

CADASIL

MICHELE RAGNO

Divisione di Neurologia

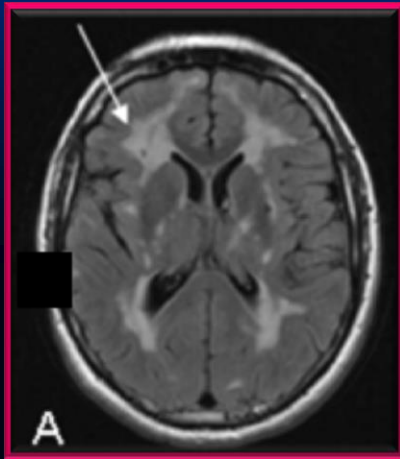
AV5:ASCOLI PICENO-SAN BENEDETTO DEL TRONTO

CADASIL

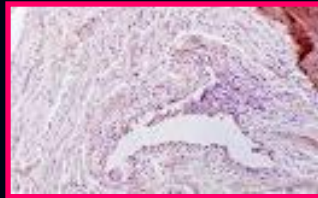
Con l'acronimo CADASIL (arteriopatia cerebrale autosomica-dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia) si identifica una leucoencefalopatia vascolare ereditaria a trasmissione autosomica dominante ad esordio clinico giovanile/adulto causata da mutazioni nel gene NOTCH3.

CADASIL:PERCORSO DIAGNOSTICO

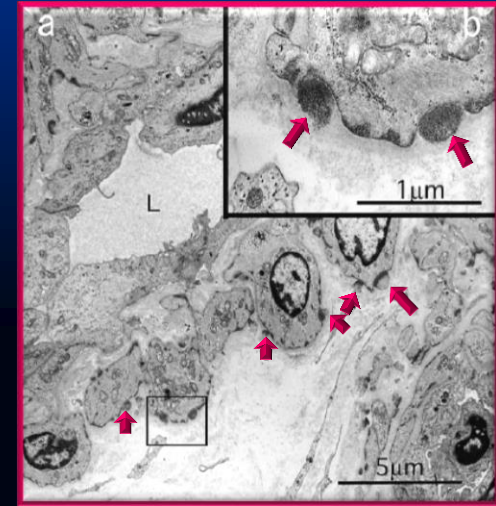
1)Anamnesi-Sintomatologia(Emicrania,TIA/Stroke,
Deficit cognitivo,Sintomi psichiatrici)



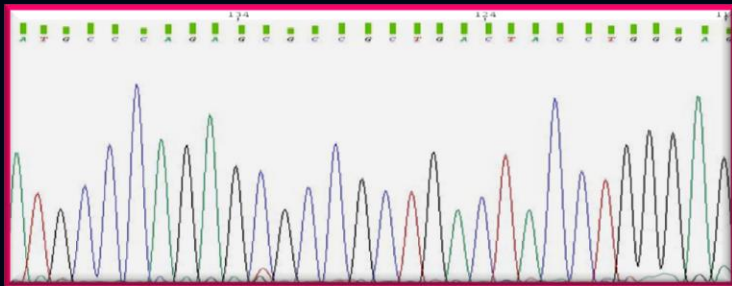
2)Risonanza Magnetica
per Immagini (MRI)



3)Biopsia:GOMs



4)Immunocolorazione delle arteriole cutanee
con un anticorpo monoclonale Notch3 specifico.
Lesnik Oberstein=alto n.ro di falsi-negativi e
falsi-positivi:riduce sensibilità-specificità.



5) 1996. Identificazione di Notch3 come gene
difettivo nella CADASIL → Diagnosi
molecolare mediante analisi di sequenziamento
→Gold Standard (Variabilità clinica e RMN).

EPIDEMIOLOGIA

PREVALENZA

**CADASIL in central Italy:
a retrospective clinical and
genetic study in 229
patients.**

**Bianchi,Zicari,Carluccio,D
i Donato,Pescini,Nannucci
Valenti,M Ragno,Inzitari,
Pantoni,Federico,Dotti**

J Neurol. 2014

Narayan('12)prevalenza
Minima 1.3-1.9 per 100000
adulti.

Razvi('05),Kalimo ('08) e
Moreton ('14) prevalenza
media di 4/100.000.

Bianchi('14) prevalenza
minima(Toscana,Marche,
Umbria) =4.1/100.000
adulti.

DIAGNOSI DIFFICILE ?

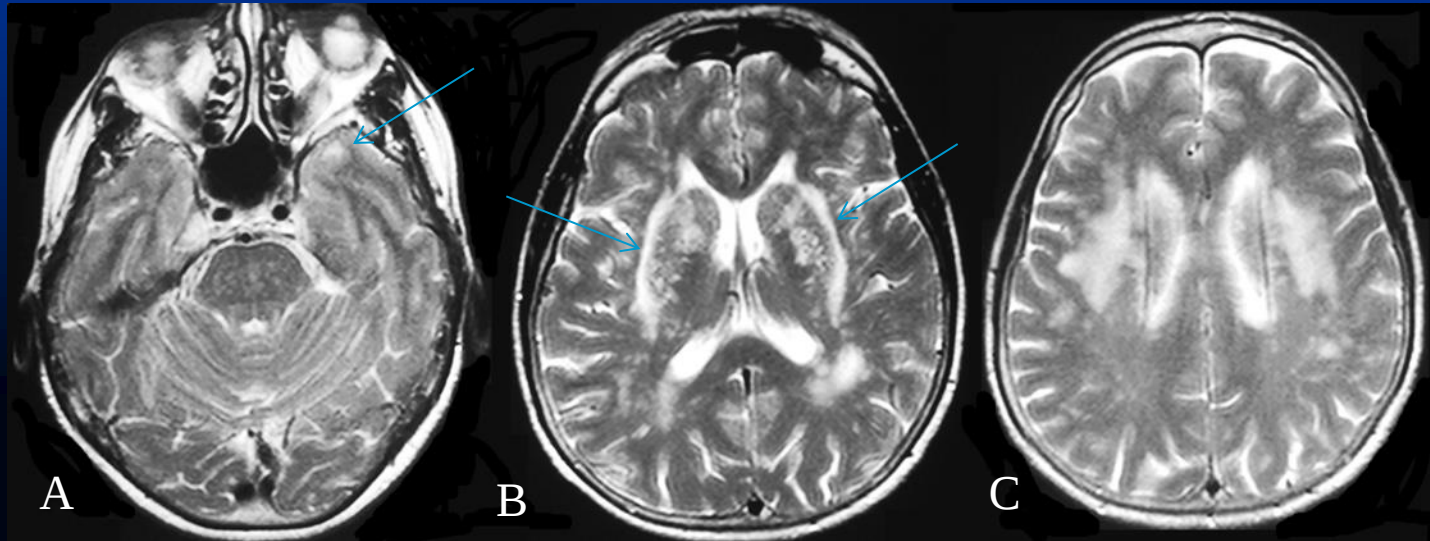
- Apparente assenza di ereditarietà in molti casi(casi apparentemente sporadici).
- Correlazione genotipo-fenotipo è elusiva(Bianchi,Rufa, Ragno et al.J Neurol 2010: **ex 10 e disturbi psichiatrici** ; Wang et al. J NeurolNeurosurg Psychiatry 2011; **maggiore incidenza di emorragia cerebrale nella popolazione asiatica**;Liao YC et al ,PLos One 2015:**popolazione cinese in Taiwan=minore frequenza di alterazione dei lobi temporali,esordio più tardivo-54.1 anni invece di 33.6/48.5-,minore frequenza di emicrania e maggiore incidenza di emorragia cerebrale**).
- Variabilità (anche intrafamiliare) fenotipica,età di esordio,evoluzione.
- Difficile dd con altre malattie cerebrovascolari(malattia ancora poco conosciuta).
- La presenza di fattori di rischio vascolare non esclude la diagnosi di CADASIL.
- RMN suggestiva(non in fase precoce) ma non specifica,Biopsia falsi neg fino al 50%

IN SINTESI: In caso di sospetto CADASIL Non esistono dei markers specifici !

DIAGNOSI GENETICA.

DIAGNOSI DD

- DONNA DI 76 ANNI.
- PREGRESSO IMA.IMPIANTO DI PMK.SINDROME ANSIOSA.
- ANAMNESI FAMILIARE POSITIVA PER CARDIOPATIA ISCHEMICA
- RICOVERO PER IPOVITAMINOSI B12 (PARESTESIE DISTALI-RALLEN= TAMENTO PSICOMOTORIO) ED IPEROMOCISTEINEMIA.
- LIEVE DEFICIT DELLE FUNZIONI ESECUTIVE.
- TC CEREBRALE(LEUCOENCEFALOPATIA).
- MALATTIA DEI PICCOLI VASI ?ETA',FATTORI DI RISCHIO VASCOLARE
- REVISIONE DI UNA RMN EFFETTUATA OLTRE 10 ANNI PRIMA.



- Leucoencefalopatia(C)
- Alterazioni a carico della regione anteriore dei lobi temporali(A).
- Alterazioni a carico delle capsule esterne(B)
- CADASIL ?

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



The Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale

A Screening Tool to Select Patients for *NOTCH3* Gene Analysis

Francesca Pescini, MD, PhD; Serena Nannucci, MD; Bruno Bertaccini, PhD; Emilia Salvadori, PhD;
Silvia Bianchi, BSc, PhD; Michele Ragno, MD; Cristina Sarti, MD, PhD; Raffaella Valenti, MD;
Enza Zicari, MD, PhD; Marco Moretti, MD; Stefano Chiti, RT(MR), MSc;
Maria Laura Stromillo, MD; Nicola De Stefano, MD; Maria Teresa Dotti, MD; Antonio Federico, MD;
Domenico Inzitari, MD; Leonardo Pantoni, MD, PhD

CADASIL scale .Il punteggio totale (range da 0 a 25) è ottenuto dalla somma del punteggio attribuito a ciascuna variabile.Un punteggio totale ≥ 15 è predittivo di CADASIL.

The CADASIL scale: a screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis.Stroke 2012.

Migraine 1

Migraine with aura 3

TIA or stroke 1

TIA/stroke onset ≤ 50 years 2

Psychiatric disturbances 1

Cognitive decline/dementia 3

Leukoencephalopathy 3

Leukoencephalopathy extended to temporal pole 1

Leukoencephalopathy extended to external capsule 5

Subcortical infarcts 2

Family history* in at least one generation 1

Family history* in at least two generations 2

*for at least one of the typical disturbances (headache, TIA/stroke, cognitive decline, psychiatric disturbances).

GENETICA

- Verifichiamo la eventuale presenza di mutazioni nel gene NOTCH3
- Mutazione p.C875R nell'esone 17.
- Mutazione de novo ?
- Mutazione con scarse-nulle implicazioni fenotipiche ?

GENETICA

IN SINTESI:

In caso di sospetto CADASIL

Non esistono markers specifici

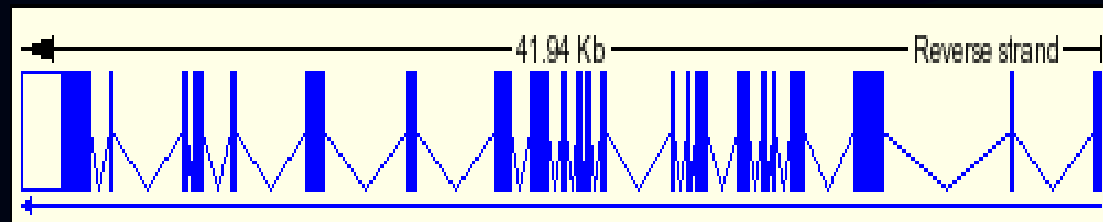
ed essendo causata da mutazioni nel gene NOTCH3

la conferma diagnostica E' SOLO GENETICA !

NOTCH3: IL GENE



Il gene Notch3 è localizzato nel braccio corto del cromosoma 19, tra la posizione 13.2 e la posizione 13.1



Il gene è lungo 41.94 Kb ed è composto da 33 esoni, il trascritto è lungo 8.666 nucleotidi e codifica per un recettore di membrana di circa 2500 aa

STRATEGIA GENETICA

- In Italia si ha una diversa distribuzione geografica di alcune mutazioni (Dotti '05, Cappelli, Ragno et al '09 e Bianchi '14)):
- esone 19 in famiglie dell'Italia centrale(Marche);
- esoni 3 e 8 in famiglie del sud Italia.
- CONCLUSIONE: è necessario uno STUDIO POPOLAZIONE ORIENTATO(studiare le frequenze mutazionali proprie di quell'areageografica.

CADASIL

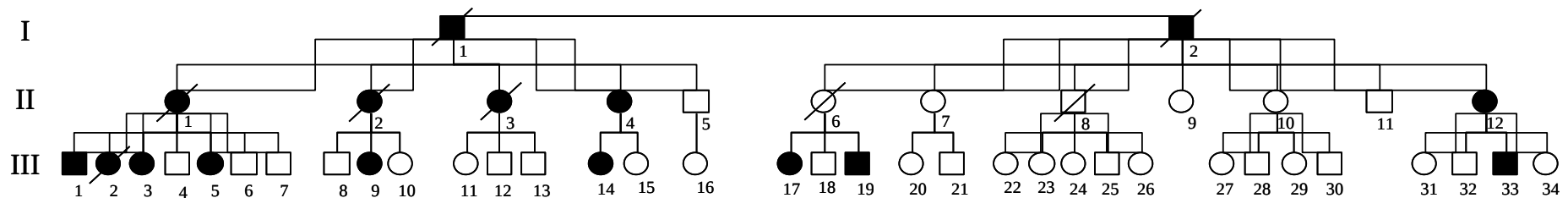
ESPERIENZA NEL PICENO

Ann Neurol. 1995 Aug;38(2):231-6.

An Italian kindred with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).

Ragno M, Tournier-Lasserre E, Fiori MG, Manca A, Patrosso MC, Ferlini A, Sirocchi G, Trojano L, Chabriat H, Salvi F

C



Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy , Genetic Homogeneity, and Mapping of the Locus within a 2-cM Interval

A. Ducros, T. Nagy, S. Alamowitch, A. Nibbio, A. Joutel, K. Vahedi, H. Chabriat, M. T. Iba-Zizen, J. Julien, P. Davousi J. Y. Goas, Lyon-Caen, B. Dubois, X. Ducrocq, F. Salsa, **M. Ragno**, P. Burkhard, C. Bassetti, M. Hutchinson, M. Verin, F. Viader, F. Chapon, M. Levasseur, J. L. Mas, Delrieu, J. Maciazek, M. Prieur, H. Mohrenweiser, J. F. Bach, M. G. Bousser and E. Tournier-Lasserre

Am J Hum Genet 171-181 1996

Neurogenetics (2011) 12:337–343

DOI 10.1007/s10048-011-0298-1

SHORT COMMUNICATION

Shorter telomeres in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy and leukoencephalopathy (CADASIL)

**Michele Ragno • Luigi Pianese • Michele Pinelli • Serena Silvestri • Gabriella Cacchiò •
Fabio Di Marzio • Maria Scarcella • Francesco Coretti • Fabiana Altamura •
Antonella Monticelli • Imma Castaldo**

Stroke, 27 Febbraio 2014

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



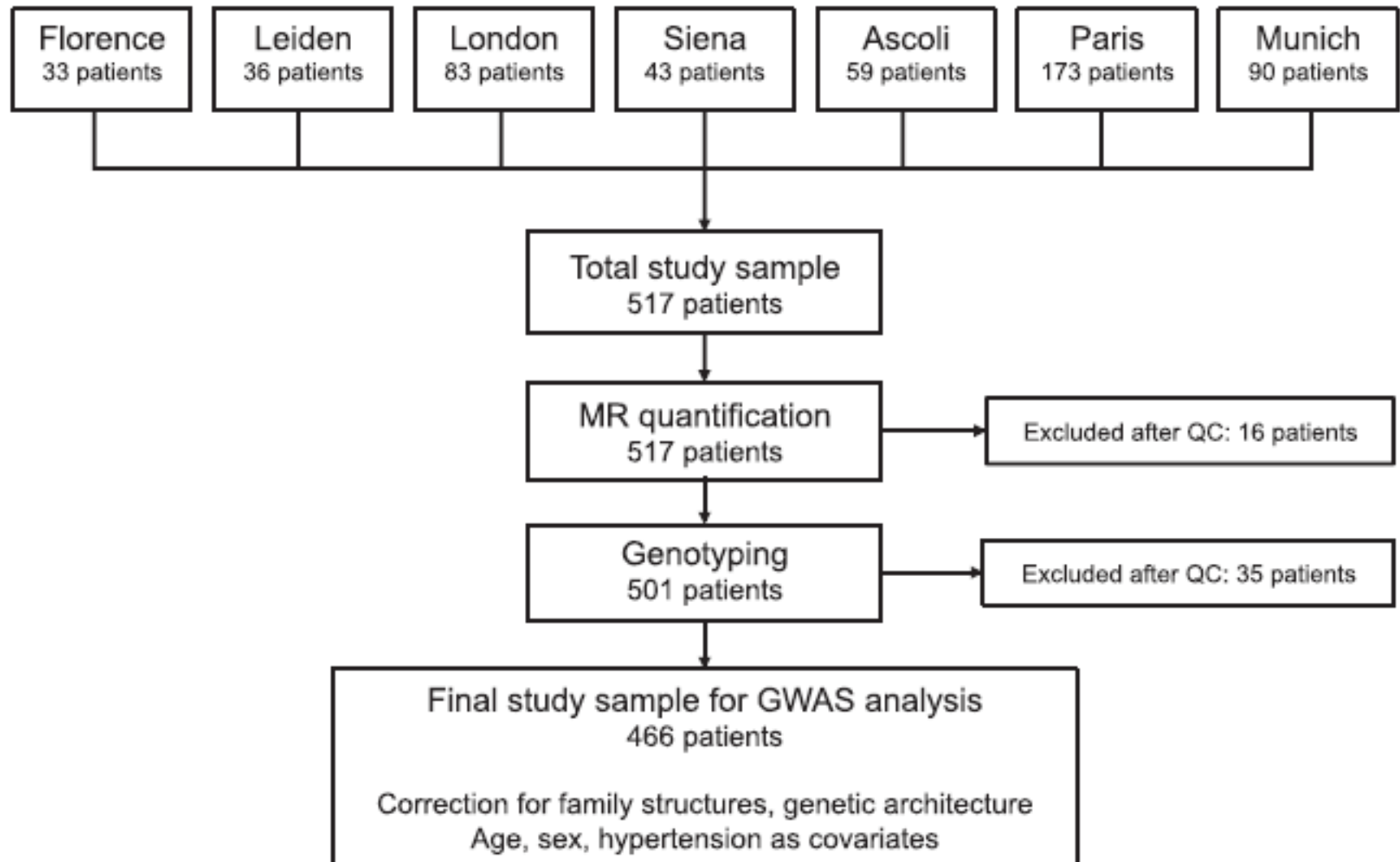
American
Heart
Association | American
Stroke
Association®

Original Contribution

Genome-Wide Genotyping Demonstrates a Polygenic Risk Score Associated With White Matter Hyperintensity Volume in CADASIL

Christian Opherck, MD*; Mariya Gonik, PhD*; Marco Duering, MD; Rainer Malik, PhD; Eric Jouvent, MD, PhD; Dominique Hervé, MD; Poneh Adib-Samii, MBBS; Steve Bevan, PhD; Luigi Pianese, MSc, PhD; Serena Silvestri, MSc; Maria Teresa Dotti, MD; Nicola De Stefano, MD; Michael Liem, MD; Elles M.J. Boon, PhD; Francesca Pescini, MD, PhD; Chahin Pachai, PhD; Luc Bracoud, MSc; Bertram Müller-Myhsok, MD; Thomas Meitinger, MD; Natalia Rost, MD, MPH; Leonardo Pantoni, MD, PhD; Saskia Lesnik Oberstein, MD, PhD; Antonio Federico, MD; Michele Ragno, MD; Hugh S. Markus, MD, FRCP; Elisabeth Tournier-Lasserre, MD; Jonathan Rosand, MD, MSc; Hugues Chabriat, MD, PhD; Martin Dichgans, MD

Stroke, 27 Febbraio 2014



J Cereb Blood Flow Metab. 2015

APOE ϵ 2 is associated with white matter hyperintensity volume in CADASIL.

Gesierich B, Opherk C, Rosand J, Gonik M, Malik R, Jouvent E, Hervé D, Adib-Samii P,
Bevan S, **Pianese L**, **Silvestri S**, Dotti MT, De Stefano N, van der Grond J, Boon EM,
Pescini F, Rost N, Pantoni L, Lesnik Oberstein SA, Federico A,
Ragno M, Markus HS

Apolipoprotein E (APOE) increases the risk for Alzheimer's disease (ϵ 4 allele) and cerebral amyloid angiopathy (ϵ 2 and ϵ 4), but its role in small vessel disease (SVD) is debated.

Here we studied the effects of APOE on white matter hyperintensity volume (WMHV) in 488 CADASIL patients through a multicenter consortium. Compared with APOE ϵ 3/ ϵ 3, WMHV was increased in APOE ϵ 2 ($P=0.02$) but not APOE ϵ 4.

Our findings suggest a modifying influence of APOE ϵ 2 on WMHV caused by pure SVD.

EMBO Molecular Medicine, 7:848–858, 2015

Report



EMBO
Molecular Medicine

Homozygous NOTCH3 null mutation and impaired NOTCH3 signaling in recessive early-onset arteriopathy and cavitating leukoencephalopathy

Tommaso Pippucci^{1,2,†}, Alessandra Maresca^{3,4,†}, Pamela Magini², Giovanna Cenacchi⁴, Vincenzo Donadio³, Flavia Palombo², Valentina Papa⁴, Alex Incensi³, Giuseppe Gasparre², Maria Lucia Valentino^{3,4}, Carmela Preziuso⁵, Annalinda Pisano⁵, Michele Ragno⁶, Rocco Liguori^{3,4}, Carla Giordano⁵, Caterina Tonon^{4,7}, Raffaele Lodi^{4,7}, Antonia Parmeggiani^{2,8}, Valerio Carelli^{3,4,*} & Marco Seri^{1,2,**}

Esperienza nel Piceno

- Esiste una distribuzione geografica delle mutazioni?

CADASIL

ESPERIENZA NEL PICENO

ESISTE UNO SPETTRO MUTAZIONALE DEL GENE NOTCH3 NEL PICENO ?

Neuroscience Letters 462 (2009) 176–178



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet



High recurrence of the R1006C NOTCH3 mutation in central Italian patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Alessia Cappelli^{a,b,*}, Michele Ragno^c, Gabriella Cacchiò^c, Maria Scarcella^c, Paolo Staffolani^a, Luigi Pianese^a

^a U.O. Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche, Settore di Medicina Molecolare ASUR ZT3, Ascoli Piceno, Italy

^b Doctoral Course in Environmental Sciences and Public Health, School of Advanced Studies, Università degli Studi di Camerino, Italy

^c U.O. Neurologia, ASUR ZT3, Ascoli Piceno, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 March 2009

Received in revised form 24 June 2009

Accepted 26 June 2009

Keywords:

CADASIL

Leukoencephalopathy

NOTCH3

Mutation

ABSTRACT

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a heritable small-vessel disease caused by mutations in NOTCH3 gene and clinically characterized by recurrent ischemic strokes, migraine with aura, psychiatric symptoms, cognitive decline and dementia. Direct sequencing of NOTCH3 gene in 90 Italian patients of sixty-three unrelated families identified four heterozygous mutations (R141C and C144F in exon 4, G528C in exon 10 and R1006C in exon 19) in fifteen probands and sixteen relatives. We detected seventeen heterozygous/homozygous polymorphisms, four of them novel. Here we report the high recurrence of R1006C mutation in ten families all originate from a restricted area of central Italy, the town of Ascoli Piceno and same neighbour villages. We also developed a PCR–Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) assay to analyze the R1006C mutation. Our findings might suggest, for this mutation, the presence of a common ancestor.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

PAZIENTI

Abbiamo effettuato la diagnosi molecolare per sequenziamento diretto in **310 pazienti** appartenenti a **200 famiglie con sospetto CADASIL**.

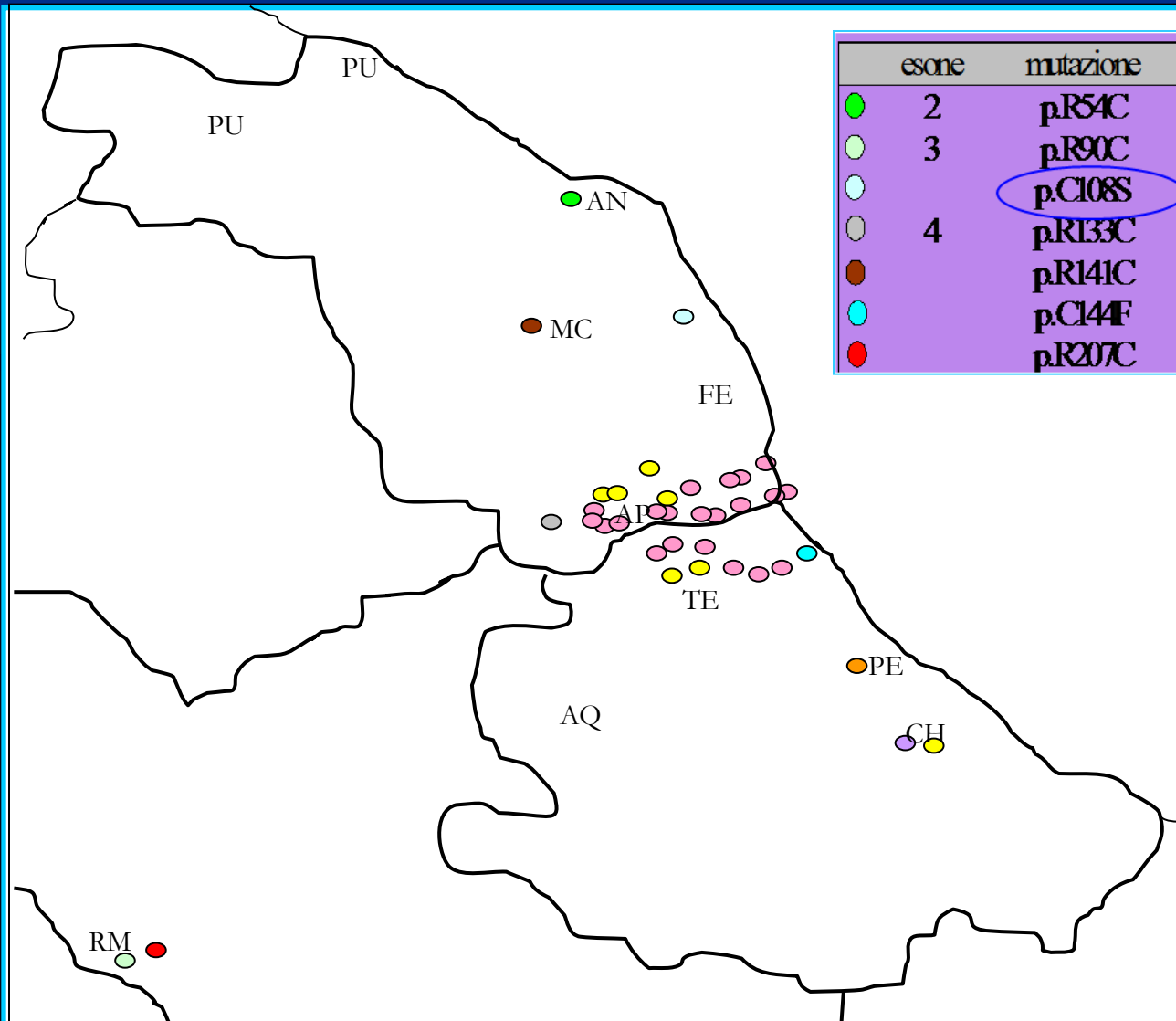
Essi mostravano anche uno o più dei seguenti segni clinici come:

- TIA o stroke
- Difetti cognitivi
- Epilessia
- Emicrania
- Sintomi psichiatrici

I pazienti sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri:

- storia familiare compatibile con una trasmissione genetica autosomica dominante
- MRI compatibile con infarti cerebrali multipli e leucoaraiosi

RISULTATI



Sono state identificate:

1) 94 soggetti (su 310)
CADASIL appartenenti a
41 (su 200)
famiglie (20.5%)

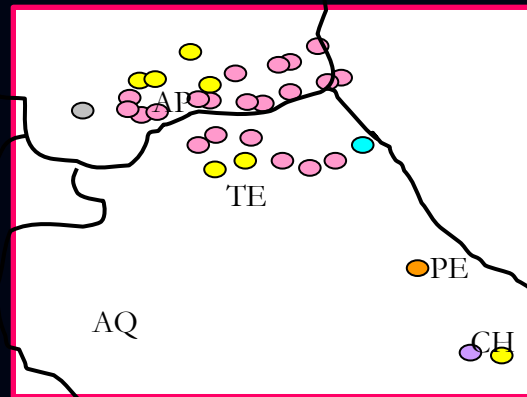
2) 11 diverse
mutazioni (10 sono
mutazioni eterozigoti
missense già descritte in
letteratura, mentre la
C108S nell'Es 3 è una
nuova mutazione
missense).

2009

41 FAMIGLIE

9 famiglie con mutazione
p.G528C nell'esone 10

23 famiglie con mutazione
p.R1006C nell'esone 19



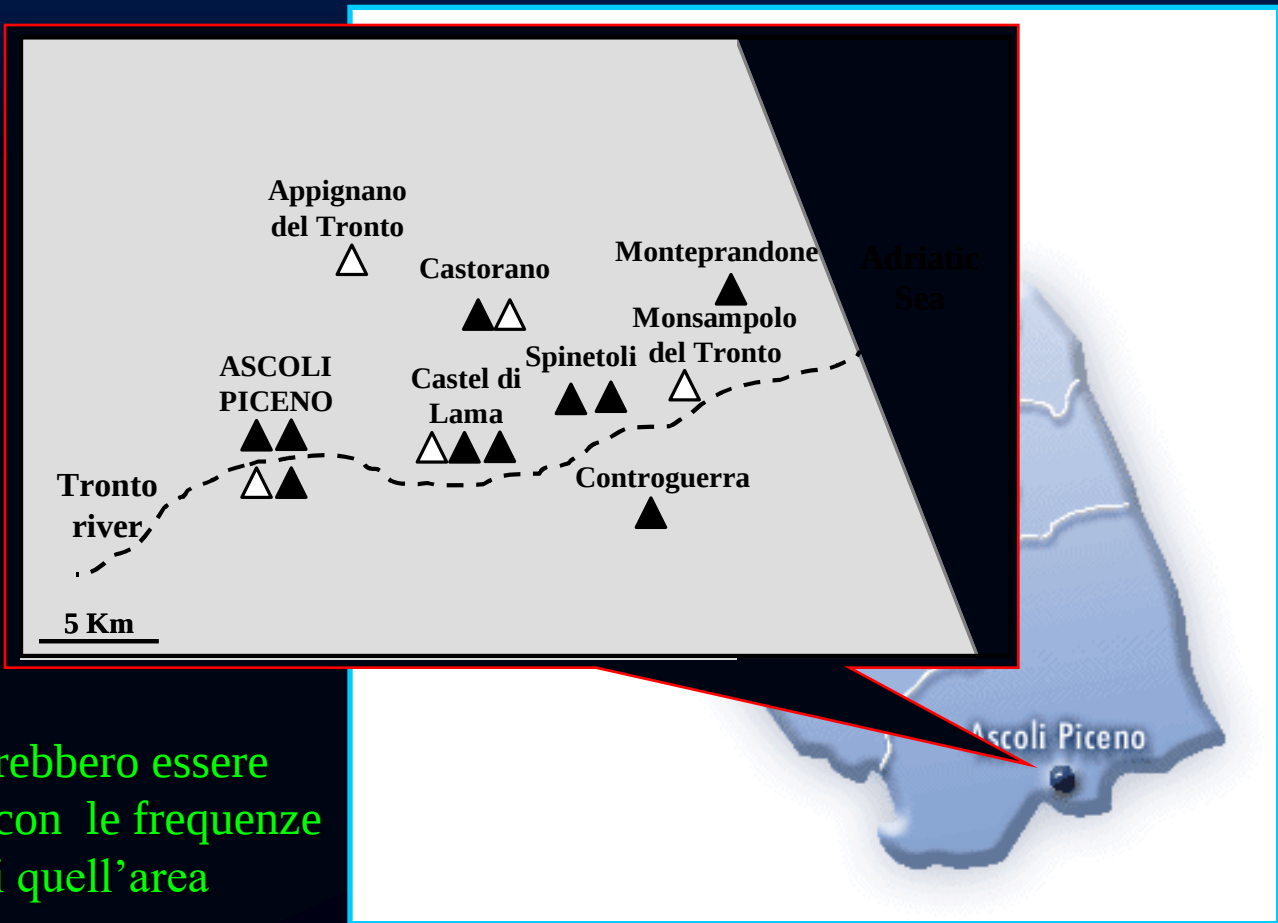
Ristretta area geografica:
Ascoli Piceno - Teramo



Effetto fondatore ?

Distribuzione della mutazione R1006C nella provincia di AP.
Cappelli, Ragno et al. Neuroscience Letters 462 (2009) 176–178

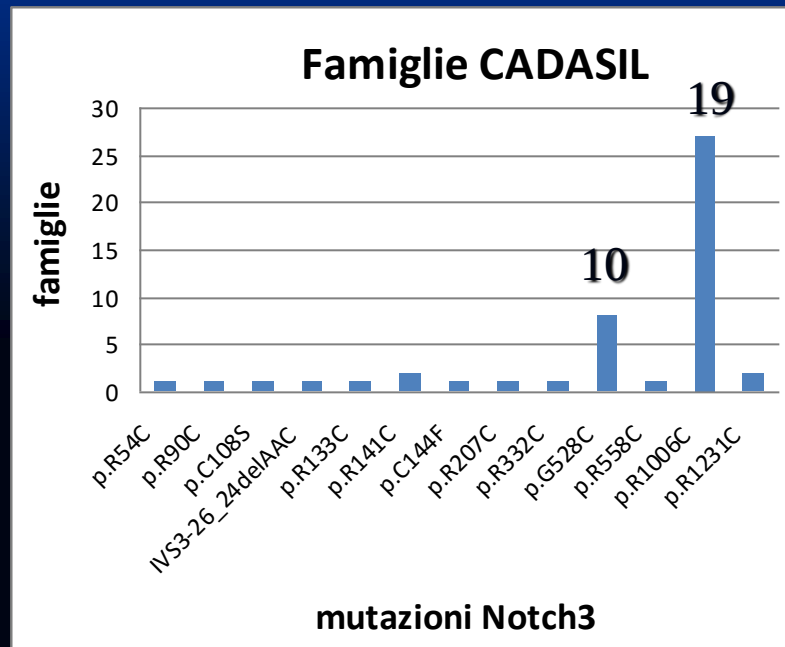
Questo studio, in accordo con Dotti et al, suggerisce la necessità di un’analisi “popolazione” orientata: l’analisi completa del gene NOTCH3 è costosa e time consuming!



I tests molecolari dovrebbero essere sviluppati in accordo con le frequenze mutazionali proprie di quell’area geografica!

Gennaio 2014

	mutazione	posizione Notch3	n. famiglie	n. pazienti
●	p.R54C	esone 2	1	3
○	p.R90C	esone 3	1	1
○	p.C108S	esone 3	1	1
	IVS3-26_24delAAC	introne 3	1	1
○	p.R133C	esone 4	1	1
●	p.R141C	esone 4	2	3
○	p.C144F	esone 4	1	1
●	p.R207C	esone 4	1	2
	p.R332C	esone 6	1	1
●	p.G528C	esone 10	8	30
○	p.R558C	esone 11	1	2
○	p.R1006C	esone 19	27	64
●	p.R1231C	esone 22	2	2
			48	112



SPETTRO MUTAZIONALE DELLE 48 FAMIGLIE (112 PAZIENTI)
STUDIATE DAL NOSTRO CENTRO.DATI GENNAIO 2014.

NOTCH3: LE MUTAZIONI

I tests molecolari dovrebbero essere sviluppati in accordo con le frequenze mutazionali proprie di quell'area geografica!

60

50

40

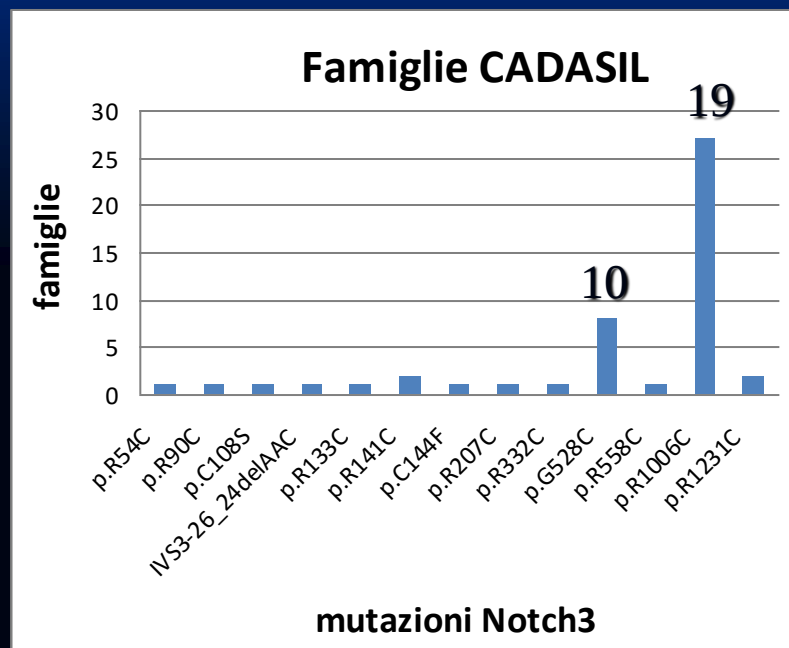
30

20

10

0

ex 1
ex 3
ex 4
ex 6
ex 8
ex 10
ex 12
ex 14
intron 15
ex 17
ex 19
ex 21
ex 23
ex 25
ex 27
ex 29
ex 31
ex 33



Settembre 2014

	Mutazione	posizione Notch3	N. Famiglie	N. Pazienti
	p.R54C	esone 2	1	3
	p.R90C	esone 3	1	1
	p.C108S	esone 3	1	1
	IVS3-26_24delAAC	introne 3	1	1
	p.R133C	esone 4	1	1
	p.R141C	esone 4	2	3
	p.C144F	esone 4	1	1
	p.R207C	esone 4	2	3
	p.C251Y	esone 5	1	2
	p.R332C	esone 6	1	1
	p.G528C	esone 10	9	31
	p.R558C	esone 11	1	2
	p.R1006C	esone 19	29	69
	p.R1231C	esone 22	2	3
			53	122

SETTEMBRE 2015

Mutazione	posizione Notch3	N. Famiglie	N. Pazienti
p.R54C	esone 2	1	3
p.R90C	esone 3	1	1
p.C108S	esone 3	1	1
IVS3-26_24delAAC	introne 3	1	1
p.R133C	esone 4	3	5
p.R141C	esone 4	2	3
p.C144F	esone 4	1	1
p.R207C	esone4	3	5
p.C251Y	esone5	1	2
p.R332C	esone 6	1	1
p.G528C	esone 10	12	36
p.R558C	esone 11	1	2
p.C875R	esone 17	1	1
p.F984C	esone 18	1	2
p.R1006C	esone 19	37	79
p.R1231C	esone 22	2	4
		69	147

Deficit cognitivo

Diversi aspetti:

- 1) CADASIL “Asintomatici”: A kindred affected by CADASIL). A 2-year neuropsychological follow-up. Trojano L, Ragno M et al J Neurol. 1998 Apr;245(4):217-22.
- 2) Sintomo di esordio isolato e progressivo fino al 10% dei pz.

Deficit cognitivo

3) Più comunemente peggiora dopo stroke ricorrenti.

Regola: peggiora con l'età fino a franca demenza che si associa a disabilità motoria e, alla fine, a paralisi pseudobulbare.

CADASIL e disfunzione

colinergica ?

**MOTOR CORTEX CHOLINERGIC
DYSFUNCTION IN CADASIL: A
TRANSCRANIAL MAGNETIC
DEMONSTRATION**

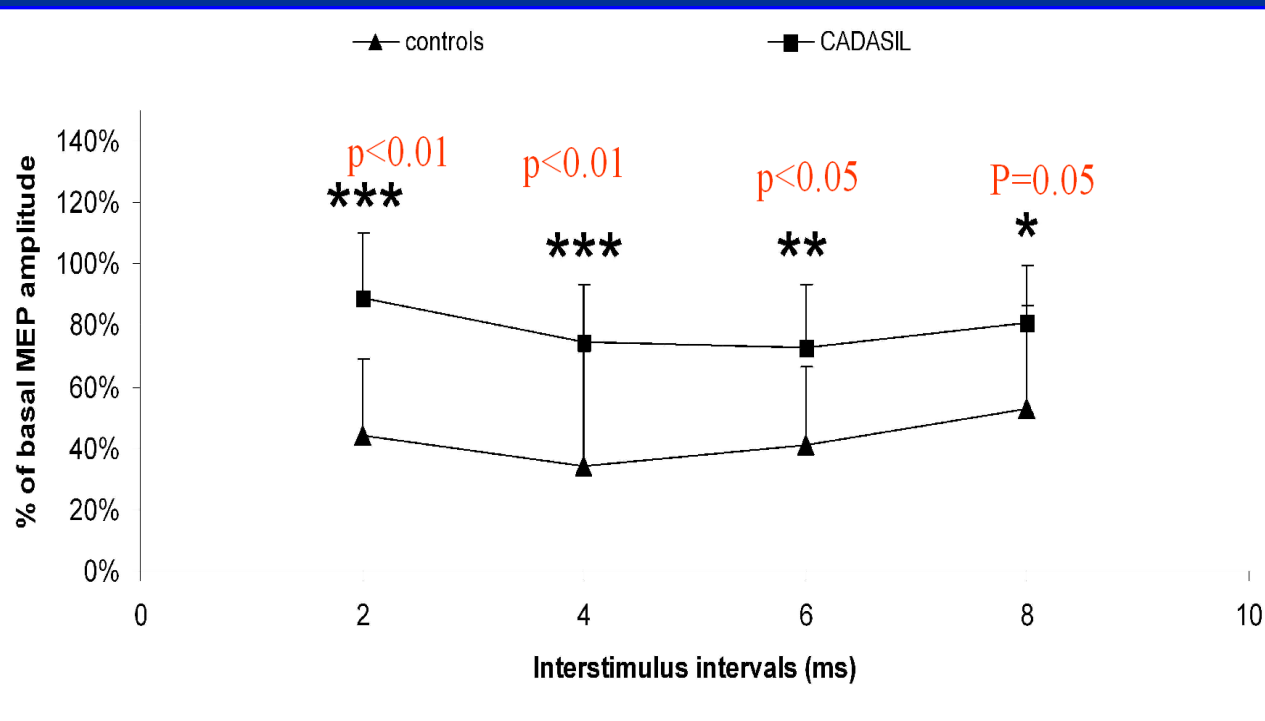
Fiore Manganelli, Michele Ragno et al

Clinical Neurophysiology.2008.119:351-355

SAI-CADASIL

Abbiamo studiato 10 pz CADASIL con la stessa mutazione R1006C (esone 19) con la tecnica (SAI) che valuta un circuito inibitorio della corteccia motoria controllato dall'attività colinergica centrale (Tokimura et al., 2000; Di Lazzaro et al., 2000).

Table 1. Demographic and clinical data of the study population							
Patient	Sex	Age at examination	Educational years	Clinical data	Neurological examination	Neuropsychological evaluation	SAI (% of Controls) MEP
1	M	61	13	TIA, MA	Normal	Normal	68
2	F	65	3	Stroke	Normal	Diffuse cognitive impairment	81
3	F	59	8	None	Normal	Visuospatial cognitive impairment	97
4	F	70	5	Stroke	Right B hemiparesis	Severe diffuse cognitive impairment	118
5	M	50	11	TIA	Normal	Memory and learning impairment	76
6	M	47	13	Mood change	Dysarthria	Attention and memory impairment	89
7	F	68	0	Mood change	Normal	Diffuse cognitive impairment	79
8	M	55	10	MA	Normal	Memory and learning impairment	55
9	F	71	5	Stroke	Right FBhemiparesis	Severe diffuse cognitive impairment	91
10	M	68	5	None	Normal	Attention and visuospatial impairment	41



Per valutare la quantità di SAI(di inibizione)si usa l'ampiezza del PEM condizionato,espressa come % dell'ampiezza del PEM basale: più è alto il valore e minore è la quota di inibizione del MEP condizionato :
dimostrazione elettrofisiologica di disfunzione colinergica.

Conclusioni 1

- Gli studi immunoistochimici ci hanno dimostrato che le vie colinergiche originano dal n. basale di M. (integro nella CADASIL) e raggiungono la corteccia cerebrale attraverso 2 vie, 1 mediale e 1 lat. (che passa attraverso il claustrum e la capsula esterna, quasi sempre coinvolta nel CADASIL ed in tutti i nostri pz CADASIL studiati con la SAI).

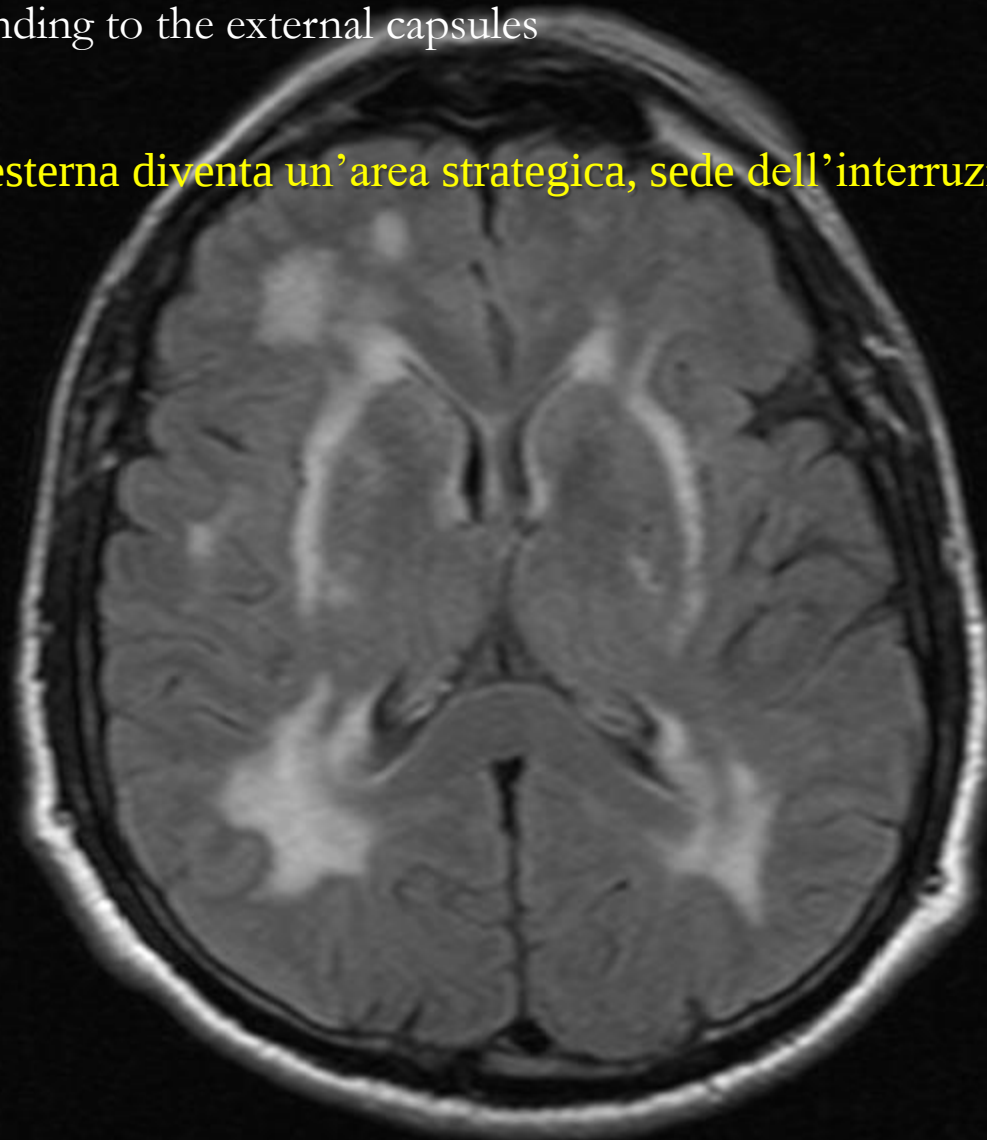
ID:35356
DoB:07/06/1946
Date:15/05/2007
Time:14.19.53
No.:11
Pat C:
x 1.33

Model:Symphony
Organ:HEAD
11

MRI shows
extensive leukoencephalopathy
extending to the external capsules

La capsula esterna diventa un'area strategica, sede dell'interruzione dei circuiti colinergici!

R



TT:
TI:2500.00
TR:7600.00
TE:116.00
Matrix:0/256/146/0
S0:1R/SAT1

PF

CM:
SL:4.14
ST:5.00
Angle:150.00
FoV:81.25
Im C:
W: 00779
C : 00367

BRAIN

MULTIORGAN INVOLVEMENT!



PATOLOGIA MULTISISTEMICA?

La causa del danno parenchimale è un'angiopatia non arteriosclerotica e non amiloidea che colpisce le arteriole e le piccole arterie; **depositi di Materiale Granulare Osmiofilo (GOM) in prossimità delle CML**. Dal momento che nel CADASIL si ha un'arteriopatologia multisistemica non ci si può meravigliare che, nel corso della malattia, possano essere coinvolti anche altri organi (muscoli, reni, cuore, nervi periferici).

Neuroscience Letters, 506:116-120, 2012

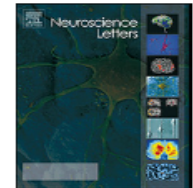
Neuroscience Letters 506 (2012) 116–120



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Neuroscience Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neulet



Multi-organ investigation in 16 CADASIL families from central Italy sharing the same R1006C mutation

Michele Ragno^a, Luigi Pianese^b, Gabriella Cacchiò^a, Antonio Manca^c, Maria Scarcella^a, Serena Silvestri^b, Fabio Di Marzio^a, Anna Rita Caiazzo^a, Flavia Silvaggio^a, Giorgio Tasca^d, Massimiliano Mirabella^{d,e}, Luigi Trojano^{f,*}

Subclinical myopathy

5 soggetti CADASIL con iperCKemia presentavano alla biopsia muscolare alterazioni miopatiche subcliniche senza alterazioni mitocondriali.

Nella norma livelli di distrofina, caveolina, alpha- e gamma sarcoglicano, alpha desmogleina e merosina.

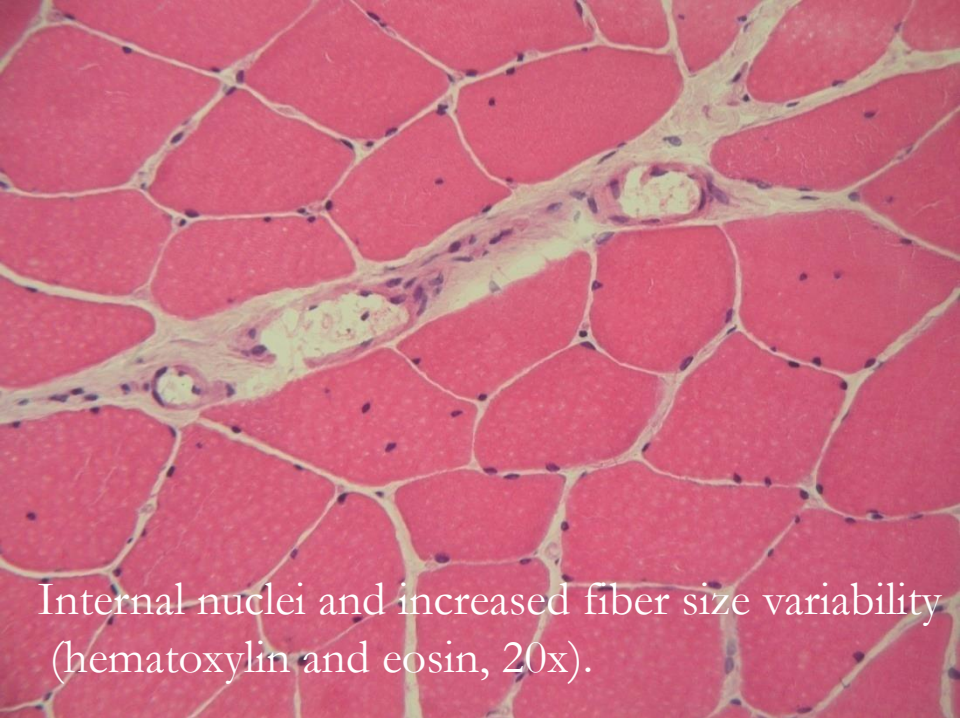
Non accumuli di desmina e miotilina (immunoistochimica).

Non alteration in NOS1 and NOS2 immunoreactivity was found.

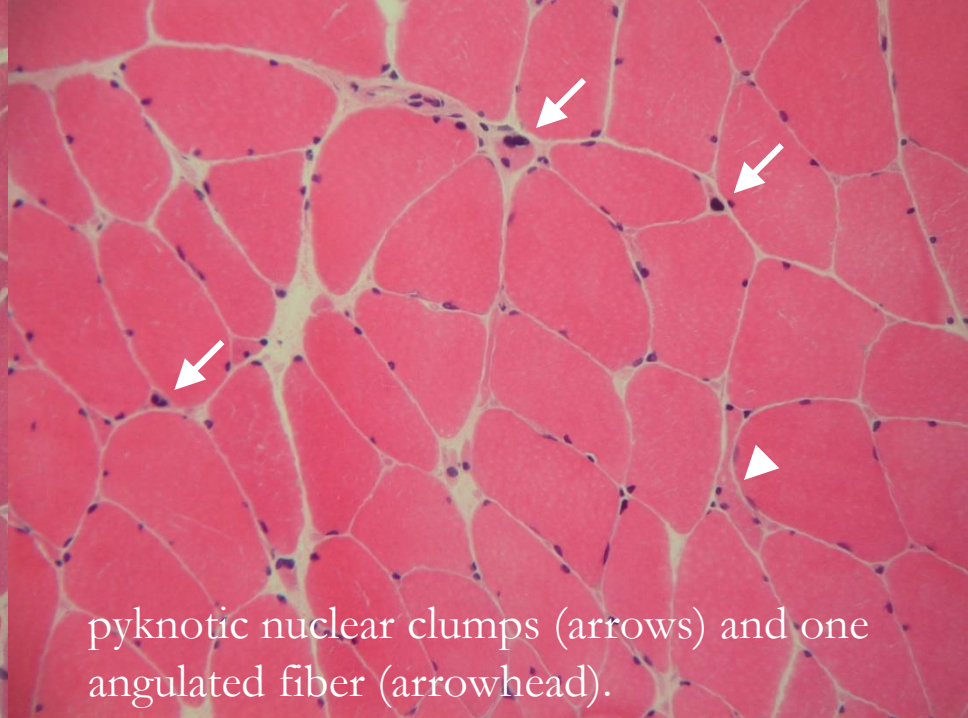
Neuroscience Letters 506 (2012) 116–120

“Multi-organ investigation in 16 CADASIL families from central Italy sharing the same R1006C Mutation”.

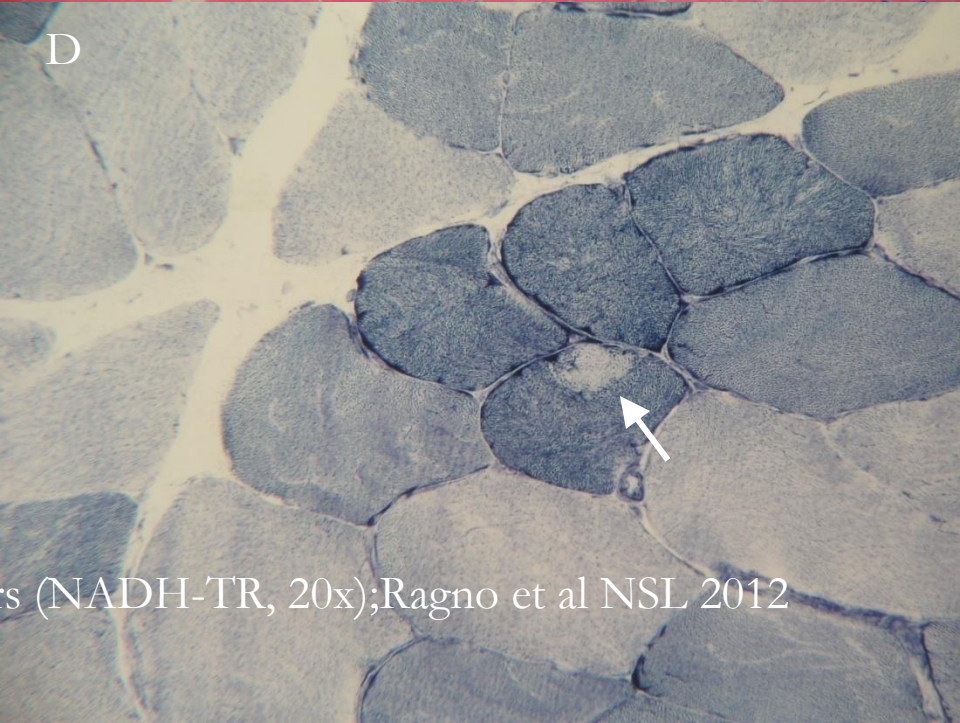
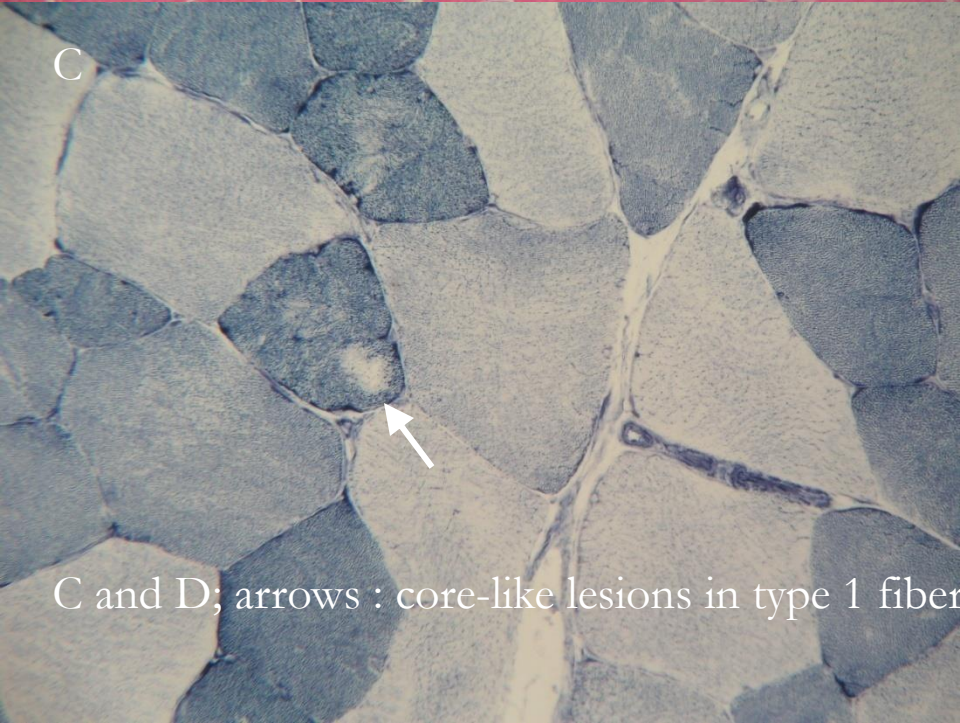
Michele Ragno et al



Internal nuclei and increased fiber size variability (hematoxylin and eosin, 20x).



pyknotic nuclear clumps (arrows) and one angulated fiber (arrowhead).



C and D; arrows : core-like lesions in type 1 fibers (NADH-TR, 20x);Ragno et al NSL 2012

Histology and Histopathology, 27:1307-14, 2012

Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): report of a case with a six-year follow-up

Michele Ragno¹, Luigi Trojano², Luigi Pianese³, Maria Virginia Boni⁴, Serena Silvestri³, Vladimiro Mambelli⁵, Teresa Lorenzi⁶, Marina Scarpelli⁷ and Manrico Morroni⁶

¹Division of Neurology, Mazzoni Hospital, Ascoli Piceno, Italy, ²Department of Psychology, Second University of Naples, Italy, ³Molecular Medicine Laboratory, Mazzoni Hospital, Ascoli Piceno, Italy, ⁴Division of Nephrology, Mazzoni Hospital, Ascoli Piceno, Italy, ⁵Division of Pathological Anatomy, Mazzoni Hospital, Ascoli Piceno, Italy, ⁶Department of Experimental and Clinical Medicine, Section of Anatomy, Università Politecnica delle Marche and Electron Microscopy Unit, School of Medicine, United Hospital, Ancona, Italy and ⁷Section of Pathological Anatomy, Università Politecnica delle Marche, School of Medicine, United Hospital, Ancona, Italy

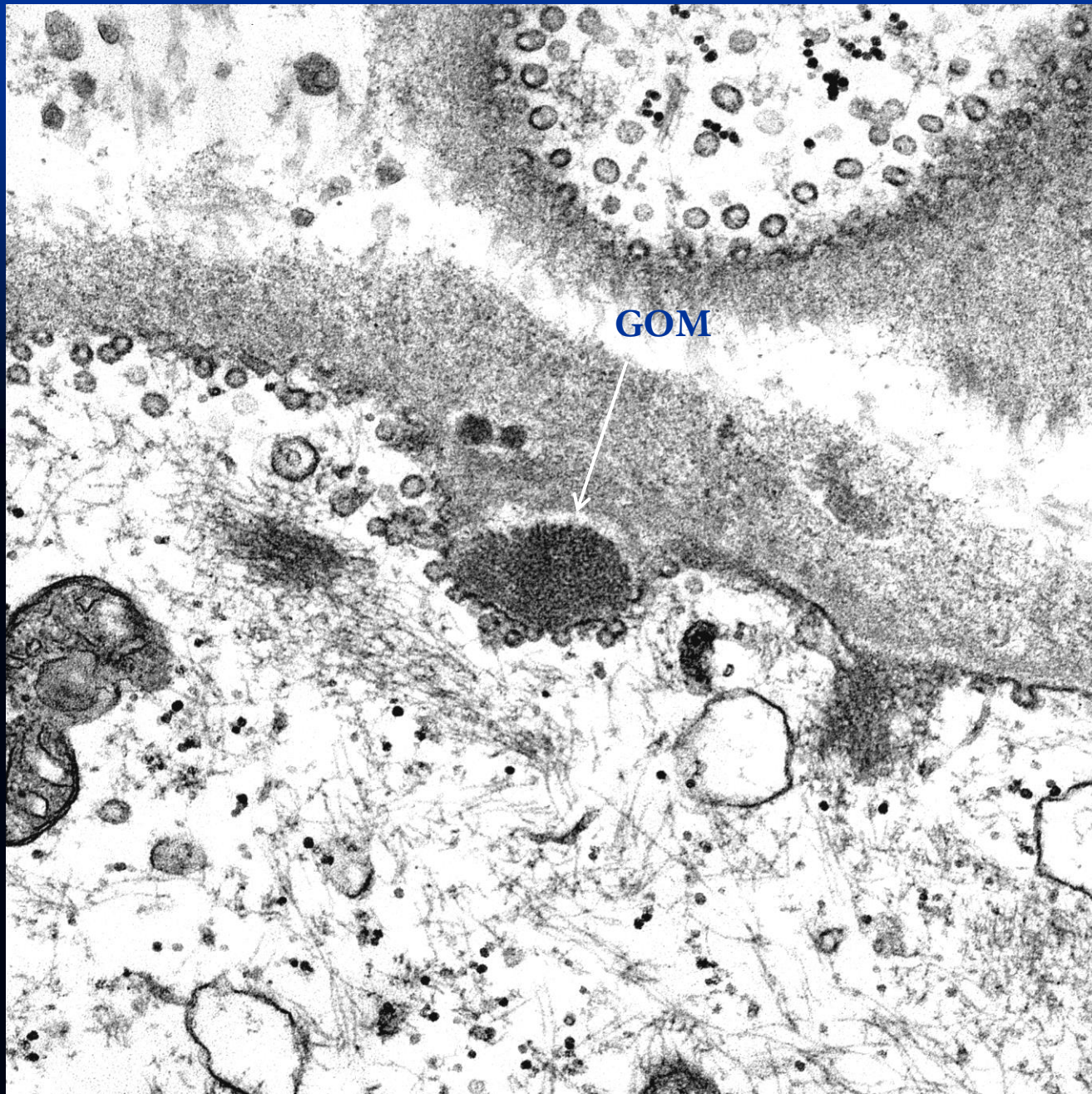
GOM-KIDNEY

1 paziente CADASIL con una media insufficienza renale e presenza di GOMs a livello delle arterie interlobulari e juxtaglomerulari e nel glomerulo. Un follow-up di 6 anni evidenziava una stabilità della insufficienza renale ed un marcato peggioramento delle condizioni neurologiche. Differenze nella struttura e funzione delle arterie cerebrali e renali ?

Renal involvement in CADASIL:
report of a case with a six
Year follow-up.

Ragno M et al
Histol.Histopathol.
2012;27(10):1307-14

KIDNEY



PLOS ONE, 8 (6):e65482, 2013

OPEN ACCESS Freely available online



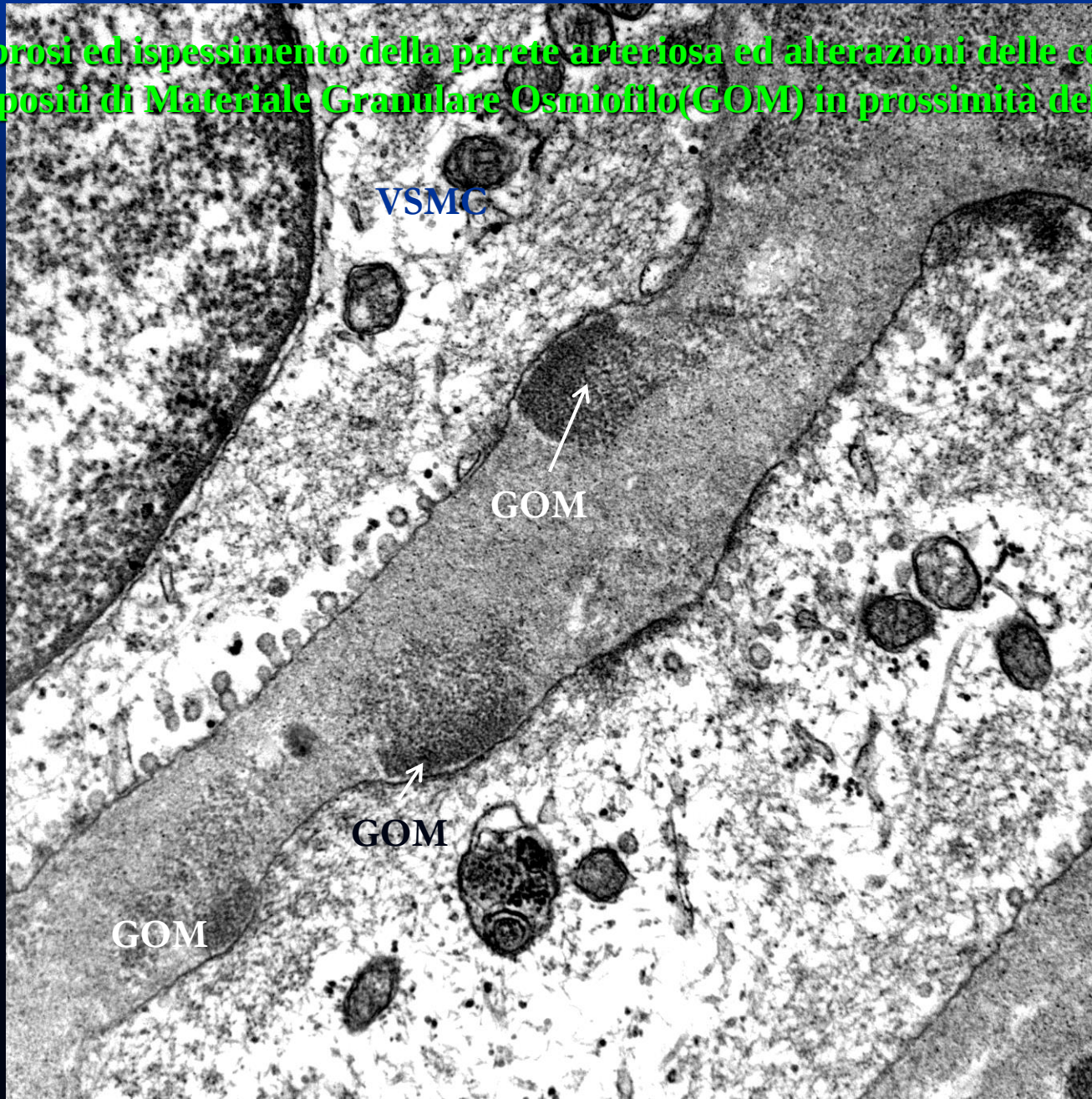
Role of Electron Microscopy in the Diagnosis of Cadasil Syndrome: A Study of 32 Patients

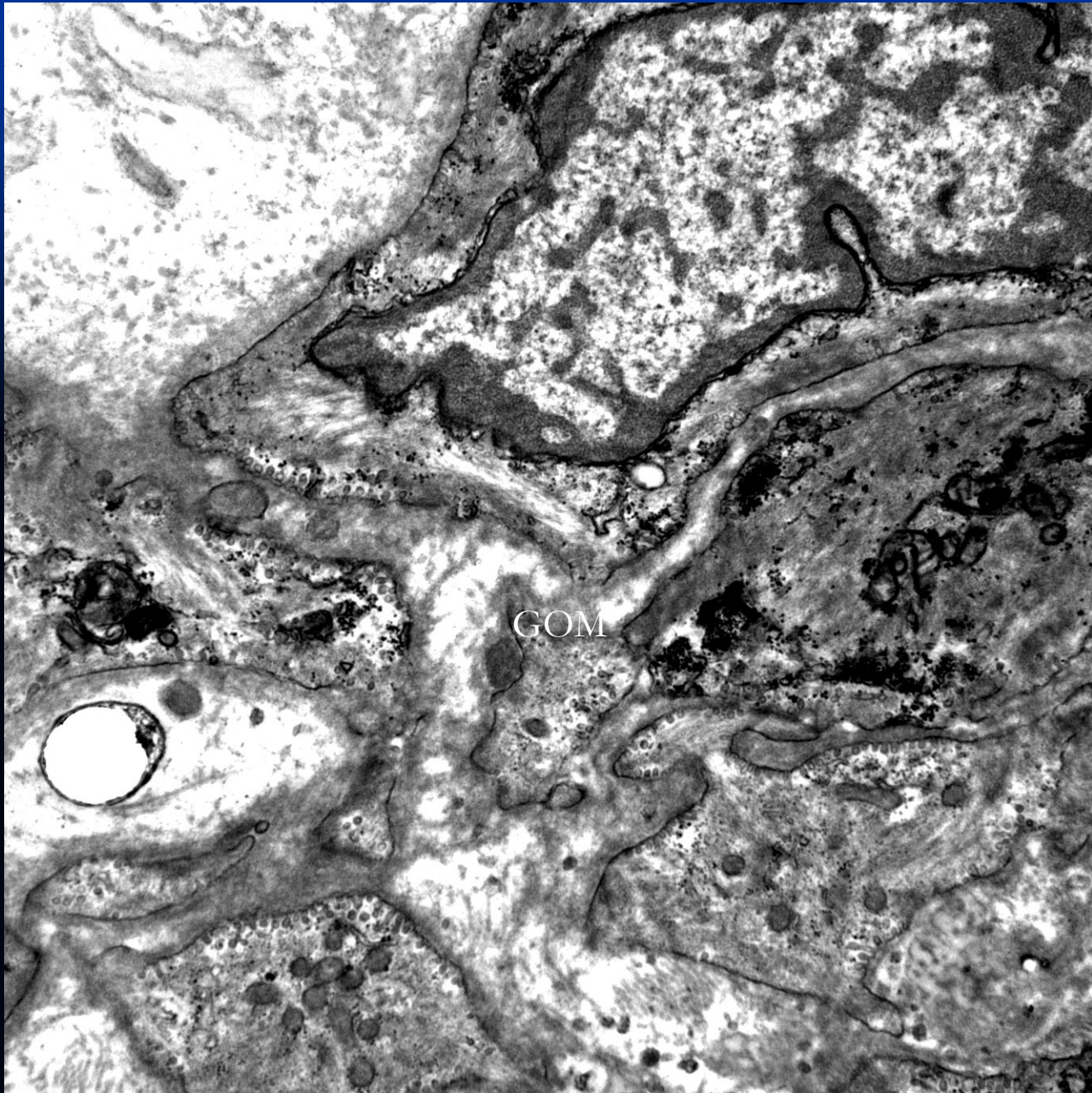
Manrico Morroni^{1,2*}, Daniela Marzioni^{1*}, Michele Ragno³, Paolo Di Bella⁴, Elisabetta Cartechini⁵, Luigi Pianese⁶, Teresa Lorenzi¹, Mario Castellucci¹, Marina Scarpelli⁷

Verificare specificità-sensibilità dello studio bioptico -M.E.-nella diagnosi di CADASIL

M.O: Fibrosi ed ispessimento della parete arteriosa ed alterazioni delle cell. Musc. lisce.
M.E.: depositi di Materiale Granulare Osmiofilo (GOM) in prossimità delle CML.

SKIN





Pericardium

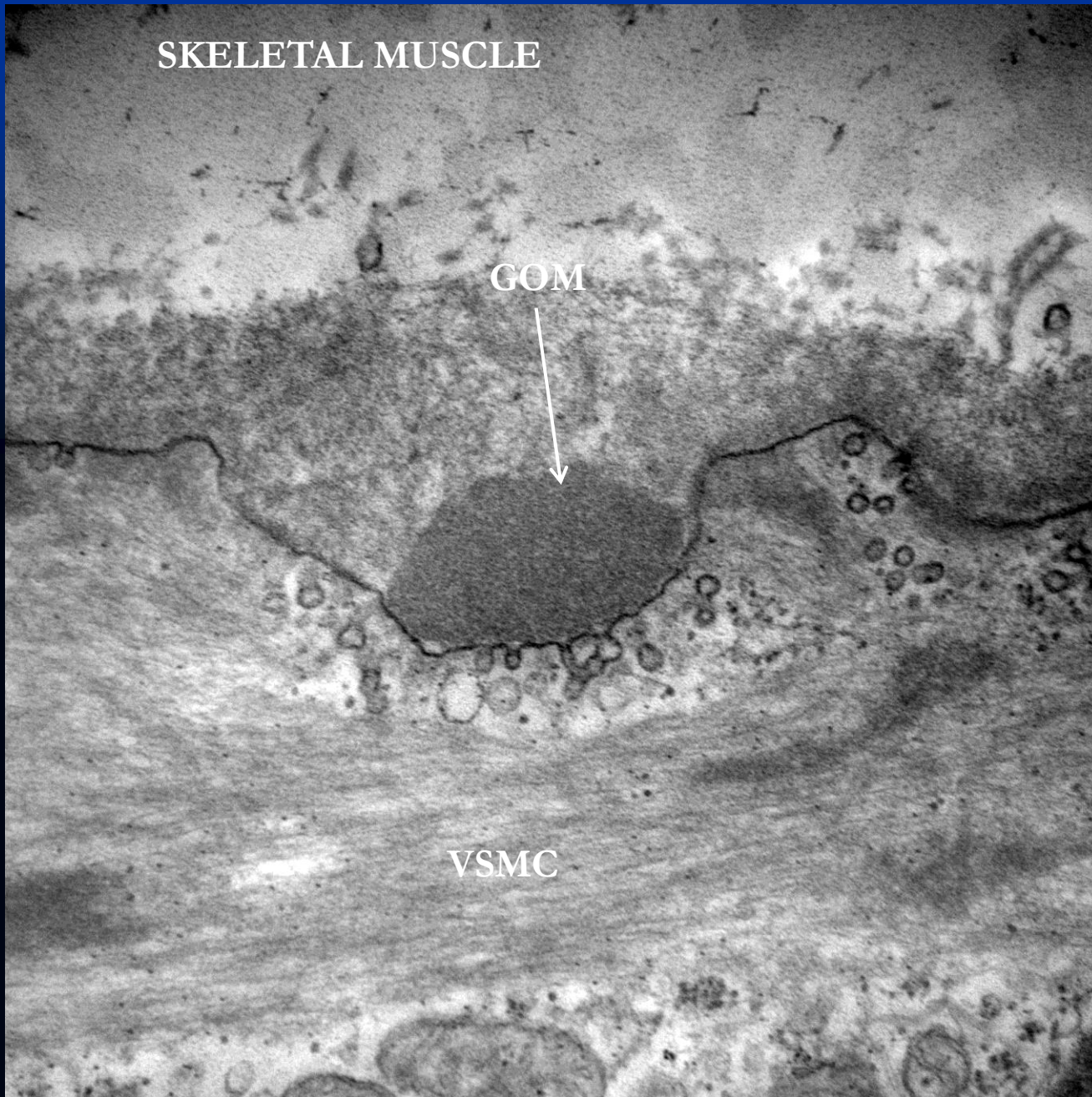
GOM

SKELETAL MUSCLE

GOM



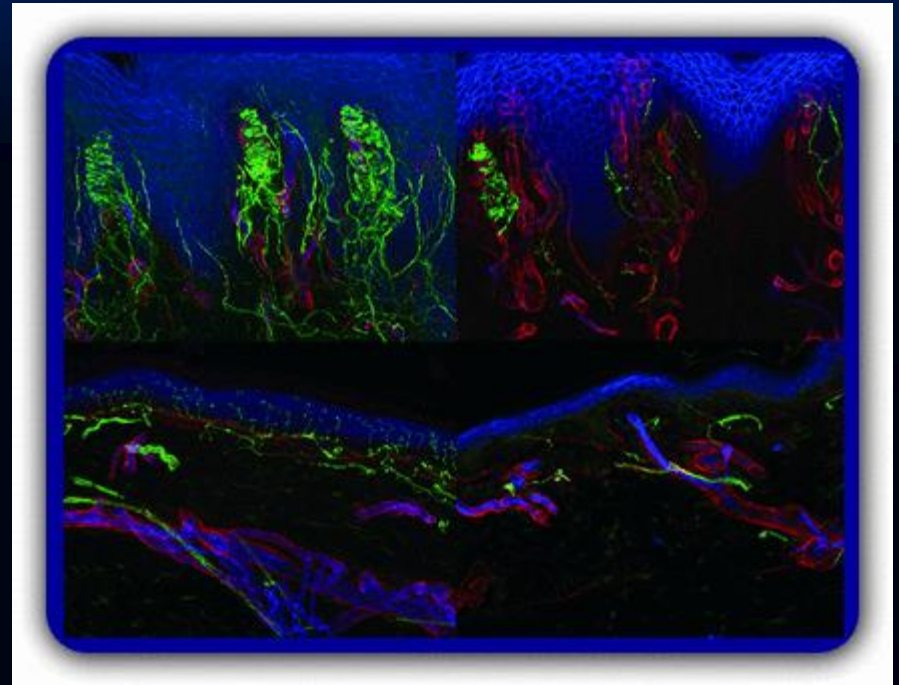
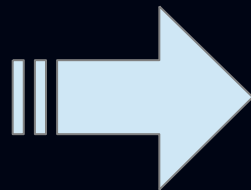
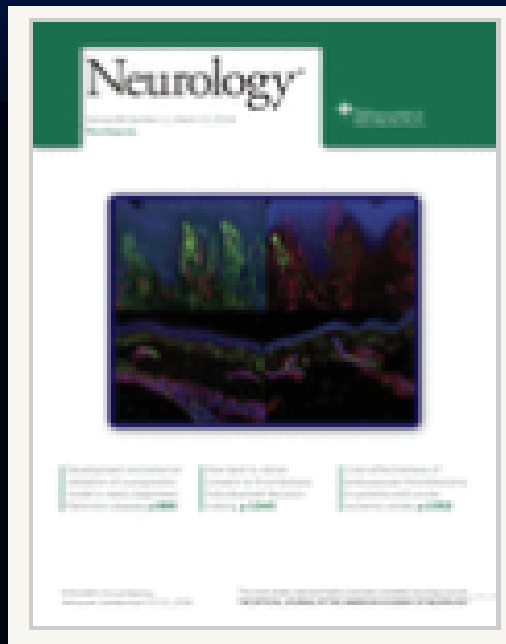
VSMC



Neurology. 2016 Mar 15;86(11):1039-44.

Cutaneous sensory and autonomic denervation in CADASIL.

Nolano M¹, Provitera V², Donadio V², Caporaso G², Stancanelli A², Califano F², Pianese L², Liguori R², Santoro L², Ragno M²



Cover image: Confocal images showing cutaneous sensory denervation and vascular abnormalities in a patient with CADASIL (upper and lower right) compared to a control (upper and lower left).

CADASIL-POLINEUROPATIA

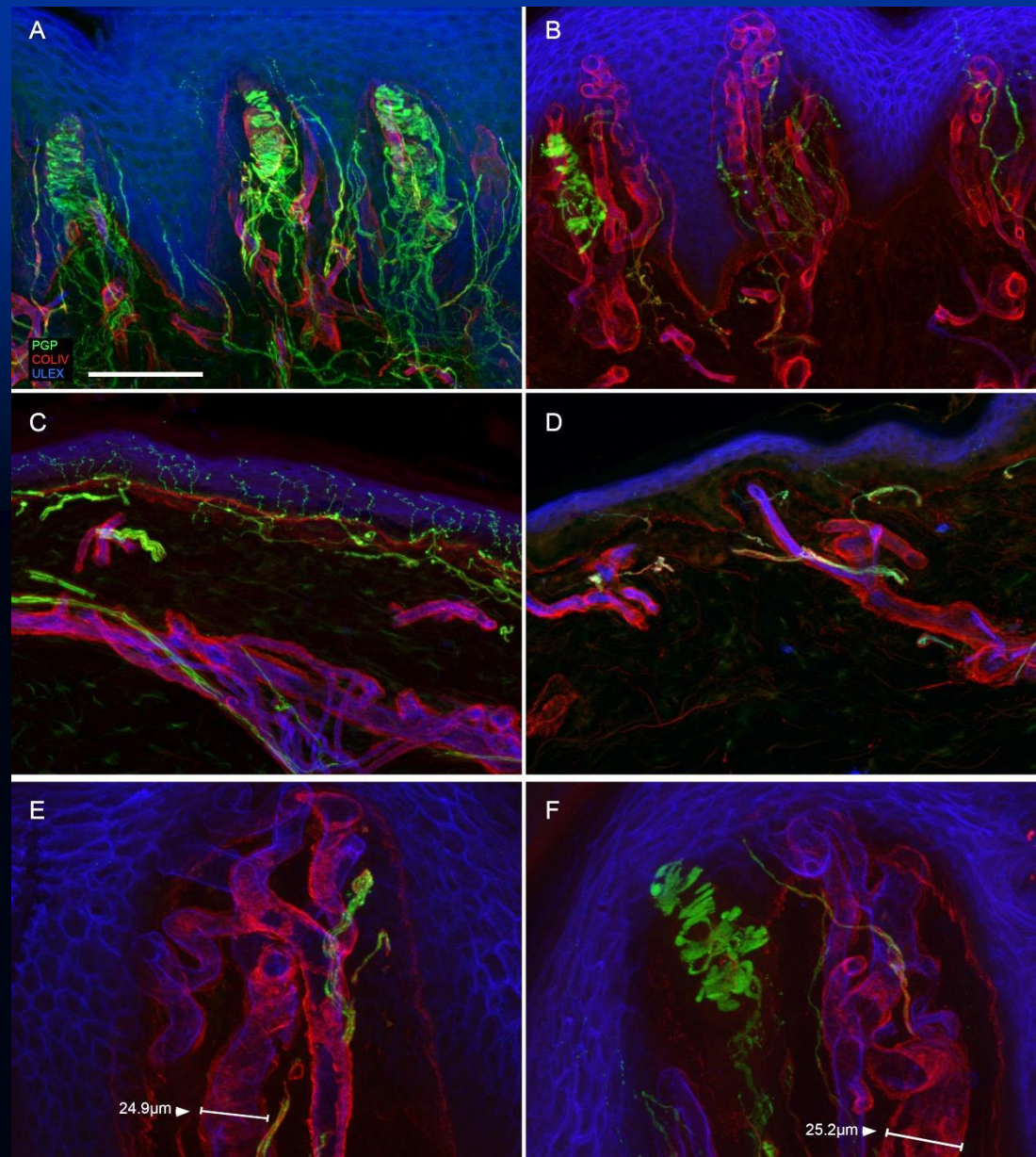
- Il coinvolgimento del SNP nella CADASIL è ancora oggetto di studio.
- Abbiamo studiato mediante biopsia cutanea i vasi e le fibre nervose sensitive ed autonome cutanee in 14 pazienti con CADASIL (9 maschi e 5 femmine, età 24-67 anni (media 53.9 ± 10.5) esenti da patologie che potevano determinare neuropatia.
- ENG, Rankin Scale, MMSE, RMN.

CADASIL-POLINEUROPATIA

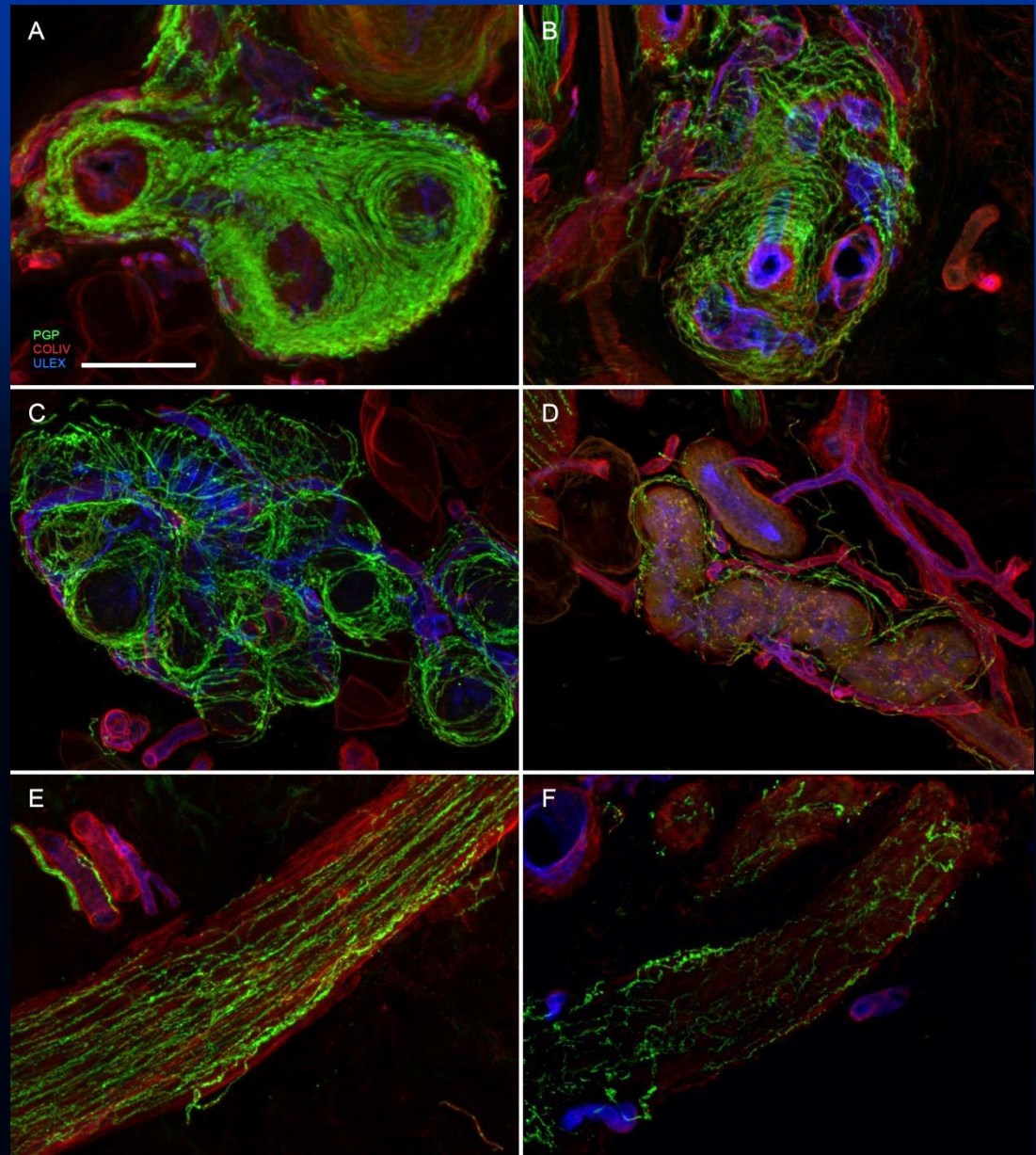
- Abbiamo riscontrato una severa riduzione di ff nervose sudomotorie, vasomotorie e pilomotorie ed una severa alterazione del letto vascolare. La denervazione sensoriale ed autonoma non correlava con età/ sesso/ mutazione e RMN.

Cutaneous sensory denervation and vascular abnormalities in a CADASIL patient (B, D, E and F) compared to a control (A and C).

In patients skin, a severe **loss of intraepidermal nerve fibers** is evident in hairy(D compared to C) as well as in glabrous(B compared to A) skin along with a **loss of Meissner corpuscles and structural abnormalities of surviving mechanoreceptors** (B compared to A). The vessel network appears complex and dermal capillaries abnormally dilated (E and F).



Marked cutaneous autonomic denervation in a CADASIL patient compared to a control. The loss is evident in arteriovenous anastomoses (B compared to A), sweat glands (D compared to C) and arrector pili muscles (F compared to E).



CADASIL-POLINEUROPATIA

- La biopsia cutanea ci ha consentito di evidenziare una severa denervazione cutanea nei nostri pz CADASIL (che non avevano nessun segno clinico o neurofisiologico di PNP) con associate alterazioni vascolari.
- Tale reperto può essere conseguenza dell'alterazione vascolare verosimilmente responsabile della patologia multi-organo nei pz CADASIL.

CONCLUSIONI

- Ipotizziamo che l'innervazione cutanea nei pz CADASIL può riflettere, in misura minore, quello che accade nel SNC.
- La Biopsia Cutanea potrebbe rappresentare sia un nuovo metodo di studio del danno vascolare nei pz CADASIL sia una eventuale possibilità di monitorare la progressione della malattia.

Patologia Multiorgano.

-Approccio multisistemico al pz CADASIL!

-E' possibile che il coinvolgimento multiorgano possa condizionare il decorso clinico, la prognosi e la scelta opzioni terapeutica ? SI.

... altre manifestazioni cliniche



PARKINSONISMO

Stroke, 44(4):1147-9, 2013

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



American
Heart
Association

American
Stroke
Association®

Brief Report

Parkinsonism is a Late, Not Rare, Feature of CADASIL A Study on Italian Patients Carrying the R1006C Mutation

Michele Ragno, MD; Alfonso Berbellini, MD; Gabriella Cacchiò, MD; Antonio Manca, MD;
Fabio Di Marzio, MD; Luigi Pianese, MSC, PhD; Anna De Rosa, MD, PhD;
Serena Silvestri, MSC; Maria Scarcella, MD; Giuseppe De Michele, MD

CADASIL & PARKINSONISMO

Abbiamo descritto 5 pazienti (su 45,11%) CADASIL con la stessa mutazione R1006C mutation nell'esone 19.

Tutti presentavano un parkinsonismo ad esordio tardivo ed insidioso, lentamente progressivo, non responsivo alla L-Dopa.

Tutti erano sottoposti a DAT-SCAN e scintigrafia miocardica .

3 pazienti CADASIL con la stessa mutazione, ma senza Parkinsonismo, venivano sottoposti a DAT-SCAN.

Clinical features of the patients

	Patients with parkinsonism					Patients without parkinsonism		
Case	1	2	3	4	5	6	7	8
Sex/age	M/59	M/50	F/75	M/64	M/67	M/55	M/54	M/55
Age at onset CADASIL/PARK	30/58	45/49	59/72	39/63	65/66	52/NA	37/NA	54/NA
H-Y/UPDRS-III	mar-15	mar-16	mag-67	mar-19	mar-20	NA	NA	NA
RS/GDS	02-apr	02-mag	05-giu	02-mag	02-apr	01-feb	01-apr	01-mar
Akinesia	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	no
Rigidity	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	no
Tremor	no	no	no	no	no	no	no	no
Dysarthria	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	no
abnormal gait	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	yes
postural instability	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	no
asymmetry of parkinsonism	right	no	no	no	no	NA	NA	NA
cognitive impairment	moderate	moderate	severe	moderate	moderate	mild	moderate	mild
levodopa response	no	no	not tested	no	no	NA	NA	NA
Apraxia	yes	yes	not testable	yes	yes	yes	yes	yes
increased tendon reflexes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes
Babinski sign	no	left	no	left	no	no	no	no
pseudo-bulbar signs	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	no
urinary incontinence	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	no

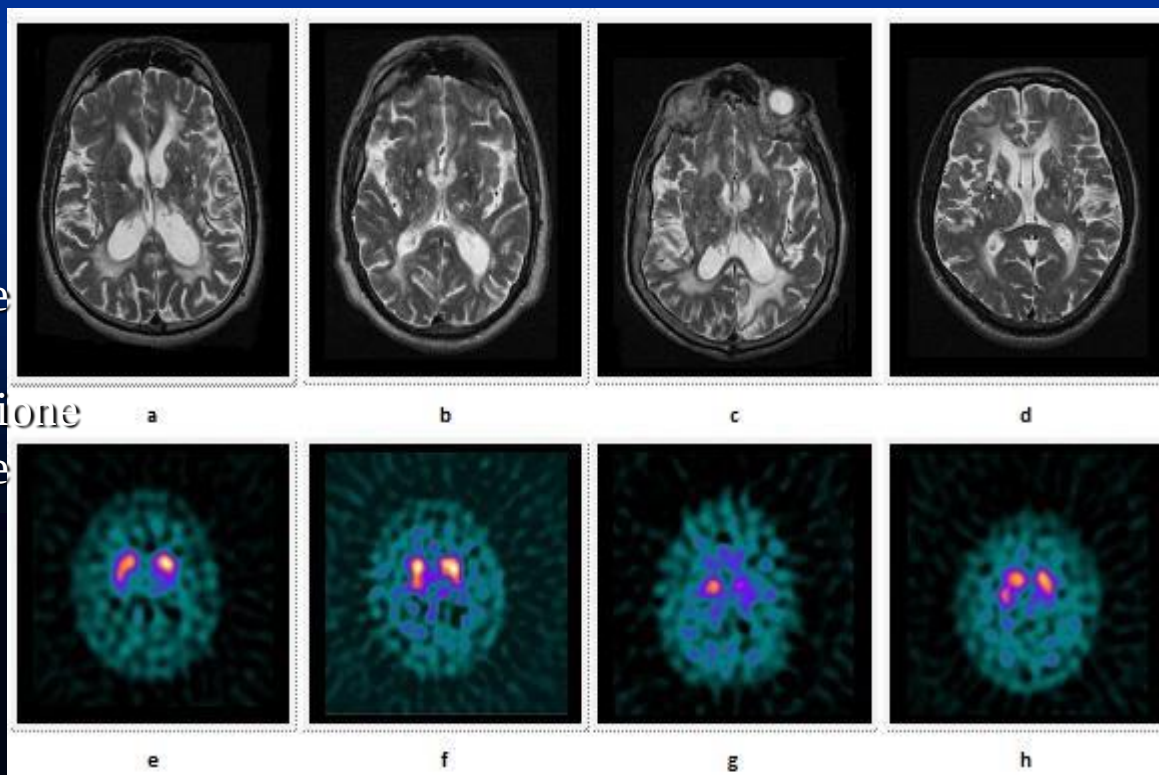
4M, 1F,età media: $\pm$ SD 63.0 $\pm$ 9.3 anni
Età media di esordio delle manifestazioni cliniche del CADASIL:47.6 $\pm$ 14.3 anni.
Età media di esordio del parkinsonismo: 61.6 $\pm$ 8.7.

CADASIL & PARKINSONISMO

RMN di tutti i pazienti:lesioni ischemiche diffuse periven
tricolari,a livello delle capsule int. ed est.,dei gangli
della base e del talamo.

DAT: riduzione simmetrica o asimmetrica del tracciante
nel putamen,con inconstante coinvolgimento del caudato.
Scintigrafia miocardica:normale.

Non associazione
tra dati RMN e
DAT(no correlazione
tra localizzazione
delle lesioni e
DAT),
così come
già segnalato da
Benitez-Rivero
et al in 106 pz
con Parkinsonismo
Vascolare.



[123I]-FP-CIT showing: slight reduction of left putamen uptake in Case 1 (e); bilateral low putaminal uptake in Case 2 (f); bilaterally reduced uptake in the caudate and putamen in Case 3 (g); moderate low uptake at the right caudate and bilaterally reduced putaminal uptake in Case 5 (h).

CONCLUSIONI

Parkinsonismo nel CADASIL non è una manifestazione precoce, esordio insidioso, progressione lenta e può essere preceduto da una fase presintomatica (infatti era presente una denervazione nigrostriatale anche in 2 pz senza parkinsonismo). E' possibile che una estesa malattia dei piccoli vasi (CADASIL) possa danneggiare la sost. nera, il putamen, il caudato e/o i circuiti gangli della base-talamo-corticali e che, dopo una protratta fase presintomatica, alcuni pz possano mostrare un parkinsonismo a lenta progressione.

PARKINSONISMO & CADASIL

Non Raro?

Relativamente frequente: Dichgans('02) descriveva la presenza di “ basal ganglia symptoms” nel 19% (età 40-49), 33%(età 50-59) e 48%(età 60-69) dei suoi 102 casi.



ORIGINAL ARTICLE

Parkinsonism in a pair of monozygotic CADASIL twins sharing the R1006C mutation: a transcranial sonography study

Michele Ragno¹ · Sandro Sanguigni¹ · Antonio Manca² · Luigi Pianese³ ·
Cristina Paci¹ · Alfonso Berbellini⁴ · Valeria Cozzolino³ · Roberto Gobbato¹ ·
Silvio Peluso⁵ · Giuseppe De Michele⁵

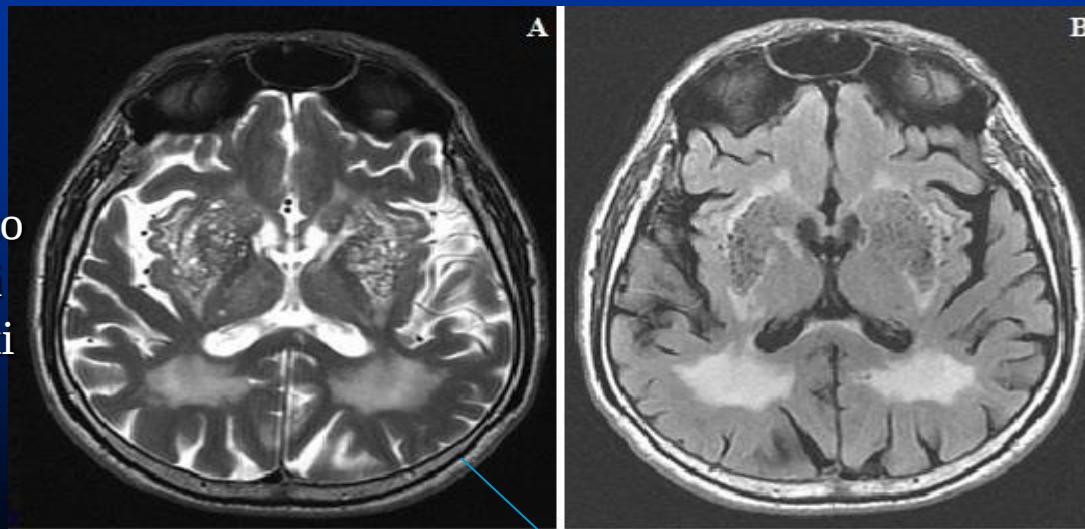
SONOGRAFIA TRANSCRANICA

- Descriviamo 2 gemelli monozigoti di 75 anni portatori della mutazione R1006C con un parkinsonismo ad esordio tardivo (>70 anni) e lentamente progressivo. L'esordio tardivo, la presentazione clinica (maggiore involuzione degli arti inf., assenza di tremore), la RMN e la mutazione CADASIL ci indicano una eziopatogenesi vascolare del parkinsonismo.

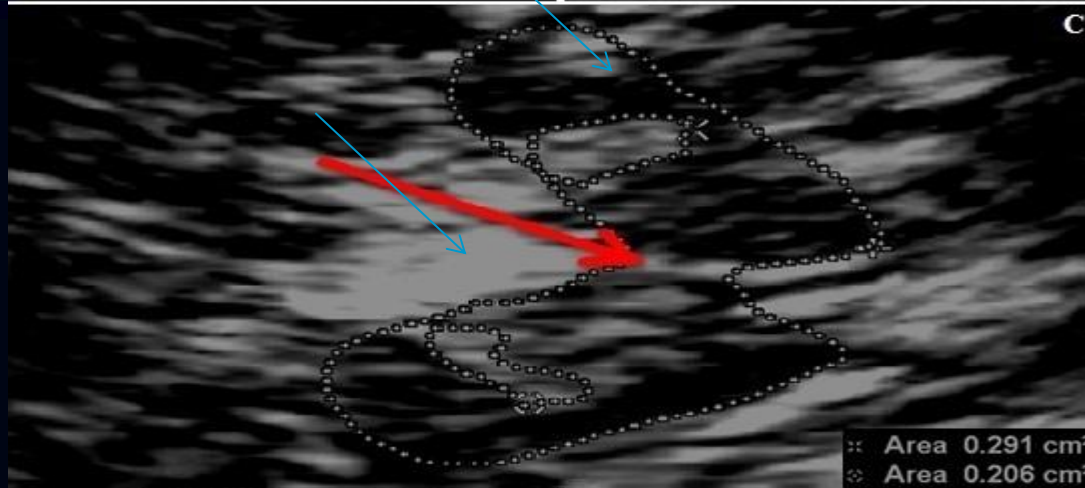
SONOGRAFIA TRANSCRANICA

- In entrambi i gemelli la sonografia transcranica evidenziava una diffusa iperecogenicità delle strutture sottocorticali :
 - 1) della Sostanza Nera bil. in uno ed a dx nell'altro gemello;
 - 2) dei n. lenticolari bil. con lieve incremento dell'ampiezza del III ventricolo in entrambi.

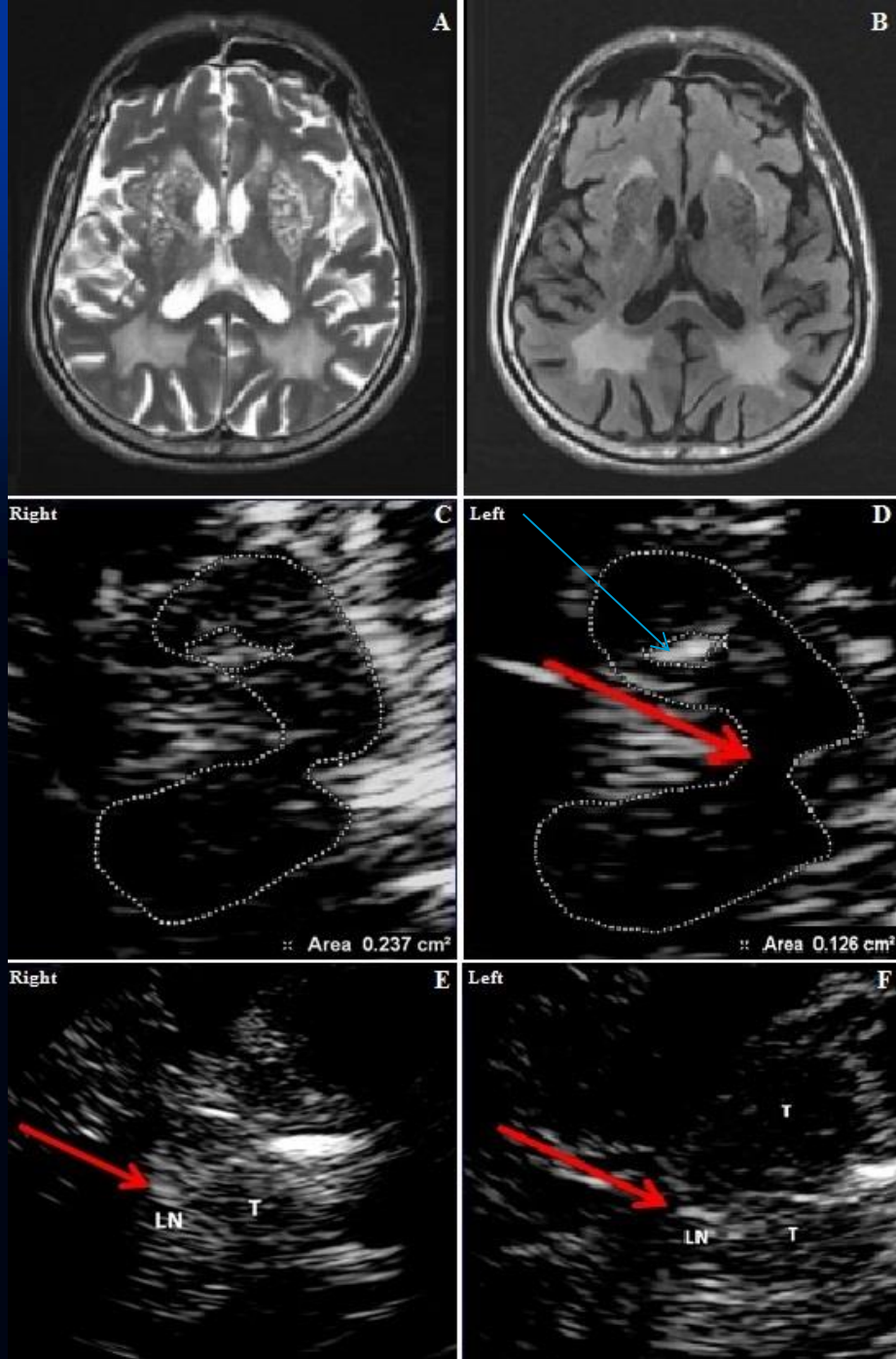
A-B: Gemello A.
Marcato stato
Cribriforme dei n.
lenticolare e caudato
da dilatazione degli
spazi lenticolostriati
perivascolari.



Iperecogenicità
della SN bil.



D-E. Transcranial
sonographic study.
Bil. iperecogenicità
Dei NL
(Frecce Rosse).



C.Gemello B.
Iperecogenicità della
SN a DX.(0,23 cm²)

Iperecogenicità bil. dei
NL (frecce rosse).

SONOGRAFIA TRANSCRANICA

- Iperecogenicità asimmetrica della SN, senza iperecogenicità dei NL, è stata descritta come reperto sonografico caratteristico nel Parkinson
- Iperecogenicità della SN monol. o bil. era descritta solo nel 20% di pz con Parkinsonismo Vascolare (PV; Tsai, 2007) mentre il NL non era mai stato esaminato ed attualmente l'iperecogenicità della SN non è considerata specifica del PV.

SONOGRAFIA TRANSCRANICA

- Il pattern sonografico nei nostri pz CADASIL non è caratteristico nè per PD nè per PV(?) e potrebbe essere spiegato dall'usuale aumentato e diffuso accumulo di ferro nel putamen e nel CN(Liem , 2012) e dal selettivo e massivo processo degenerativo delle cell. Musc. lisce delle arteriole dei NL con conseguente perdita dell'autoregolazione ed ispessimento fibrotico (Miao, 2006) nel CADASIL.

SONOGRAFIA TRANSCRANICA

- Questi dati potrebbero spiegare(in parte) l'alterazione dei NL vista con la sonografia nei nostri gemelli CADASIL. Naturalmente sarebbe importante riprodurre gli stessi reperti in un maggior n.ro di pz CADASIL per testare il loro possibile significato ed, eventualmente, per una dd tra CADASIL o PV dal PD e/o altri tipi di Parkinsonismi atipici.

STUDI IN CORSO

- PARKINSONISMO VASCOLARE E CADASIL
- APATIA E CADASIL
- APRASSIA E CADASIL
- FOLLOW-UP DI 15 ANNI