

# Enfermedad periodontal como signo clínico precoz de la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)

E. Luna-Maldonado, D.C. Aguirre-Acevedo, G.P. García-Ospina, F. Lopera

ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO SIGNO CLÍNICO PRECOZ DE LA ARTERIOPATÍA CEREBRAL AUTOSÓMICA DOMINANTE CON INFARTOS SUBCORTICALES Y LEUCOENCEFALOPATÍA (CADASIL)

**Resumen.** Introducción. Los signos clínicos de la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) se expresan principalmente en el sistema nervioso y recientemente se han descrito en la retina. Objetivo. Establecer la prevalencia y el riesgo de enfermedad periodontal en sujetos de familias con historia de presencia de mutación CADASIL del departamento de Antioquia, Colombia. Sujetos y métodos. Se realizó un estudio transversal (cross-sectional), con asignación al grupo CADASIL y grupo control según genotipificación de cada sujeto para la mutación R1031C y C455R en Notch3. Cada participante firmó voluntariamente el consentimiento informado y recibió evaluación clínica neurológica, neuropsicológica y periodontal. Resultados. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos según edad, sexo, escolaridad, tabaquismo, estado cognitivo, estado funcional y presencia de dientes naturales. La frecuencia de placa blanda, gingivitis y enfermedad periodontal fue significativamente mayor en el grupo de portadores de mutación CADASIL que en el grupo control. El grupo CADASIL presentó seis veces más riesgo de tener placa blanda mayor o igual al 20% que el grupo control. La prevalencia de gingivitis mayor o igual al 10% se presentó en el total de los integrantes del grupo CADASIL. Las personas que conformaron el grupo CADASIL presentaron cinco veces más riesgo de tener enfermedad periodontal que el grupo control. Conclusión. Las personas portadoras de mutación CADASIL presentan mayor prevalencia y riesgo de enfermedad periodontal. [REV NEUROL 2009; 49: 520-3]

**Palabras clave.** CADASIL. Enfermedad cerebrovascular isquémica. Enfermedad periodontal. Gingivitis.

## INTRODUCCIÓN

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad vascular sistémica hereditaria causada por mutaciones en el gen *Notch3* localizado en el cromosoma 19 [1].

Los síntomas de la CADASIL se manifiestan principalmente en el sistema nervioso central, como presencia de infartos lacunares subcorticales, ataques isquémicos transitorios, demencia subcortical, migraña y trastornos neuropsiquiátricos. Se han descrito otras manifestaciones de la CADASIL en los vasos sanguíneos de la retina [2-6].

En diversos países del mundo se han detectado grupos familiares con esta enfermedad cuyo diagnóstico definitivo se ha obtenido por medio de estudio genético que confirma la mutación del gen *Notch3*, análisis ultraestructural del músculo liso de los vasos sanguíneos y resonancia magnética [1-3,7-16].

En Colombia se han identificado grupos familiares del departamento de Antioquia con la mutación del gen *Notch3* responsables de la CADASIL. La mutación R1031C tiene como edad de inicio promedio del primer evento isquémico sintomático los 49 años de edad, y para la mutación C455R, los 29 años, por lo que se ha definido como CADASIL de inicio precoz [3].

Maman et al notificaron un caso clínico de una mujer de 57 años de edad con historia de enfermedad cerebral isquémica de nueve años de evolución, referida por presentar periodontitis crónica generalizada para realizar extracciones dentales múltiples. Después de analizar la imagen de la resonancia magnética cerebral, concluyeron que las lesiones cerebrales eran coincidentes con el diagnóstico de CADASIL [17].

La enfermedad periodontal es una patología infecciosa, principalmente de curso crónico y mayor prevalencia en la edad adulta, que destruye los tejidos de soporte alrededor de los dientes, incrementando la movilidad y pérdida dental. La enfermedad periodontal se ha descrito como factor de riesgo para la aterosclerosis y la enfermedad cerebrovascular isquémica, debido principalmente a que las toxinas de los patógenos periodontales, especialmente de *Porphyromonas gingivalis*, desencadenan una reacción inflamatoria sistémica que incrementa los niveles sanguíneos de la proteína C reactiva y homocisteína, entre otros [18-24].

La investigación se realizó con el objetivo de establecer la prevalencia y el riesgo de enfermedad periodontal en sujetos de familias del departamento de Antioquia, Colombia, con historia de presencia de mutación CADASIL, y se basó en la hipótesis de una probable relación entre las dos enfermedades, dado que ambas están relacionadas con accidentes isquémicos cerebrales y, además, tienen implicaciones sistémicas.

Aceptado tras revisión externa: 22.07.09.

Grupo de Neurociencias de Antioquia. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Ernesto Luna Maldonado. Sede de Investigación Universitaria (SIU). Universidad de Antioquia. Calle 62, n.º 52-59, torre 2, piso 4, laboratorios 411-412. Medellín, Colombia. Fax: (+574) 210 64 44. E-mail: ernesto.luna@neurociencias.udea.edu.co

Este estudio contó con la financiación de COLCIENCIAS y la Universidad de Antioquia (proyecto código: 1115-04-14385; contrato n.º 424-2003) y del programa Alfa de la Red Eurocaribeña de Neurociencias (AML/B7-311/97/0666/II-0322-FA-FCD-FI-FC).

Agradecimientos. A J.F. Arboleda, por su colaboración en la revisión del presente artículo.

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Tabla I.** Características demográficas y clínicas (media  $\pm$  DE).

	Grupo CADASIL (n = 16)	Grupo control (n = 25)	p
Edad (años)	38,6 $\pm$ 13,8	36,4 $\pm$ 11,51	0,574
Sexo (%)			0,202
Masculino	9 (56,3%)	9 (36%)	
Femenino	7 (43,7%)	16 (64%)	
Escolaridad (años)	6 $\pm$ 3,8	4,8 $\pm$ 3,51	0,426
Tabaquismo (consumo por vida)	6 (37,5%)	4 (16%)	0,118
Test minimental	26,6 $\pm$ 5,51	27,5 $\pm$ 3,29	0,816
FAST	1,6 $\pm$ 0,94	1,4 $\pm$ 0,65	0,538
Barthel	50 $\pm$ 0	50 $\pm$ 0	–
Infarto subcortical	6 (37,5%)	0 (0%)	–
Dientes naturales	19,0 $\pm$ 7,5	19,7 $\pm$ 8,62	0,565

DE: desviación estándar; FAST: *Functional Assessment Staging Scale*.

**Tabla II.** Descripción y relación de las condiciones periodontales entre los grupos (media  $\pm$  desviación estándar).

	Grupo CADASIL (n = 16)	Grupo control (n = 25)	p
Placa blanda	43,4 $\pm$ 25,27	15,5 $\pm$ 17,92	< 0,001
Gingivitis	45,3 $\pm$ 15,81	24,6 $\pm$ 16,59	0,001
Enfermedad periodontal	33,8 $\pm$ 32,29	16,4 $\pm$ 19,64	0,033

## SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal con el objetivo de establecer la prevalencia de enfermedad periodontal y definir si las personas con la mutación CADASIL presentan mayor riesgo de tener enfermedad periodontal que el grupo de personas sin la mutación.

Se convocó a un total de 61 personas adultas pertenecientes a las familias antioqueñas con historia de presencia de mutación CADASIL, quienes aceptaron la participación en la investigación firmando el consentimiento informado. Las evaluaciones clínicas se realizaron y registraron sin tener conocimiento del resultado del estudio genético. De esta población fueron excluidas 20 personas debido a endentulismo, demencia subcortical que podría afectar la ejecución de la higiene oral, polimorfismo en prolina A1020P o sin estudio genético. Con las 41 personas que cumplieron los criterios de inclusión, se conformaron los dos grupos de estudio de la siguiente manera:

– *Grupo CADASIL*: conformado por 16 personas adultas. El análisis genético identificó la presencia de las siguientes mutaciones del gen *Notch3*: R1031C (n = 14) y C455R (n = 2).

– *Grupo control*: conformado por 25 personas adultas pertenecientes a las familias con CADASIL y cuyo genotipo fue negativa para la mutación R1031C y C455R en *Notch3*.

Se realizó a cada sujeto evaluación clínica neurológica y neuropsicológica, estableciendo la ausencia de demencia subcortical de acuerdo con los criterios diagnósticos para CADASIL y los establecidos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición*. Todos los participantes presentaron máxima puntuación de capacidad funcional al aplicar la escala de Barthel. Se aplicó la escala FAST (*Functional Assessment Staging Scale*) y el test minimental de Folstein (MMSE), versión adaptada para Colombia, para establecer el estado cognitivo global [25].

La evaluación clínica periodontal se realizó sin tener conocimiento del resultado del estudio genético. Se evaluaron en cada sujeto todos los dientes naturales presentes. Para determinar la frecuencia de placa blanda por persona, se tomó como referencia los criterios establecidos en el Registro para Control de Placa Blanda de O'Leary [26] y se calculó dividiendo el número de dientes naturales con presencia de placa blanda en cualquier superficie, entre el total de dientes naturales, multiplicado por 100. Se obtuvo la frecuencia de placa blanda para cada grupo de estudio mediante la suma de las frecuencias de placa blanda individuales dividida por el total de personas integrantes de cada grupo. Para el análisis de riesgo se tomó como punto de corte la proporción del 20% [27].

Para determinar la presencia de enfermedad periodontal por persona se tomó como referencia el índice periodontal comunitario –*community periodontal index* (CPI)– [26]. Se realizó a cada sujeto sondaje periodontal de todos los dientes naturales. Se registró la presencia de gingivitis por diente según la observación de sangrado gingival al sondaje periodontal (CPI código 1), y la enfermedad periodontal por diente al presentar bolsas periodontales  $\geq$  4 mm (CPI códigos 3 y 4). La prevalencia por persona de gingivitis y de enfermedad periodontal se calculó dividiendo el número de dientes naturales con gingivitis o enfermedad periodontal, entre el total de dientes naturales examinados por persona y multiplicado por 100. Se obtuvo la prevalencia por grupo de estudio tanto de gingivitis como de enfermedad periodontal, mediante la suma de las prevalencias individuales dividida por el total de personas integrantes de cada grupo. Para el análisis de riesgo, tanto de gingivitis como de enfermedad periodontal, se tomó del Tercer Estudio Nacional de Salud Bucal Colombiano la prevalencia poblacional de los marcadores periodontales de sangrado al sondaje (9,1%) y de bolsas periodontales (11,85%) de la región occidental colombiana donde residen las familias afectadas. Se definió, en consecuencia, como punto de corte la prevalencia para gingivitis y enfermedad periodontal del 10%.

Se describieron las características demográficas y clínicas de los grupos de estudio, utilizando frecuencias y porcentajes en las variables de naturaleza cualitativa, y medidas de tendencia central y de dispersión en las variables de naturaleza cuantitativa. Se describió la frecuencia de placa blanda (> 20%), gingivitis y enfermedad periodontal (> 10%) en los pacientes con y sin la mutación para CADASIL, y éstos se compararon utilizando la prueba  $\chi^2$  de independencia. Para establecer la magnitud de la asociación entre la presencia de placa blanda, gingivitis y enfermedad periodontal con la presencia de la mutación para CADASIL, se calculó la *odds ratio*, con su respectivo intervalo de confianza al 95%. En la comparación entre los grupos con relación a las variables cuantitativas como edad, escolaridad, número de dientes, estado cognitivo y funcional, se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney. En todos los casos se utilizó, como nivel de significación para el control del error tipo I,  $\alpha = 0,05$ . Se utilizó el programa estadístico SPSS v. 14.0 para realizar el análisis estadístico descriptivo y el programa Epidat para efectuar el análisis de riesgo.

## RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas

No se encontraron entre los dos grupos de estudio diferencias significativas según edad, sexo, escolaridad, tabaquismo, estado cognitivo, estado funcional y presencia de dientes naturales. El promedio de edad en los dos grupos de estudio fue menor de 40 años (Tabla I).

Toda la población de estudio presentó puntuación máxima en la prueba de Barthel; por lo tanto, no existieron participantes con alteraciones de la capacidad funcional, a pesar de que seis (37,5%) sujetos con mutación para CADASIL habían presentado historia de infarto subcortical.

### Aspectos periodontales

La frecuencia de placa blanda y prevalencia de gingivitis y enfermedad periodontal fue significativamente mayor en el grupo de portadores de mutación CADASIL que en el grupo control (Tabla II).

El análisis de riesgo para las condiciones periodontales de la población de estudio se registra en la tabla III. El grupo CADASIL presentó seis veces más riesgo de tener placa blanda  $\geq$  20% que el grupo control. La prevalencia de gingivitis  $\geq$  10% se presentó en el total de los integrantes del grupo CADASIL; por lo tanto, se hizo uso del test exacto de Fisher y no se calculó la *odds ratio*; sin embargo, es un hallazgo de importancia, al ser la inflamación gingival la respuesta del huésped a la lesión de las bacterias perio-

dontopatogénicas presentes en la placa blanda. Las personas que conformaron el grupo CADASIL presentaron cinco veces más riesgo de tener enfermedad periodontal que las que no portaron la mutación. La amplitud del intervalo de confianza puede relacionarse con el tamaño muestral de los grupos de estudio.

Se realizó análisis entre los portadores de la mutación para CADASIL con y sin historia de infartos subcorticales. Se encontró que no existían diferencias en sexo, escolaridad, tabaquismo, MMSE y número de dientes naturales, pero sí presentaban diferencias estadísticamente significativas. Los portadores de la mutación para CADASIL con infartos subcorticales presentaron mayor frecuencia de placa blanda y mayor prevalencia de gingivitis y enfermedad periodontal. En el subgrupo CADASIL con historia de infarto subcortical, el sujeto de menor edad tenía 31 años y presentaba la mutación C455R de *Notch3*, correspondiente a CADASIL de inicio precoz. Era de sexo masculino, con MMSE de 30 y FAST de 1. Presentó 24 dientes naturales, de los cuales el 51% tenía placa blanda, el 79,1% gingivitis y el 46% enfermedad periodontal.

Al analizar a los sujetos más jóvenes ( $n = 4$ ) con mutación comprobada en *Notch3* para CADASIL sin historia de infartos subcorticales, se encontraron cuatro sujetos con edades comprendidas entre 20 y 23 años, los cuales tenían mutación R1031C en *Notch3*, eran no fumadores y presentaban entre 26 y 28 dientes naturales. La proporción de placa blanda era superior al 20% en tres de los cuatro sujetos, con proporciones del 18,7, 33,3, 34,6 y 50,8%. Con respecto a la prevalencia de gingivitis, ésta se presentó en el 25, 34,6, 42,8 y 55,5% de los dientes naturales. Por último, la prevalencia de enfermedad periodontal se presentó en el 11, 12, 44 y 61%. En resumen, todos los sujetos jóvenes con mutación comprobada en *Notch3* para CADASIL sin historia de infartos subcorticales presentaron alteraciones periodontales, a pesar de su corta edad.

## DISCUSIÓN

### CADASIL frente a enfermedad periodontal

Las principales características histopatológicas sistémicas de la CADASIL en las arterias de pequeño calibre consisten en adelgazamiento de la pared, estrechez del lumen y degeneración de las células de músculo liso [1-3,7-16], que tienen como efecto la alteración de la función hemodinámica. Se ha encontrado en estas arterias disminución significativa del volumen sanguíneo, del promedio del tiempo de tránsito, pérdida de la autorregulación y de los parámetros de perfusión, por lo que se concluye que la isquemia cerebral en la CADASIL no está relacionada con la oclusión vascular, sino con la disminución del aporte de oxígeno consecuencia de la fisiopatología vascular heredada [28-30]. Durante una enfermedad infecciosa, como la enfermedad periodontal, es necesario que exista una respuesta orgánica inflamatoria adecuada, la cual requiere vasodilatación, incremento del flujo sanguíneo, aumento de la migración de células plasmáticas de defensa e incremento de la permeabilidad vascular. Como la CADASIL es una enfermedad genética y sistémica, y la disfunción vascular se presenta como un evento patológico temprano [29,31], es posible que estas alteraciones hemodinámicas se presenten también en las arterias de pequeño calibre periodontal, afecten a la respuesta inmune e inflamatoria, y dificulten la presencia en cantidad y oportunidad de las células de defensa en el surco gingival y los niveles de inhibidores de proteasa,  $\beta_2$ -microglobulina, fibrinógeno, albúmina y lipoproteínas en el fluido crevicular [32], lo que favorece inicialmente la proliferación de la flora bacteriana patógena en el surco gingival y posteriormente la colonización del tejido gingival. Tales consideraciones pueden explicar las diferencias significativas

**Tabla III.** Odds ratio para las condiciones periodontales.

	Grupo CADASIL ( $n = 16$ )	Grupo control ( $n = 25$ )	$\chi^2$ ; gl	$p$	Odds ratio	IC 95%
Placa blanda ( $\geq 20\%$ )	12 (75%)	8 (32%)	7,22	0,007	6,3	1,5-26
Gingivitis ( $\geq 10\%$ )	16 (100%)	19 (76%)		0,039 <sup>a</sup>		
Enfermedad periodontal ( $\geq 10\%$ )	13 (81,2%)	11 (44%)	5,57	0,018	5,5	1,2-24,3

gl: grados de libertad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. <sup>a</sup>Test exacto de Fisher.

relacionadas con los altos índices de placa blanda, y la alta prevalencia de gingivitis y de enfermedad periodontal precoz encontradas en el grupo de personas con mutación comprobada de CADASIL.

### Enfermedad periodontal frente a CADASIL

La enfermedad periodontal se considera un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico [18-23] a consecuencia de la exagerada respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por las toxinas de las bacterias periodontopatogénicas, como *P. gingivalis*, que incrementa los niveles en suero de la proteína C reactiva y la homocisteína, entre otros, aumenta el riesgo de disfunción endotelial [33] y favorece el inicio de la enfermedad cardiovascular [34]. Stenborg et al evaluaron la función endotelial en varias arterias corporales en personas con mutación para CADASIL y demostraron que existe disminución del índice de función endotelial, fibrosis y adelgazamiento de la pared arterial, distensibilidad arterial alterada y disminución de la vasodilatación durante la hiperemia. Concluyeron que es posible que el fallo de la función de las células endoteliales sea la responsable inicial de la patogénesis de la CADASIL [29]. En tal caso, la presencia de la enfermedad periodontal precoz y su asociación con el daño endotelial sistémico pueden acelerar la progresión de la enfermedad cerebral isquémica subcortical característica en la CADASIL. Este planteamiento puede explicar las diferencias significativas encontradas en el actual estudio, debido a que las personas del subgrupo de portadores de la mutación CADASIL con historia de infarto subcortical son las que presentan mayor proporción de placa blanda y mayor prevalencia de gingivitis y de enfermedad periodontal.

### Enfermedad periodontal como signo clínico precoz de CADASIL

Rufa et al comunicaron como primer signo de CADASIL en una persona con mutación comprobada en *Notch3* neuropatía óptica isquémica anterior no arterial en el ojo derecho; la presentó a los 27 años de edad [35]. En nuestra investigación se encontró el incremento del riesgo de sufrir enfermedad periodontal y gingivitis entre los sujetos con mutación comprobada en *Notch3*, entre los cuales se encontraron personas jóvenes de 20 a 23 años de edad, quienes, sin tener alteraciones neurológicas, presentaron incremento en la presencia de placa blanda, gingivitis y enfermedad periodontal. Es importante recalcar que, dada la cronicidad de la enfermedad periodontal, ésta aparece especialmente en personas mayores de 40 años, y la presencia en personas jóvenes no es característica. De esta manera, se puede sugerir que una de las primeras manifestaciones clínicas de la CADASIL se encuentra en la cavidad bucal, representada por el incremento de la placa blanda, la gingivitis y, especialmente, la enfermedad periodontal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps on chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993; 3: 256-9.
2. Brulin P, Godfraind C, Leteurte E, Ruchoux MM. Morphometric analysis of ultrastructural vascular changes in CADASIL: analysis of 50 skin biopsy specimens and pathogenic implications. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 104: 241-8.
3. Lopera F, Arboleda J, Moreno S, Almeida N, Cuartas M, Arcos-Burgos M. Caracterización clínica de una familia numerosa con enfermedad vascular cerebral hereditaria en Colombia. *Rev Neurol* 2000; 31: 901-7.
4. Henao-Arboleda E, Aguirre-Acevedo DC, Pacheco C, Yamile-Bocanegra O, Lopera F. Seguimiento de las características cognitivas en una población con enfermedad cerebrovascular hereditaria (CADASIL) en Colombia. *Rev Neurol* 2007; 45: 729-33.
5. Rufa A, De Stefano N, Dotti MT, Bianchi S, Sicurelli F, Stromillo ML, et al. Acute unilateral visual loss as the first symptom of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2004; 4: 577-80.
6. Haritoglou C, Rudolph G, Hoops JP, Opherck C, Kampik A, Dichgans M. Retinal vascular abnormalities in CADASIL. *Neurology* 2004; 62: 1202-5.
7. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke: a clinicopathological study. *Stroke* 1993; 24: 122-5.
8. Sempere AP, Pérez-Tur J, García-Barragán N, Sellés J, Medrano V, Mola S. Hallazgos clínicos y de neuroimagen en una familia con CADASIL asociada a la mutación C475T. *Rev Neurol* 2004; 38: 37-41.
9. Ebke M, Dichgans M, Bergmann M, Voelter HU, Rieger P, Gasser T, et al. CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 351-7.
10. Schultz A, Santoianni R, Hewan-Lowe K. Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct Pathol* 1999; 23: 241-7.
11. Ruchoux MM, Brulin P, Leteurte E, Maurage CA. Skin biopsy value and leukoaraiosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 285-92.
12. Fouillade C, Chabriat H, Riant F, Mine M, Arnoud M, Magy L, et al. Activating NOTCH3 mutation in a patient with small-vessel-disease of the brain. *Hum Mutat* 2008; 29: 452.
13. Dzielwska D, Rafalowska J. Is the increased expression of ubiquitin in CADASIL syndrome a manifestation of aberrant endocytosis in the vascular smooth muscle cells? *J Clin Neurosci* 2008; 15: 535-40.
14. Benisty S, Hernández K, Viswanathan A, Reyes S, Kurtz A, O'Sullivan M, et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke* 2008; 39: 838-44.
15. Posada JJ, Ferrero M, López-Valdés E, Goñi-Imizcoz M. Tratamiento con galantamina en la demencia asociada a CADASIL. *Rev Neurol* 2008; 47: 299-300.
16. Ruchoux M, Guerouaou D, Vandenhaut B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 1995; 89: 500-12.
17. Maman L, Stieltjes N, Galeazzi J, Kalafat M, Alantar A. Multiple teeth extractions in patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), treated with ticlopidine. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 127-9.
18. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2007; 78: 2289-302.
19. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1433.
20. Pussinen PJ, Alfthan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis* 2007; 193: 222-8.
21. Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* 2004; 35: 2020.
22. Khader YS, Albashairh ZSM, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* 2004; 75: 1046-53.
23. Janket SJ, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Van Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 173-9.
24. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 38-53.
25. Aguirre-Acevedo DC, Gómez RD, Moreno S, Henao-Arboleda E, Motta M, Muñoz C, et al. Validez y fiabilidad de la batería neuropsicológica CERAD-Col. *Rev Neurol* 2007; 45: 655-60.
26. World Health Organization. Oral health surveys. Basic methods. Brussels: WHO; 1997.
27. Yakota M, Kubo K, Setoguchi T, Hosaka H, Mashigashira M, Sueda T. Influence of residual plaque score during initial treatment on pocket reduction rate at individual tooth surfaces. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi* 1989; 31: 1182-96.
28. Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, Clark CA, Pachot-Clouard M, Vahedi K, et al. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 2000; 31: 1904.
29. Stenborg A, Kalimo H, Viitanen M, Terent A, Lind L. Impaired endothelial function of forearm resistance arteries in CADASIL patients. *Stroke* 2007; 38: 2692.
30. Miao Q, Paloneva T, Tuisku S, Roine S, Poyhonen M, Viitanen M, et al. Arterioles of the lenticular nucleus in CADASIL. *Stroke* 2006; 37: 2242.
31. Lacombe P, Oligo CH, Domenga V, Tournier-Lasserre E, Joutel A. Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy arteriopathy. *Stroke* 2005; 36: 1053.
32. Ebersole J. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology* 2000 2003; 31: 135-66.
33. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51: 446-53.
34. D' Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 151: 977-84.
35. Rufa A, De Stefano N, Dotti MT, Bianchi S, Sicurelli F, Stromillo ML, et al. Acute unilateral visual loss as the first symptom of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 577-80.

**PERIODONTAL DISEASE AS AN EARLY CLINICAL SIGN OF CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL)**

**Summary.** Introduction. *The clinical signs of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) are expressed mainly in the nervous system and recently reports also situate them in the retina. Aim. To determine the prevalence and risk of periodontal disease in subjects from families with a history of CADASIL mutation in the department of Antioquia, Colombia. Subjects and methods. A cross-sectional study was conducted, with subjects being assigned to the CADASIL group or a control group according to genotyping for the R1031C AND C455R mutation in Notch3. Each participant voluntarily signed the informed consent document and was submitted to neurological, neuropsychological and periodontal evaluation. Results. No significant differences were found between the two groups according to age, sex, schooling, tobacco smoking, cognitive status, functional status and the presence of natural teeth. The frequency of soft plaque, gingivitis and periodontal disease was significantly higher in the group of carriers of the CADASIL mutation than in the control group. The CADASIL group had six times more risk of having soft plaque above or equal to 20% than the control group. Prevalence of gingivitis above or equal to 10% was observed in all the members of the CADASIL group. The people in the CADASIL group had five times more risk of suffering periodontal disease than the control group. Conclusions. Carriers of the CADASIL mutation displayed a higher prevalence and risk of periodontal disease. [REV NEUROL 2009; 49: 520-3]*

**Key words.** CADASIL. Gingivitis. Ischaemic cerebrovascular disease. Periodontal disease.