

CADASIL

MICHELE RAGNO

Divisione di Neurologia

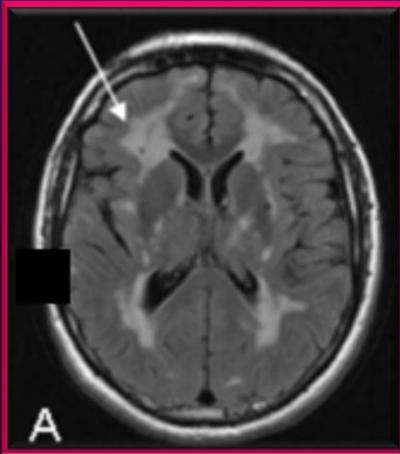
AV5:ASCOLI PICENO-SAN BENEDETTO DEL TRONTO

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.

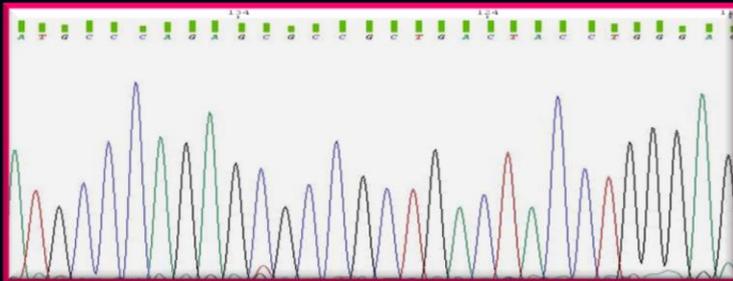
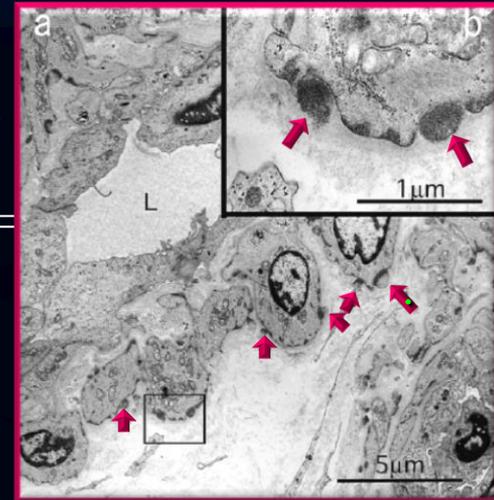
CADASIL:PERCORSO DIAGNOSTICO

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



2) RMN: Le alterazioni precedono l'esordio dei sintomi di 10–15 anni, aumentano con l'età e sono presenti in tutti i pz CADASIL dopo i 35 anni.

3) Biopsia. 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.**



4) 1996. **Identificazione di Notch3** (localizzato nel braccio corto del Cr. 19) come gene difettivo nella CADASIL → Diagnosi molecolare mediante analisi di sequenziamento → Gold Standard (Variabilità clinica e RMN).

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).

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.

CADASIL

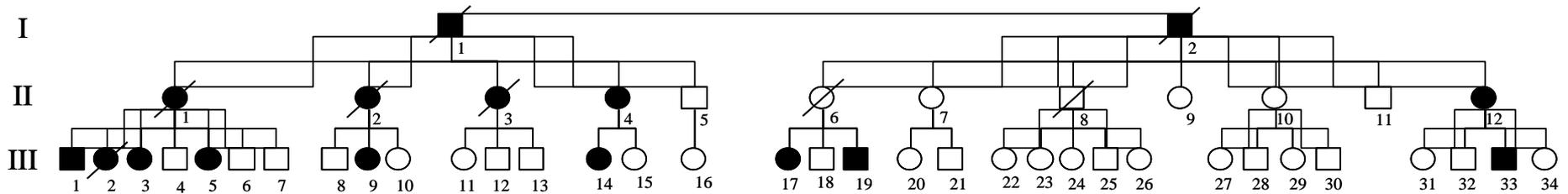
ESPERIENZA NEL PICENO

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

ESISTE UNO SPETTRO MUTAZIONALE DEL GENE NOTCH3 NEL PICENO ?

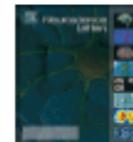
Neuroscience Letters 462 (2009) 176–178



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 di Analisi Cliniche e Microbiologiche, Settore di Medicina Molecolare ASURZTT3, 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, ASURZTT3, 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**.

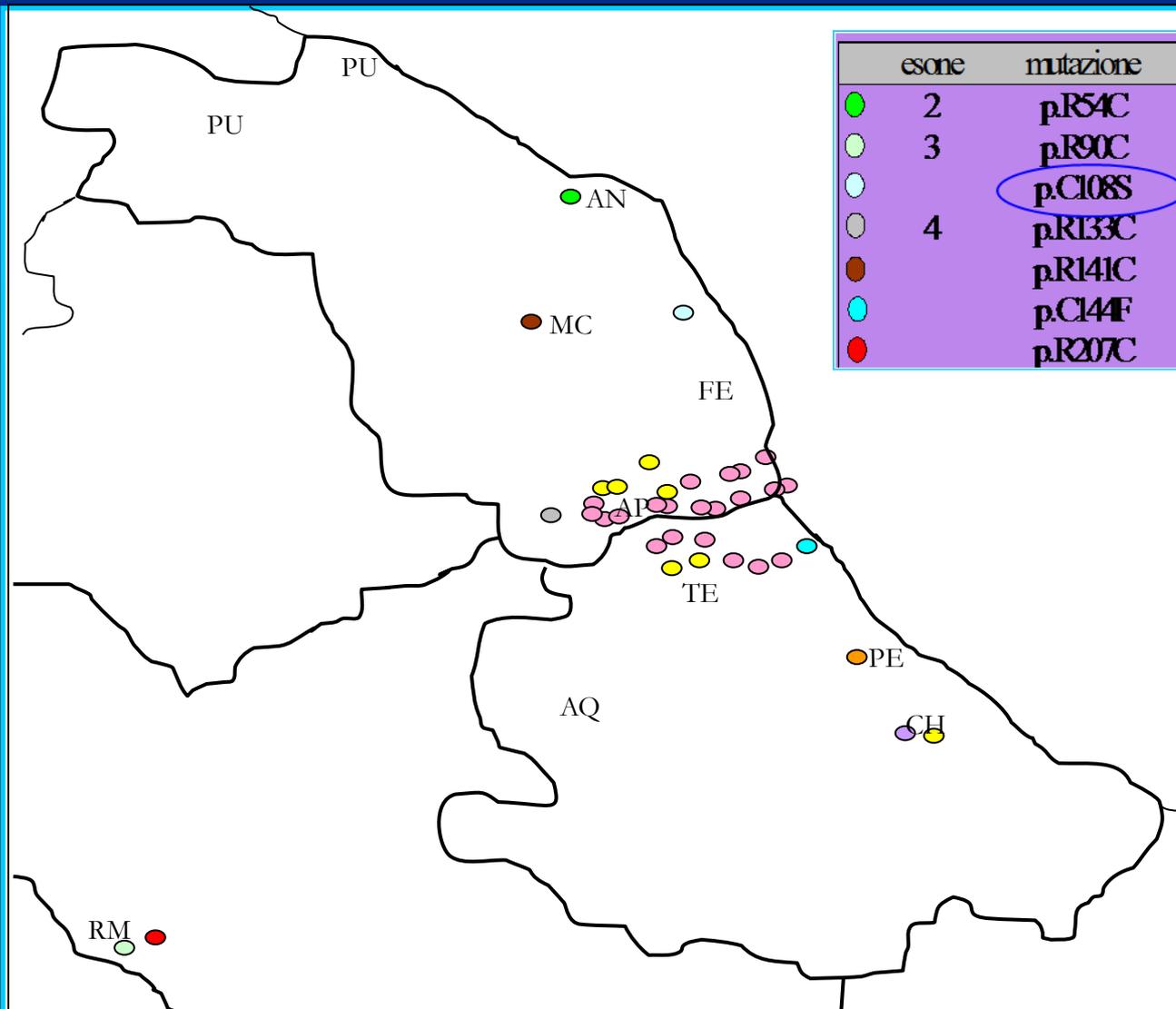
I pazienti sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri:

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

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

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

RISULTATI



esone	mutazione	esone	mutazione
● 2	p.R54C	● 10	p.G528C
● 3	p.R90C	○ 11	p.R558C
● 4	p.R133C	● 19	p.R1006C
● 4	p.R141C	● 22	p.R1231C
● 4	p.C144F		
● 4	p.R207C		

Sono state identificati:

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

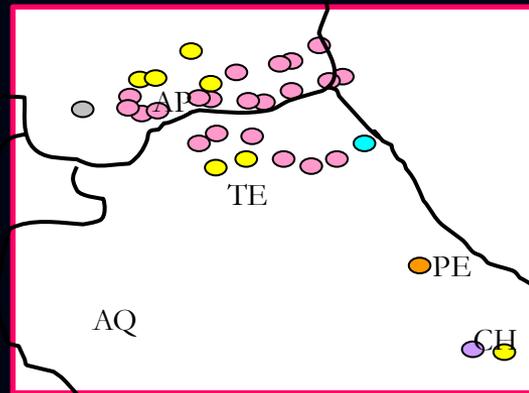
2) 11 diverse
mutazioni (10 sono
mutazioni eterozigoti
missense già descritte in
letteratura, mentre la
C108S nell'Es 3 è una
nuova mutazione
missense).

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

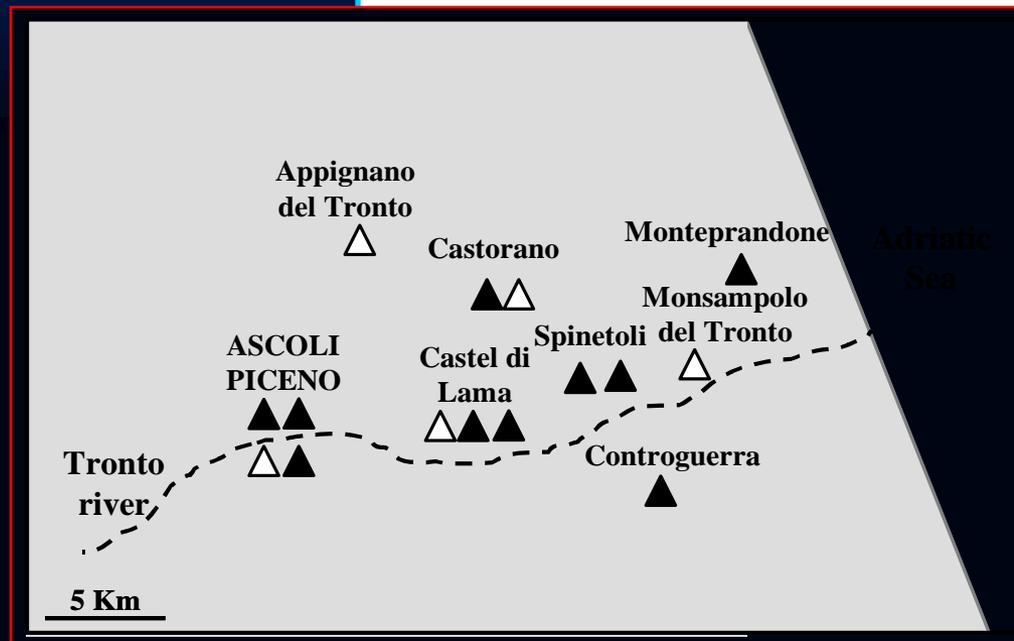


Effetto fondatore ?

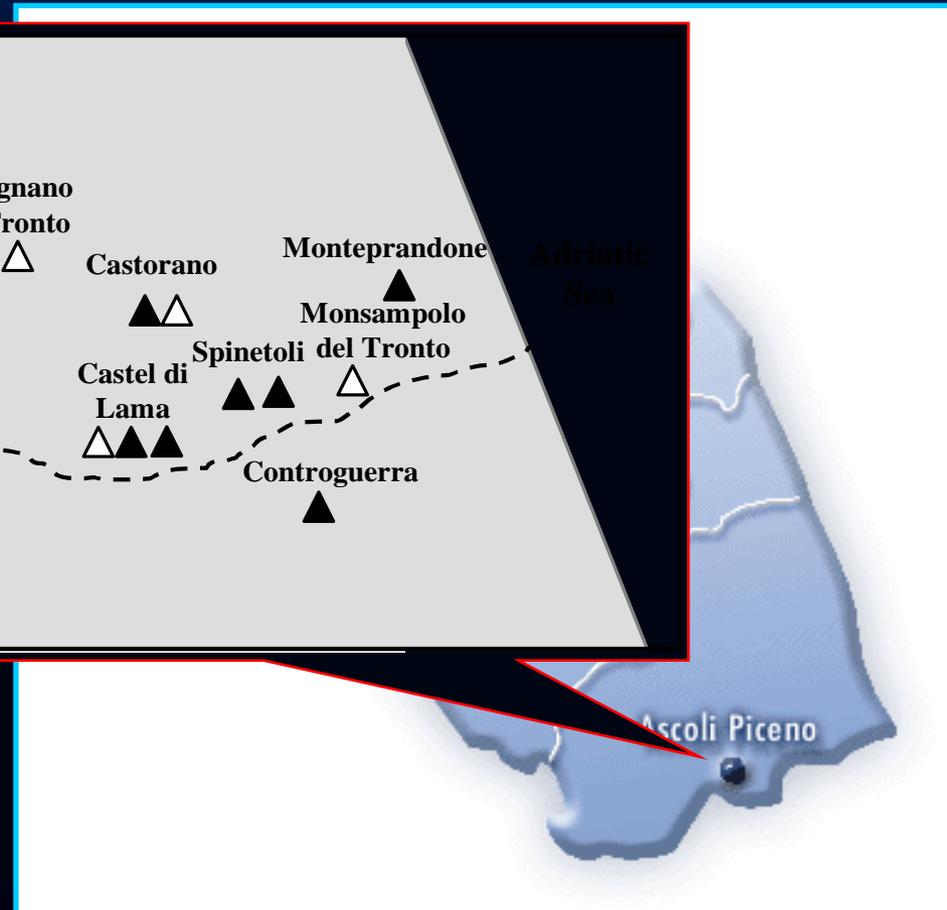
Distribuzione della mutazione R1006C nella provincia di AP.

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!



CADASIL, DIAGNOSI: I SINTOMI

Emicrania. (75-77%; 20–40% E. con aura). Età media di esordio: 30 anni.

✓ Disturbi psichiatrici:
20-31% dei pz;
depressione; apatia (40%).

✓ Stroke/TIA ricorrenti: 60-85%
dei pz.; età media di esordio:
49 anni (Range: 20-70).

PARKINSONISMO

✓ Deficit cognitivi progressivi fino a franca demenza di tipo sottocorticale, con/ senza stroke (60%). Nel 10% dei casi deficit cognitivo è isolato

✓ Coma CADASIL

✓ Crisi epilettiche.
(5-10%).

Assenza dei principali fattori di rischio vascolare (la presenza non esclude la diagnosi di CADASIL!).

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

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART 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

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

Storia naturale e Profilo Temporale delle principali manifestazioni cliniche del CADASIL.

Eemicrania(in genere con aura):circa 30 anni.

TIA/Stroke e Disturbi Psichiatrici(principalmente depressione):tra 40 e 60 anni.

Demenza:tra 50-60 anni.

Allettamento:a circa 65 anni.

Aspettativa di vita:circa 65 anni gli uomini e 71 le donne.

Questi sintomi variano in frequenza-gravità con età-durata di malattia.

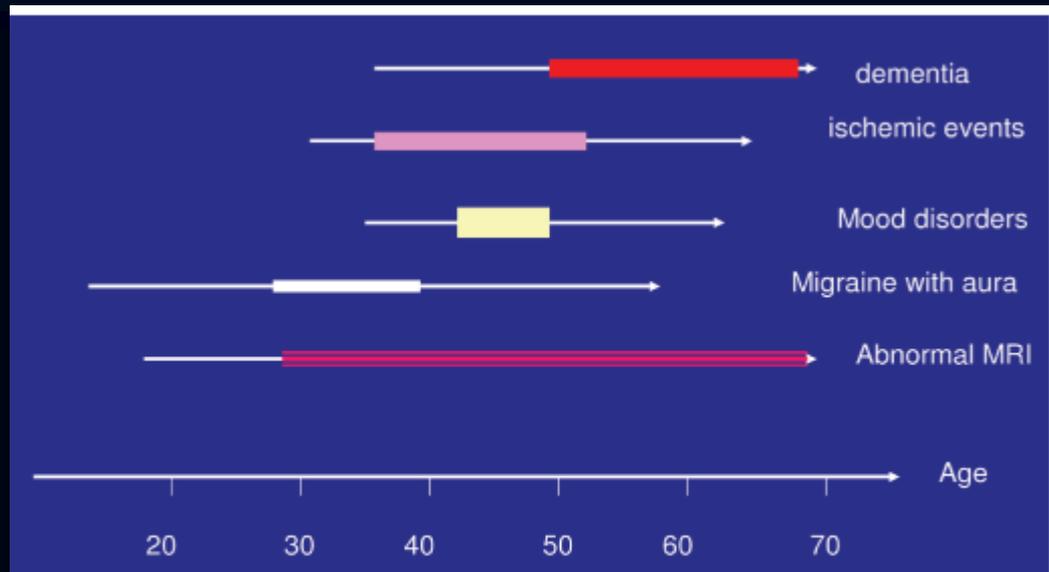
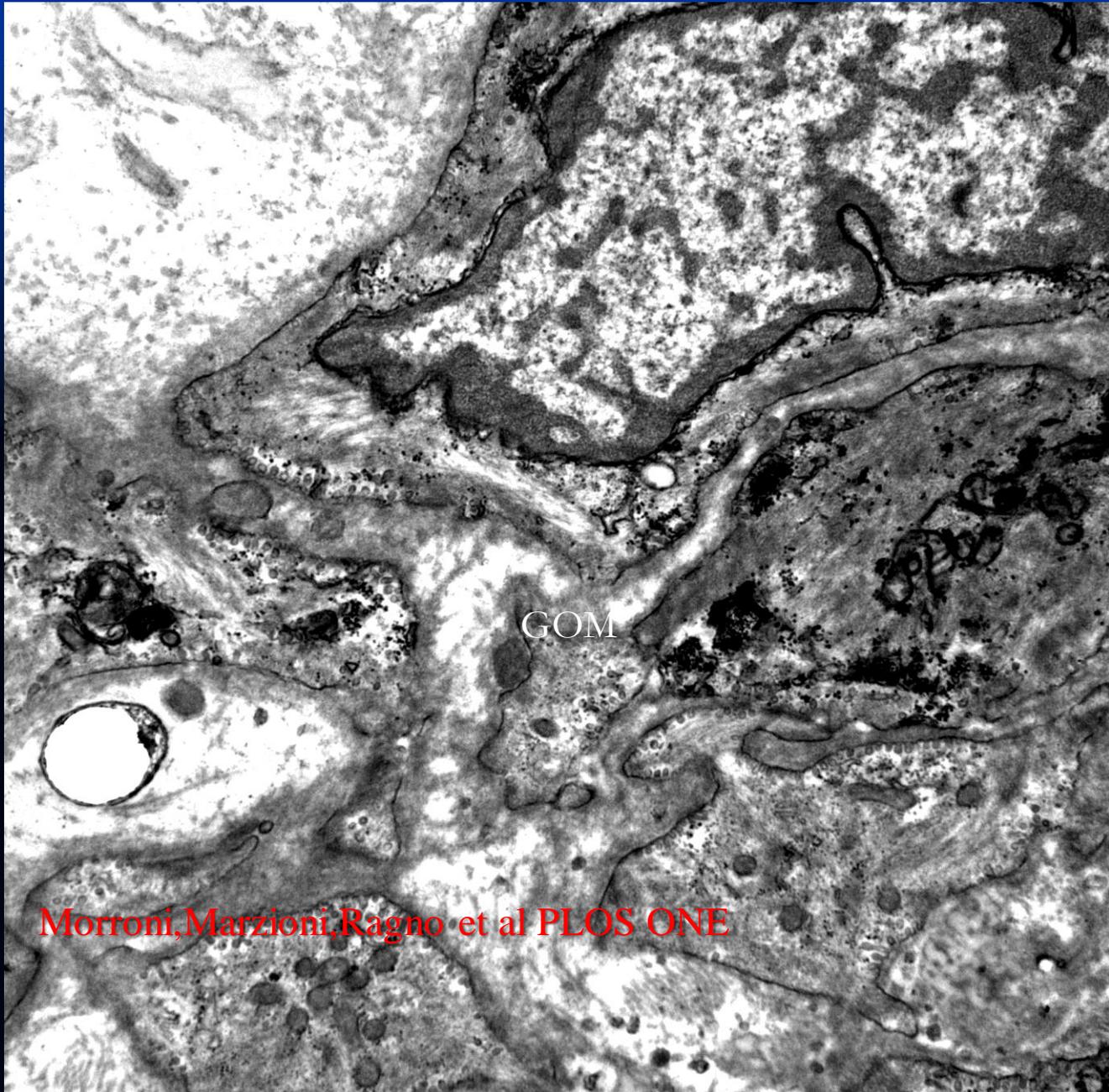


Fig 3. The natural history of CADASIL (redrawn from ref. 92). The main manifestations usually arise at different stages of the disease. Changes in magnetic resonance imaging (MRI) are also presented.

TERAPIA

Patologia Multiorgano

- Approccio multisistemico al pz CADASIL!
- E' possibile che il coinvolgimento multiorgano possa condizionare il decorso clinico, la prognosi e la scelta delle eventuali opzioni terapeutiche.

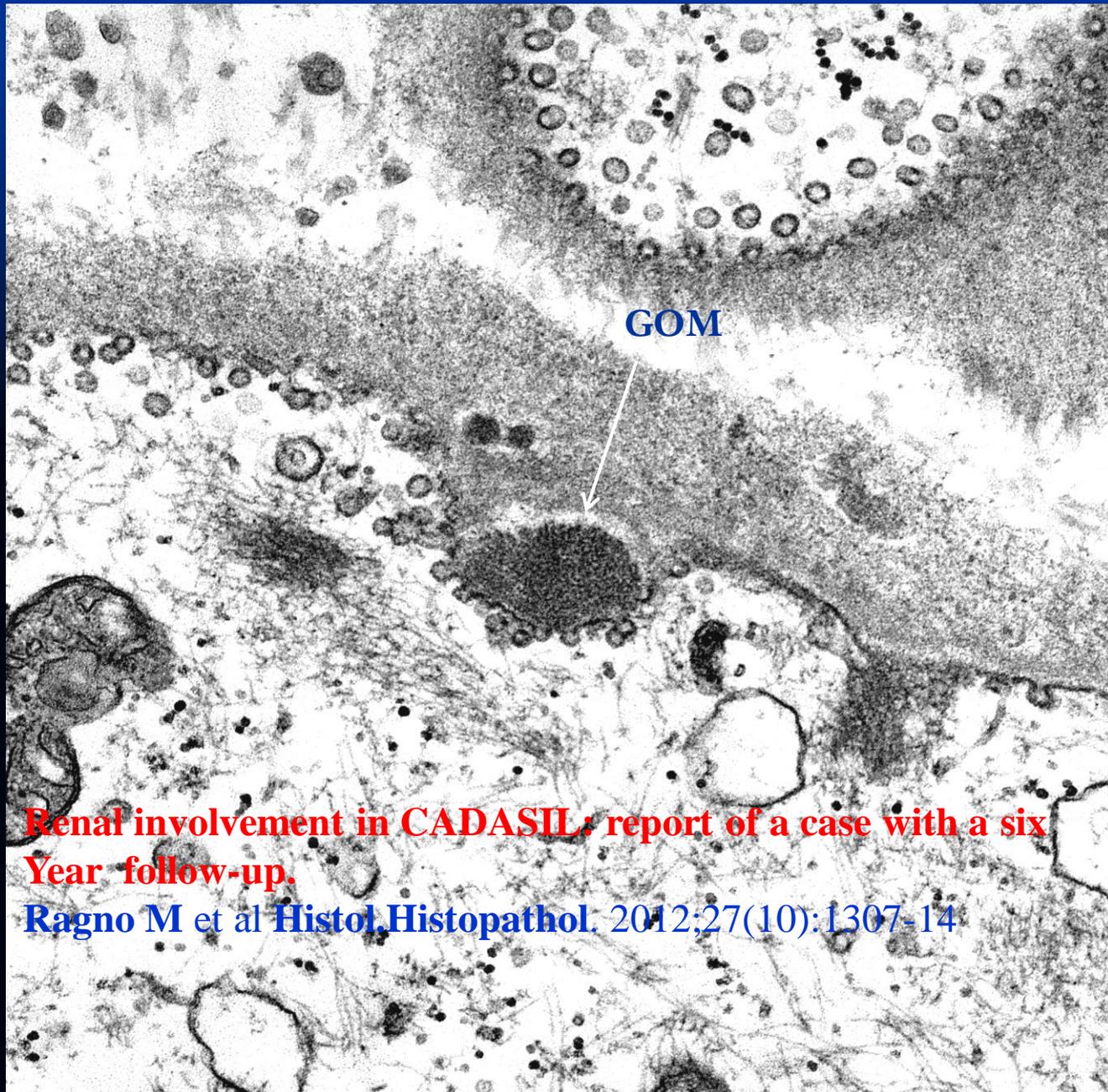


Pericardium

GOM

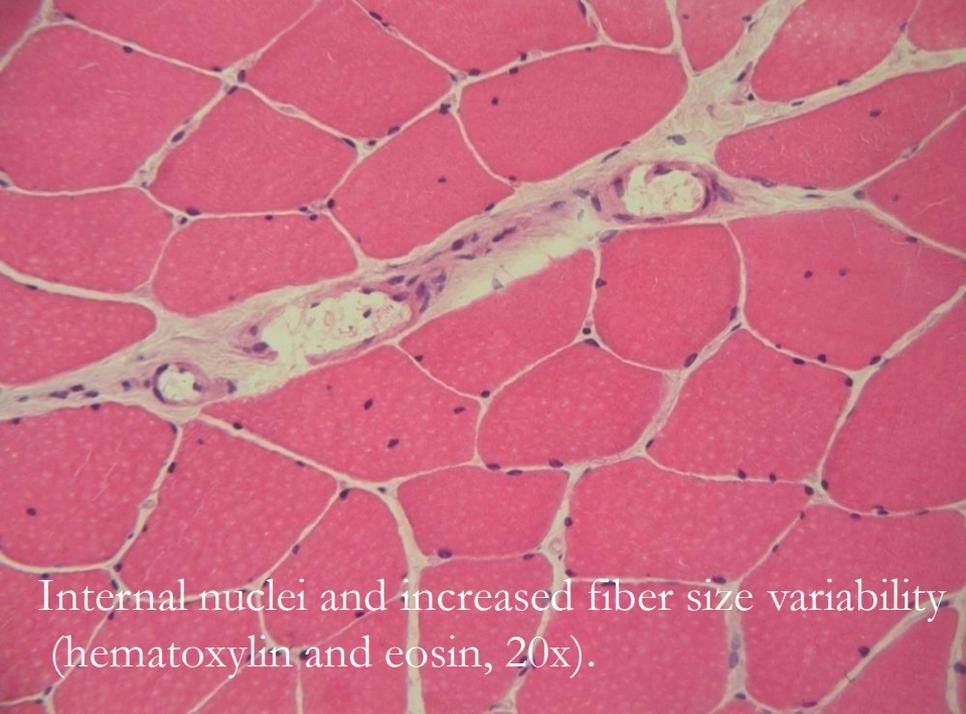
Morroni, Marziani, Ragno et al PLOS ONE

KIDNEY

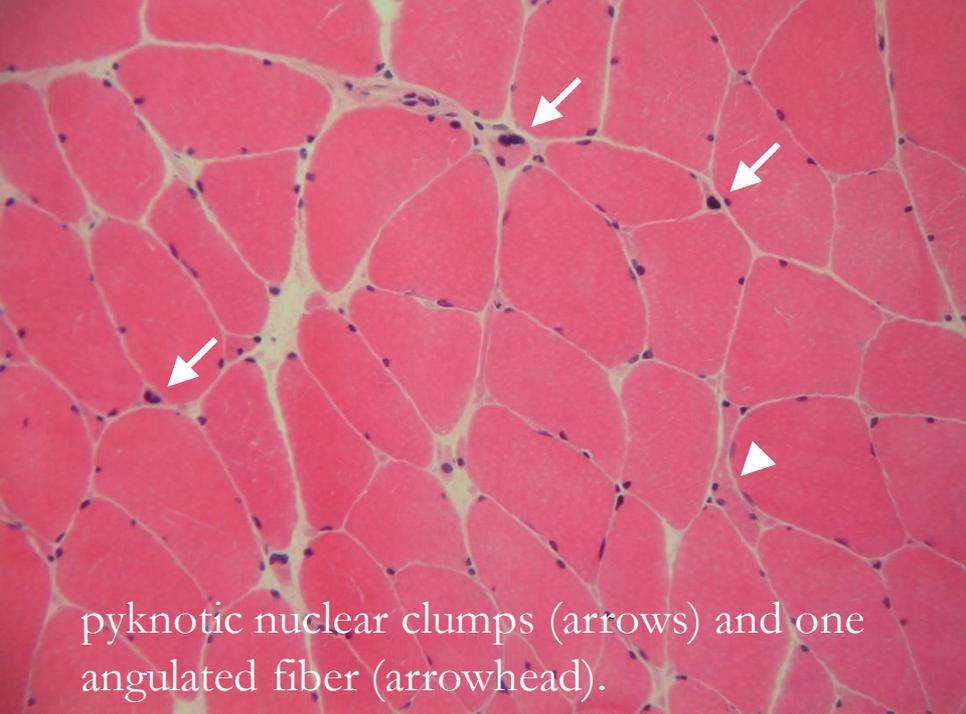


Renal involvement in CADASIL: report of a case with a six Year follow-up.

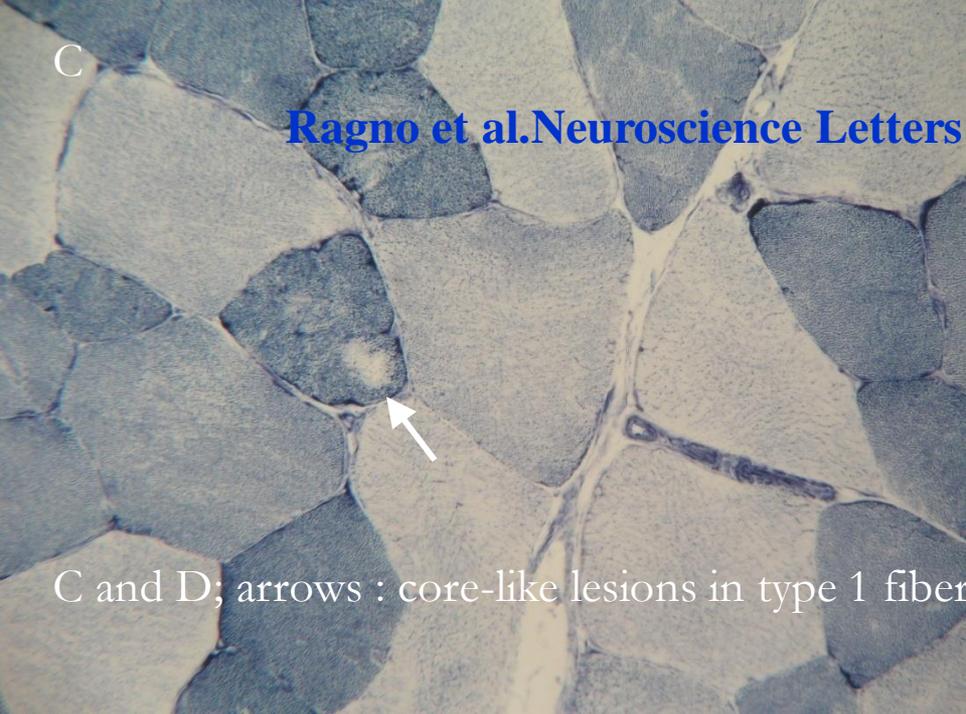
Ragno M et al *Histol.Histopathol.* 2012;27(10):1307-14



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



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



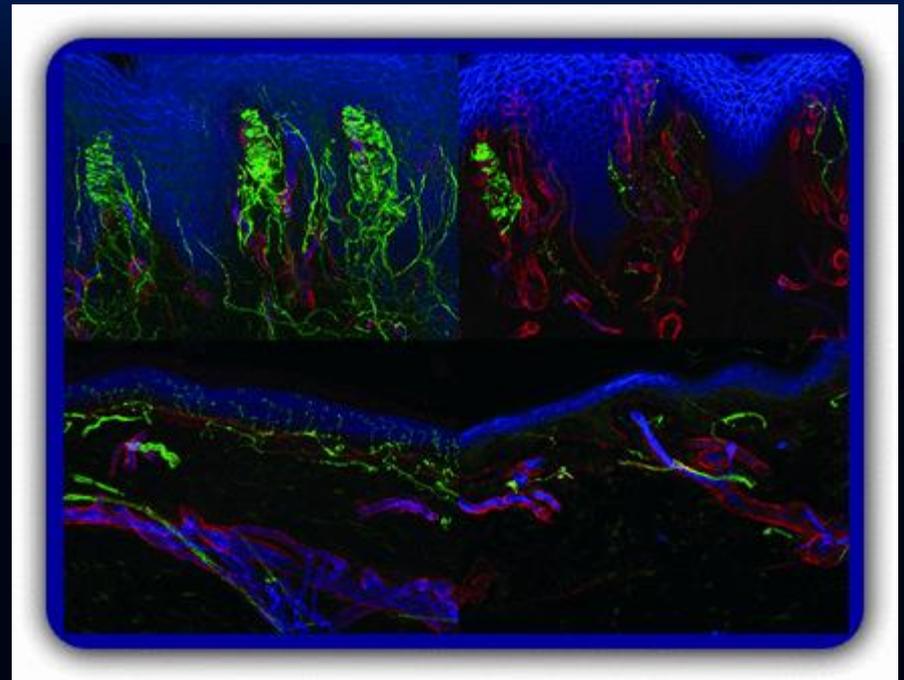
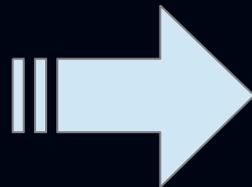
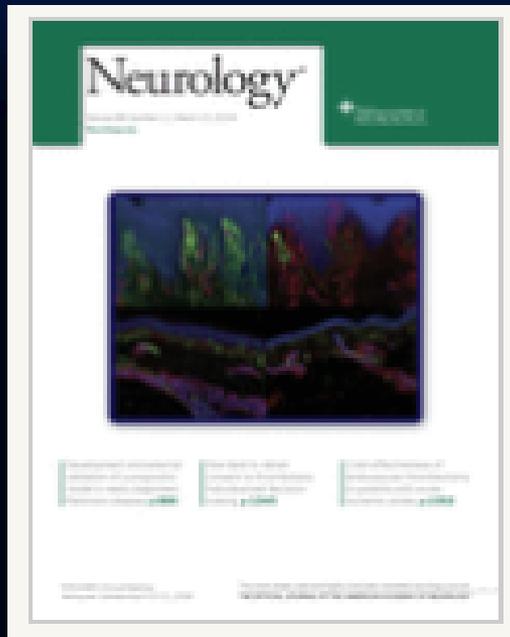
C

Ragno et al. Neuroscience Letters 506 (2012) 116–120



D

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



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).

TERAPIA

- Prima di suggerire un algoritmo di trattamento si devono tenere presente 2 punti:
- Nonostante che da circa 20 anni si sa che mutazioni nel gene NOTCH3 siano la causa del CADASIL e che siano stati acquisiti molti dati clinici e patologici, è ancora sconosciuta la patofisiologia del CADASIL e non si conoscono i meccanismi che determinano i sintomi CADASIL relati.

TERAPIA

- I trials clinici controllati finora eseguiti sono stati limitati dalla bassa prevalenza della malattia e dalla variabilità (sia intra che interfamiliare) della storia naturale della malattia.

TERAPIA

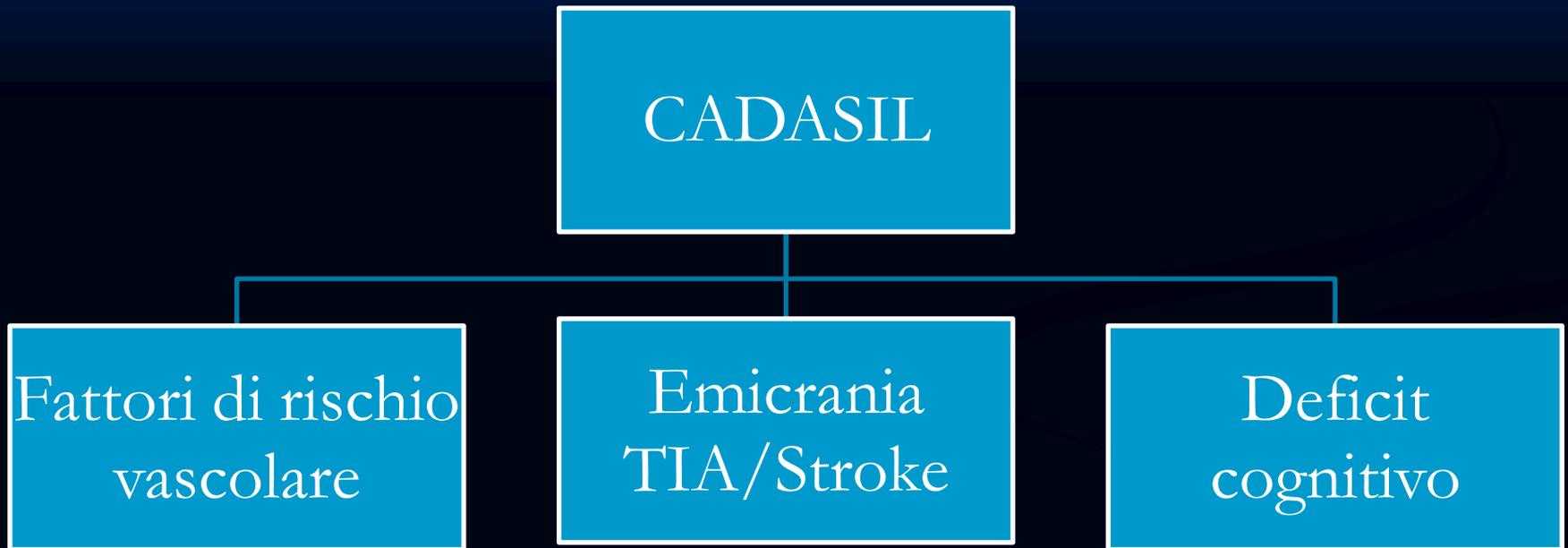
Le dirette conseguenze sono :

- l'assenza di terapie eziologiche di provata efficacia per modificare il decorso della malattia o per trattare i sintomi CADASIL correlati con farmaci specifici.
- Uso di trattamenti empirici sintomatici e/o “preventivi”.

TERAPIA

- **Management of CADASIL syndrome.**
Ragno & Trojano ,Expert Opinion on Orphan
Drugs,695-703,2013
- **CADASIL: Treatment and Management
Options.** Bersano et al. Curr Treat Options
Neurol. 2017 Sep;19(9):31.Review.

CADASIL:NEWS?



Fattori di Rischio

- **I STEP:** correzione dei fattori di rischio.
- **Fattori Ambientali e Stile di vita :** Mykkänen et al. (Stroke 2009) sottolineavano come fumo, attività fisica e uso precoce di statina potessero “modellare” il fenotipo clinico in 2 gemelli monozigoti con CADASIL (I Stroke a 38 anni e I stroke a 53 anni).

Fattori di Rischio

-Peters et al (2007) non descrivevano significative variazioni dei parametri emodinamici in 24 pz CADASIL dopo 8 settimane di trattamento con **atorvastatina**.

Iperomocisteinemia. Nuovo fattore di rischio per stroke, demenza e malattia dei piccoli vasi. Una terapia che riduca i livelli di omocisteina (Vit B) potrebbe essere un'opzione per la prevenzione secondaria dello stroke in pz CADASIL.

Ipertensione Arteriosa

- Il trattamento antipertensivo in pz CADASIL sembra essere potenzialmente utile e necessario (>rischio di stroke-ischemico ed emorragico- e di demenza vascolare), ma dovrebbe essere mantenuto un atteggiamento prudente per evitare una eccessiva riduzione della P.A. per il teorico rischio di peggiorare l'ipoperfusione cr.cerebrale (per le note alterazioni strutturali e funzionali delle arteriole cerebrali), sebbene dati attendibili al momento non sono disponibili. Non ridurre PA in modo eccessivo (140/90).

Emicrania

- E ed EA non sono disabilitanti nel CADASIL e raramente richiedono un trattamento profilattico (Gunda -'12- riportava che la frequenza degli attacchi di EA >1 /mese si aveva solo nel 21% dei loro pz, mentre gli altri avevano una frequenza variabile di 1/2-3 mesi fino ad 1/anno).
- Da evitare triptani ed ergot derivati.
- Si possono utilizzare i farmaci antiemicranici abituali (in ac. o in profilassi).

Emicrania(prevenzione)

- Singhal et al.('04) riscontravano più alti livelli di **omocisteina** in CADASIL emicranici ed associano i livelli più alti con un esordio più precoce di E. (Iperomo. si ha anche nella popolazione generale di emicranici). Una riduzione dei livelli di Omo. (Vit B) potrebbe ridurre severità e frequenza dell'E. e ritardarne l'esordio nei pz CADASIL(ulteriori studi richiesti).

Emicrania(prevenzione)

- Acetazolamide ha un effetto positivo sulla perfusione cerebrale (di non provato beneficio clinico).
- Donnini et al(2012)ne dimostravano l'efficacia in profilassi in 5 su 7 pz CADASIL (3=completa remissione e 2= riduzione in frequenza ed intensità delle crisi e.).

TIA/Stroke

- **Anticoagulanti** da evitare?(in FA ?): in corso
Sperimentazione clinica di fase 2, crossover,
randomizzata, in singolo cieco, sulla sicurezza di **DABIGATRAN Versus ASA** per la prevenzione delle lesioni ischemico cerebrali in pazienti affetti da **CADASIL**.
- **Antiaggreganti**= atteggiamento non chiaro ma ragionevolmente potrebbero essere utilizzati in prevenzione secondaria(aumentano i microsanguiamenti?) e non primaria.

DEFICIT COGNITIVO

- E' la II manifestazione clinica più frequente.
- E' progressivo.
- Demenza sottocorticale.

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.

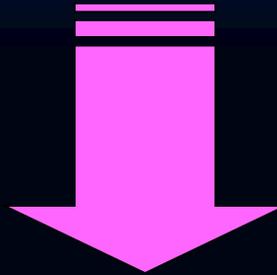
2) Sintomo di esordio isolato e progressivo fino al 10% dei pz.

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



DEMENZA COLINERGICA ?!

DISFUNZIONE COLINERGICA?

Dati neuropatologici (Mesulam '02), studi immunocitochimici (Keverne '07; 9 pazienti) ed elettrofisiologici (Manganelli, Ragno et al '08 e Palomar '13) hanno dimostrato un'alterazione-disfunzione colinergica in soggetti affetti da CADASIL.

TERAPIA: Inibitori dell'acetilcolinesterasi

- Dichgans et al ('08) effettuavano un trial controllato randomizzato con il donepezil somministrato a 168 soggetti CADASIL. Lievi miglioramenti di alcuni endpoints secondari relativamente ad alcune funzioni esecutive.
- **LIMITI dello studio** : pochi pazienti e di questi solo un piccolo n.ro era affetto da demenza (ben il 69% aveva un MMSE > a 27), follow-up di sole 18 settimane.
- Galantamina : solo in 4 pz.

TERAPIA

- NON ESISTONO AL MOMENTO TERAPIE AFFIDABILI ATTE A MIGLIORARE O A RITARDARE O A PREVENIRE I SINTOMI CADASIL RELATI.

TERAPIA.CONCLUSIONI.

- Correzione dei fattori di rischio.
- Antiaggreganti in prevenzione secondaria e non primaria.
- Farmaci “Antiepilettici” per profilassi di E ed EA.
- Farmaci convenzionali per i disturbi Psichiatrici dopo una corretta diagnosi clinica.
- Deficit cognitivo: inibitori delle colinesterasi? forse efficaci sulle funzioni esecutive(non dati conclusivi sulla loro utilità).

TERAPIA: FUTURI TRIALS

- La programmazione di futuri trials terapeutici
 - dovrebbe reclutare numerosi pz in stadi di malattia ben definiti con un monitoraggio che utilizzi specifiche scale neurologiche (per quantizzare deficit motori-cognitivi)
- e
- dovrebbe utilizzare quali markers di malattia parametri quantitativi di RMN (atrofia-n.ro e volume degli infarti sottocorticali,etc).

TERAPIE FUTURE ?

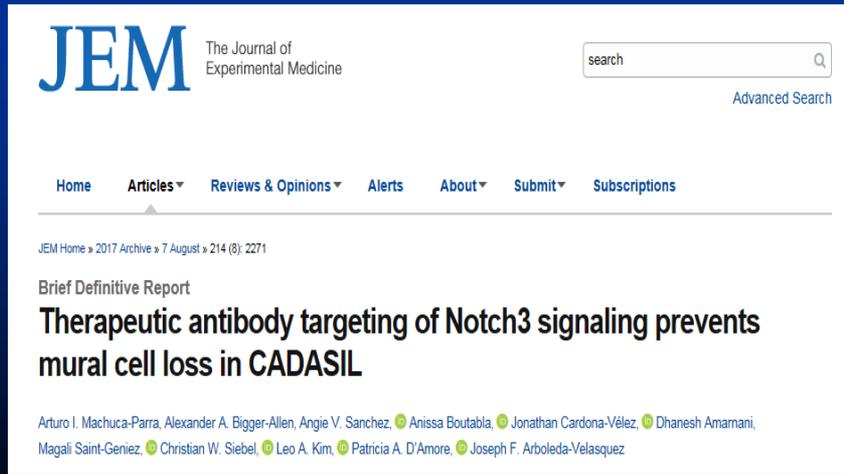
- È causata da mutazioni del gene *NOTCH3* che codifica un recettore transmembrana NOTCH3 soprattutto nelle Cell. Mus. Lis. dei vasi sanguigni. Oltre il 90% delle mutazioni modifica il n.ro delle cisteine in uno dei domini di *EGF like*. Il prodotto mutato di EGF contiene 5 o 7 residui di cisteina, anziché 6, comportando un aumento della multimerizzazione della proteina mutata e l'accumulo nella parete vascolare.

TERAPIE FUTURE ?

- Rutten et al 2016 realizzavano l'esclusione (con una tecnica in vitro di skipping-salto-dell'esone) di 1 mutazione dal gene NOTCH3 ipotizzando che ciò poteva abolire l'effetto dannoso della cisteina "spaiata" e prevenire l'effetto tossico da accumulo di proteina NOTCH3 mutata nei vasi cerebrali e la cascata di eventi che porta no alle mani festazioni cliniche del CADASIL (Stroke-Demenza).

TERAPIE FUTURE ?

- La perdita di cellule muscolari lisce e dei periciti è un segno distintivo di CADASIL e di altri SVD, tra cui la retinopatia diabetica, con conseguente «instabilità» vascolare (strutturale e funzionale).



Nuove opportunità terapeutiche ?

1) Il recupero genetico (rescue) di topi knockout per Notch3 è necessario e sufficiente al mantenimento delle cell. Muscol. L. e dei periciti .

2) In topi con mutazione C455R, una variante CADASIL associata a perdita di funzione di Notch3, la somministrazione sistemica di un anticorpo agonista di Notch3 (ristabilisce la sua “funzione”) previene la perdita di cell. M. L. e di Peri. e modifica le proteine plasmatiche associate all'attività di Notch3 (“aiuta” la funzione).

Questi risultati aprono le opportunità per il trattamento di CADASIL e di altre SVD modulando l'espressione del Notch3. L'applicazione di questi risultati nella pratica clinica è ancora molto lontana !

CADASIL 2

Recentemente, in alcuni pazienti con malattia dei piccoli vasi cerebrali (SVD), risultati negativi all'analisi molecolare di Notch3, sono state descritte mutazioni in eterozigosi nel gene HTRA1

- *Verdura E. et al. Brain 138:2347-2358, 2015*
- *Bougea A. et al. Neuroradiol J. 2017*
- *Di Donato I. et al. CNS Neurosci Ther. 23(9):759-765, 2017*

Quindi, il gene HTRA1 sarebbe responsabile oltre alla forma autosomica recessiva "CARASIL" (in cui entrambi gli alleli risultano mutati) anche di una forma dominante (in cui un solo allele risulta mutato) descritta in OMIM come CADASIL 2.

Alla luce di questi risultati si è deciso di procedere all'analisi molecolare del gene HTRA1 in una serie di pazienti risultati negativi al sequenziamento del gene NOTCH3 utilizzando un pannello di geni per Next Generation Sequencing (NGS)

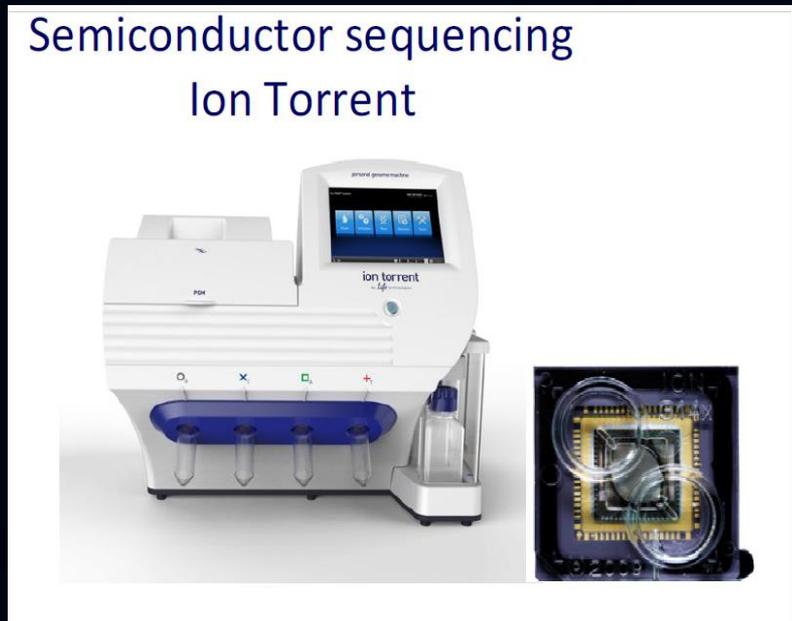
NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

DOTT: PIANESE-ANGELINI

Con il software “Ion AmpliSeq™ Designer” è stato **costruito** un pannello di primers per analizzare le sequenze codificanti e le regioni fiancheggianti gli esoni dei geni **NOTCH3**, **HTRA1** e **GLA**

Phenotype	Gene	Target (bp)	Missed (bp)	Covered (%)
CADASIL	NOTCH3	7,296	900	87.66
CARASIL CADASIL2	HTRA1	1,533	482	68.56
FABRY	GLA	1,360	0	100

Alcuni esoni di NOTCH3 e HTRA1, con un alto contenuto di basi Guanosina-Citosina, non sono coperti nel pannello NGS. Per questi esoni è necessario il sequenziamento di tipo Sanger (su singoli frammenti, più costoso ed economicamente e per impiego di tempo).



NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Il pannello NGS è stato testato:

1) su 11 pazienti con mutazioni note. Tutte le mutazioni ed i polimorfismi identificati in precedenza con il sequenziamento diretto sono state confermate con il pannello NGS.

2) Su nuovi pz con sospetto CADASIL sono state identificate 2 mutazioni 1 nell'esone 22 e 1 nell'esone 19 in 2 pz.

Gene	Exon	Codon change	Protein change
NOTCH3	2	c.160C>T	p.Arg54Cys
	4	c.619C>T	p.Arg207Cys
	5	c.752G>A	p.Cys251Tyr
	6	c.994C>T	p.Arg332Cys
	10	c.1582G>T	p.Gly528Cys
	11	c.1672C>T	p.Arg558Cys
	17	c.2623T>C	p.Cys875Arg
	19	c.3016C>T	p.Arg1006Cys
	22	c.3691C>T	p.Arg1231Cys
HTRA1	2	c.496C>T	p.Arg166Cys
GLA	3	c.414G>A	p.Gly138Glu

È in corso l'analisi di una serie di pazienti (36) risultati negativi al sequenziamento diretto degli esoni (dal 2 al 33) del gene NOTCH3. Finora abbiamo identificato 1 Mal. Di Fabry.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE