmed CADASIL in a pediatric patient. *Pediatrics* 2010;126(6):1603-7
  27. Rego JL, Franca S, Ribeiro L, Silva IS. Rare case of CADASIL disease associated to factor V Leiden mutation in pregnancy. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2014;8(3):304-6.
  28. Aljamal A. CADASIL subcortical dementia – a case report. *Case Reports [Internet].* 2019; 33. Available from: <https://scholarlycommons.henryford.com/merf2019caserpt/33>
  29. Holtmannspötter M, Peters N, Opherk C, Martin D, Herzog J, Brückmann H, et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: A two-year follow-up study. *Stroke* 2005;36:2559-65.
  30. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurcuic R, Boutron C, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006;129:2375-8.
  31. Peters N, Holtmannspötter M, Opherk C, Gschwendtner A, Herzog J, Sämann P, et al. Brain volume changes in CADASIL: A serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006;66:1517-22.
  32. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: A meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358(9294):1668-75.
  33. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
  34. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004;127:2031-8.
  35. Anamart 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: 106.