

## CARTAS AL EDITOR

### Diplopía aislada como forma de presentación de CADASIL: a propósito de un caso

#### Isolated diplopia as a form of presentation of CADASIL: presentation of a case

*Sr. Editor:*

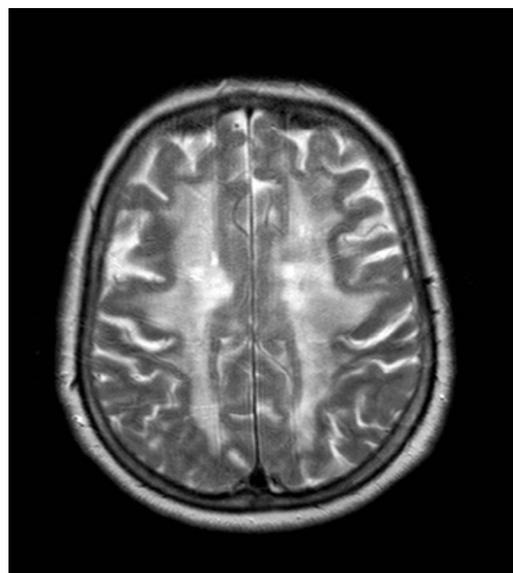
La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad hereditaria de inicio en el adulto caracterizada por migraña con o sin aura, episodios isquémicos cerebrales recurrentes sin presentar los clásicos factores de riesgo cardiovascular, demencia subcortical y trastornos neuropsiquiátricos<sup>1,2</sup>. Aunque es una entidad infradiagnosticada, se considera la causa más frecuente de ictus isquémico hereditario<sup>3</sup>.

La enfermedad debe sospecharse ante un cuadro clínico característico con una edad de presentación inferior a los 50 años, antecedentes en la familia de cuadros similares y hallazgos característicos en la resonancia magnética (RM) cerebral<sup>3-5</sup>.

Hemos creído interesante comunicar un nuevo caso clínico caracterizado por una forma de presentación atípica y ausencia de antecedentes familiares.

Se trata de una mujer de 65 años, con historia de diplopía transitoria y recurrente de 30 años de evolución, estudiada en otro hospital en 1986 con hallazgos citobioquímicos en la punción lumbar normales y alteración en la sustancia blanca evidenciada en la TC craneal. En los 8 meses previos comenzó con un cuadro de apatía y amnesia progresivas. Un mes antes fue remitida a la consulta de neurología por un nuevo episodio de diplopía transitoria de iguales características que los episodios previos, sin constatar hallazgos relevantes en la exploración neurológica en ese momento y sin poder precisar más datos acerca de la misma, salvo que la forma de presentación era siempre igual. Cuarenta y ocho horas antes de la consulta presentó dificultad en el lenguaje, confusión mental, retropulsión al caminar y pérdida del control de esfínteres. Entre sus antecedentes destacaban la presencia de dislipemia, hipoacusia mixta derecha y neurosensorial izquierda con requerimiento de audífono. No se recogían antecedentes de ictus, migraña o deterioro cognitivo entre sus familiares ascendientes de primer grado. En la

exploración, la PA era de 130/70 mmHg, la paciente estaba afebril, orientada solo en persona y destacaban un lenguaje poco fluente y reducido a palabras estereotipadas, comprensión únicamente de órdenes sencillas y denominación de objetos, lectura y escritura alteradas. Presentaba marcha con retropulsión y aumento de la base de sustentación con imposibilidad para deambular sin ayuda. Los pares craneales y los campos visuales por confrontación estaban preservados. No se constató diplopía durante el ingreso. No había otras alteraciones en el examen físico. El análisis de sangre con determinación de hemograma y bioquímica básica arrojó valores normales. Los niveles séricos de calcio, hormonas tiroideas, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico fueron normales. La serología para VIH y lúes, la determinación de anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares así como el estudio de trombofilias fueron negativos. Se solicitó TC craneal que informó de múltiples lesiones isquémicas de pequeño vaso. El estudio del líquido cefalorraquídeo fue normal (1 célula, glucorraquia 70 mg/dl, proteinorraquia 45 mg/dl). Se realizó una RM craneal en la que se constató una extensa afectación de la sustancia blanca supratentorial bilateral, ganglios



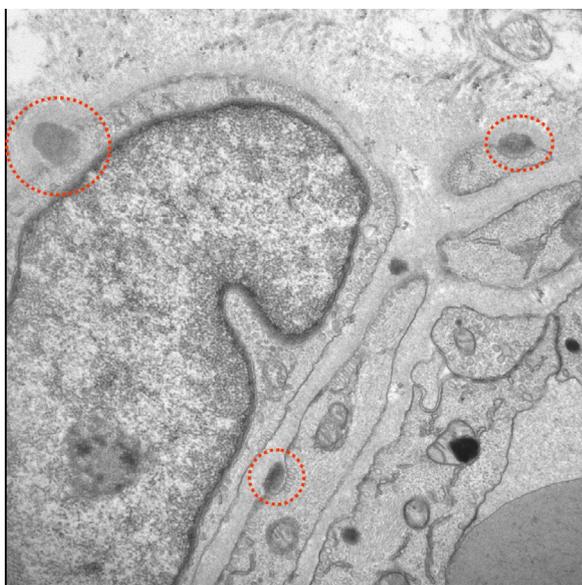
**Figura 1** RM secuencia en T2: alteración de señal generalizada en núcleos basales, tronco encefálico y sustancia blanca supratentorial (calloso, cápsulas externas, coronas radiatas).

basales y región bulbotuberancial con la presencia de infartos isquémicos múltiples en ganglios basales (fig. 1). Se descartaron malformaciones vasculares con angio-RM. El electroencefalograma, el electromiograma y los potenciales evocados visuales fueron normales. Se realizaron un fondo de ojo y una ecografía Doppler carotídea, sin alteraciones.

Si bien la paciente no cumplía criterios clásicos de presentación de CADASIL, y ante la ausencia de diagnósticos alternativos que justificasen los hallazgos, se realizaron una biopsia cutánea y un estudio genético a fin de descartar la enfermedad. En la biopsia cutánea examinada con microscopio electrónico se evidenciaron depósitos electrodensos granulares, entre las células musculares lisas o localizados en indentaciones de las células o en el espesor de la membrana basal, característicos de CADASIL (fig. 2). En el estudio genético se detectó la presencia de un cambio C>T en heterocigosis en la posición c.397 que da lugar a un cambio aminoacídico p.Arg133Cys (A133c) del gen *Notch 3*. Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico y galantamina.

Se entrevistó a sus 3 hijos, asintomáticos (2 hijas de 34 y 41 años, y un hijo de 44 años). El antecedente de migraña u otras manifestaciones clínicas compatibles con el diagnóstico de la enfermedad fue negativo en los 3. Se solicitó una RM, hallándose en las 2 mujeres afectación extensa de la sustancia blanca periventricular e infartos subcorticales múltiples, y en el varón únicamente cambios incipientes compatibles con leucoaraiosis. Quedó pendiente la realización de pruebas genéticas y estudios funcionales en los mismos a fin de confirmar o descartar el diagnóstico de la enfermedad. Se realizó consejo genético y se iniciaron medidas de control estricto de factores de riesgo cardiovascular.

El CADASIL es una entidad que tiene variadas manifestaciones clínicas y formas de presentación que conllevan dificultades y retrasos en el diagnóstico<sup>6,7</sup>. Los trastornos visuales como forma de presentación de la enfermedad están descritos y entre ellos se menciona principalmente a la amaurosis fugax<sup>8,9</sup>. Asimismo, se ha publicado la pre-



**Figura 2** Microscopía electrónica que evidencia depósitos electrodensos señalados con círculo.

sencia de trastornos visuales tempranos objetivados por estudios electrofisiológicos en pacientes asintomáticos en asociación a la mutación Cys146Tyr<sup>10</sup>. La diplopía como forma de presentación del CADASIL es una entidad rara y ha sido mencionada como manifestación de compromiso del tronco cerebral por la enfermedad<sup>4</sup>. Sin embargo, existen pocos casos clínicos publicados que mencionen este síntoma. Gurumukhani et al. publicaron el caso de una mujer de 52 años que presentó diplopía permanente en una fase tardía y en relación con una extensa afectación de la sustancia blanca cerebral<sup>11</sup>. Blanco-Menendez et al. la mencionaron como expresión de un accidente isquémico transitorio en el curso de la enfermedad<sup>12</sup> y, finalmente, Marrero-Falcon et al. describieron el caso de una mujer de 55 años que comenzó 10 años antes con episodios recurrentes de vértigo y diplopía que fueron interpretados como isquemia transitoria del territorio vertebro-basilar<sup>13</sup>. En nuestro caso, la diplopía se presentó como único síntoma en episodios similares, recurrentes y autolimitados durante años, con recuperación completa de la visión entre los mismos. La posibilidad de que se trate de eventos isquémicos transitorios en territorio cerebral posterior parece poco probable, ya que en estos suelen coexistir otros déficits neurológicos<sup>14,15</sup>. La diplopía que se manifiesta como el aura de crisis migrañosas es una opción rara pero descrita en la literatura<sup>16</sup>. En el caso expuesto, dada la ausencia de cefalea en la historia de la paciente, se trataría de aura sin cefalea, subtipo de migraña con aura dentro de la clasificación de *International Headache Society (IHS)*<sup>17</sup>. A pesar de que el aura sin cefalea está descrita como manifestación del CADASIL<sup>18</sup>, no existen publicaciones previas en las que se mencione a la diplopía como expresión de la misma en esta enfermedad.

Respecto de la ausencia de antecedentes en progenitores de la paciente, cabe destacar que si bien una historia positiva en familiares apoya el diagnóstico de la enfermedad, su ausencia no lo descarta, ya que están descritas mutaciones *de novo* en las que no se puede detectar la presencia de alteración genética en familiares ascendentes del enfermo pero la mutación es igualmente transmisible a generaciones futuras<sup>19,20</sup>. Otro hecho reseñable de nuestro caso fue que los criterios diagnósticos (tabla 1) mostraron una baja sensibilidad, ya que fueron incapaces de definir incluso como posible el cuadro de la paciente. La decisión de solicitar pruebas confirmatorias fue basada en hallazgos típicos en la RM en ausencia de un diagnóstico etiológico alternativo para los mismos. En tercer lugar, cabe realizar un comentario sobre el empleo de galantamina en este caso, ya que si bien en la actualidad no existen tratamientos que hayan probado modificar el curso de la enfermedad algunos autores postulan la existencia de un déficit colinérgico neuronal y que la terapia colinomimética podría ser útil en la evolución del deterioro cognitivo subyacente, aunque no existen estudios aleatorizados y controlados al respecto<sup>21-23</sup>.

Por último, en los familiares del enfermo que están asintomáticos el diagnóstico de la enfermedad puede confirmarse con el estudio genético. Esta actitud muchas veces es necesaria para poder extremar las medidas preventivas con respecto a la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular y realizar un adecuado consejo genético, dado que la herencia de la mutación es autosómica dominante. Si bien el estudio genético es el procedimiento de elección en

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de CADASIL

## CADASIL probable

1. Edad de comienzo < 50 años
2. Al menos 2 de los siguientes hallazgos clínicos:
  - Episodios stroke-like con signos neurológicos permanentes
  - Migraña
  - Trastornos afectivos mayores
  - Demencia subcortical
3. Ausencia de factores de riesgo cardiovasculares etiológicamente relacionados con el déficit
4. Evidencia de transmisión hereditaria autosómica dominante
5. RM con alteración de la sustancia blanca sin infartos corticales

## CADASIL definido

Criterios de CADASIL probable + demostración de mutación del gen Notch3 y/o hallazgos patológicos demostrativos de arteriopatía de pequeño vaso con depósitos de GOM

## CADASIL posible

1. Comienzo tardío (> 45 años)
  - Episodios stroke-like sin signos permanentes
  - Trastorno afectivo menor
  - Demencia global
3. FRV menores: HTA ligera, hiperlipidemia leve, tabaquismo, anticonceptivos orales
4. Linaje familiar desconocido o incompleto
5. RM con alteración atípica de la sustancia blanca

## Criterios de exclusión

1. Edad de comienzo > 70 años
2. HTA severa o complicada con enfermedad vascular cardíaca o sistémica
3. Ausencia de casos en un linaje documentado
4. RM normal en > 35 años

Modificado de Davous<sup>4</sup>.

casos asintomáticos, las neuroimágenes y en especial la RM, cumplen un papel importante dado que todos los pacientes portadores desarrollarán la enfermedad clínica antes de los 60 años e incluso tendrán cambios radiológicos compatibles antes de los 40 años; pasada esta edad, si la RM cerebral es normal, es altamente improbable que se desarrolle la enfermedad.<sup>5</sup>

En resumen, el CADASIL es una enfermedad poco frecuente, con un espectro de manifestaciones clínicas que probablemente no esté descrito por completo aún. Ante la presencia de diplopía recurrente sumada al hallazgo de imágenes características en la RM, debería considerarse el diagnóstico de esta enfermedad, sin olvidar que la ausencia de antecedentes familiares no debe ser un motivo para dejar de pensar en esta entidad y solicitar pruebas que confirmen el diagnóstico.

## Bibliografía

1. André C. Cadasil: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68:287–99.
2. Avila A, Bello J, Maho P, Gomez MI. Nueva familia española con CADASIL asociada a una mutación 346 C>T del gen *NOTCH 3*. *Neurología.* 2007;22:484–7.
3. Sempere A, Perez Tur J, Garcia Barragan N, Selles J, Medrano E, Mola S. Hallazgos clínicos y de neuroimagen en una familia con CADASIL asociada a la mutación C475T. *Rev Neurol.* 2004;38:37–41.
4. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurology.* 1998;5:219–33.
5. Palomeras i Vilves A, Picas Jufresa A, Ramió Torrentá L, Buñuel Alvarez J. CADASIL: arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. *Semergen.* 2010;36:171-3.
6. Garcia Barragan N, Fernandez Guarino M, Jimenez Escrig A. Variabilidad clínica y controversias diagnósticas en el CADASIL. *Rev Clin Esp.* 2007;207:187–9.
7. Cocho D, Martí Fabregas J, Baiget M, Gallardo E, Rio E, Arboix A, et al. Diagnóstico de la enfermedad de CADASIL en pacientes normotensos y no diabéticos con infarto lacunar. *Neurología.* 2011;26:325–30.
8. Rufa A, Dotti M, Frezzotti T, De Stefano N, Caporosi A, Federico A. Hemodynamic evaluation of the optic nerve head in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *Arch Neurol.* 2004;61:1230–3.
9. Rufa A, De Stefano N, Dotti M, Bianchi S, Sicurelli F, Stromillo M, et al. Acute unilateral visual loss as the first symptom of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *Arch Neurol.* 2004;61:577–80.
10. Parisi V, Pierelli F, Fattapostta F, Bianco F, Parisi L, Restuccia R, et al. Early visual function impairment in CADASIL. *Neurology.* 2003;60:2008–10.
11. Gurumukhani J, Ursecal M, Singhal B. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL): A case report with review of literature. *Neurol India.* 2004;52:99–101.
12. Blanco Menendez R, Aguado Balsas A, Blanco Garcia E, Lobo Rodriguez B, Vera de la Puente E. El síndrome de CADASIL: un modelo de desconexión córtico-subcortical. *Rev Neurol.* 2001;32:746–50.
13. Marrero Falcon C, Diez Tejedor E, Arpa Gutierrez J, Barreiro Tella P. Arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía con herencia autosómica dominante (CADASIL). Estudio clínico y morfológico. *Neurología.* 1999;14:275–82.
14. Pelak V. Evaluation of diplopia: An anatomic and systematic approach. *Hospital Physician.* 2004;40:16–25.
15. Saposnik G, Kaplan L. Isquemia del territorio vertebrobasilar: mecanismos y consideraciones prácticas. *Rev Neurol.* 2001;33:854–64.
16. Drake Jr M. Migraine as an organic cause of monocular diplopia. *Psychosomatics.* 1983;24:1024–7.
17. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia.* 2004;24(Suppl. 24):1–160.
18. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning M, Muller-Höcker J, Rungger G, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol.* 1998;44:731–9.
19. Jourel A, Dodick D, Parisi J, Cecillon M, Tourniere-Lasserve E, Bousser M. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol.* 2000;47:388–91.
20. Menendez Gonzalez M, Garcia Fernandez C, Anton Gonzalez C, Navarro Izquierdo R, Garcia Martinez A, Blazquez Menes B. Un caso de CADASIL por mutación de novo. *Rev Neurol.* 2005;41:503–5.
21. Posada IJ, Ferrero M, Lopez-Valdez E, Goñi-Imizcoz M. Tratamiento con galantamina en la demencia asociada a CADASIL. *Rev Neurol.* 2008;47:299–300.

22. Keverne JS, Low WC, Ziabreva I, Court JA, Oakley AE, Calamia RN. Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. *Stroke*. 2007;38:188–91.
23. Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multiinfarct state. Observations in CADASIL. *Neurology*. 2003;60:1183–5.

M.S. Rodríguez-Pecci<sup>a,\*</sup>, J. de la Fuente-Aguado<sup>a</sup>,  
A. Pato-Pato<sup>b</sup> y B. San Millan-Tejado<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Povisa, Vigo, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Povisa, Vigo, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Neuropatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ssrodriguez78@live.com.ar](mailto:ssrodriguez78@live.com.ar)

(M.S. Rodríguez-Pecci).

doi:10.1016/j.j.nrl.2012.02.008

## Captación de raíces anteriores en la neuropatía aguda motora axonal

### Contrast uptake by anterior roots in acute motor axonal neuropathy

Sr. Editor:

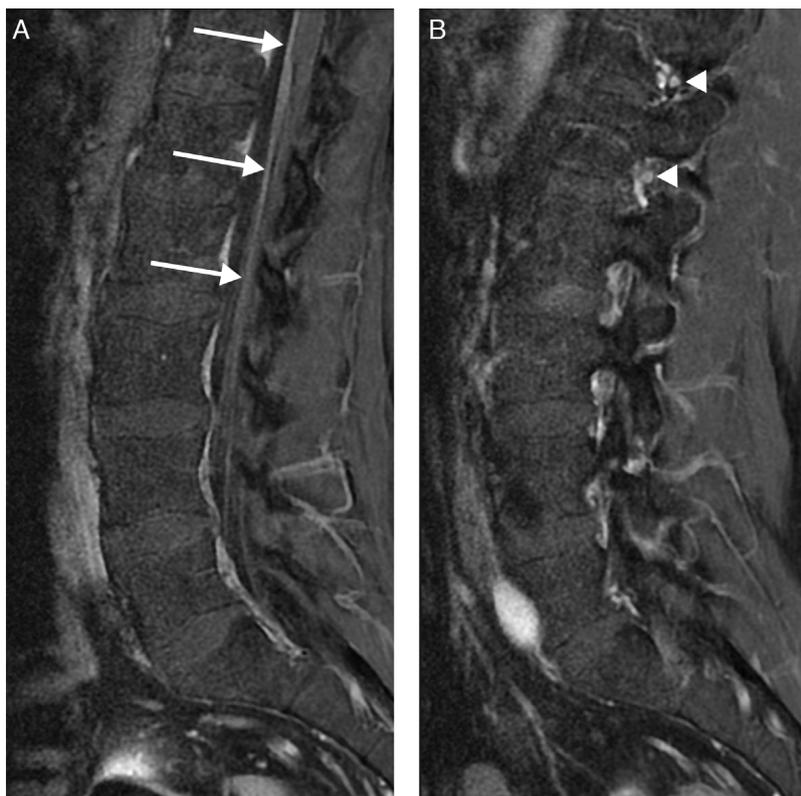
El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una alteración del sistema nervioso periférico aguda, inmunomediada, que puede dividirse en diferentes subtipos basándose en criterios clínicos, inmunológicos, neurofisiológicos y patológicos<sup>1</sup>.

El SGB incluye al menos 3 patrones, la polineuropatía desmielinizante aguda (AIDP, en sus siglas en inglés), la

neuropatía aguda motora axonal y la sensitivomotora o motora (AMAN y AMSAN) y el síndrome de Miller Fisher.

La AMAN es una forma motora pura de SGB que asocia frecuentemente la presencia de algunos anticuerpos frente a gangliósidos y con frecuencia es precedida de una infección por *Campylobacter jejuni*. Esta forma clínica puede presentar peculiaridades clínicas que retrasen el diagnóstico.

Presentamos el caso de un varón de 29 años que acude al servicio de urgencias por presentar de forma aguda tetraparesia de predominio en extremidades superiores asociada a lumbalgia. El paciente había presentado una semana antes un cuadro diarreico. Negaba trastornos disautonómicos o sensitivos. La exploración neurológica mostraba una tetraparesia asimétrica de predominio derecho y distal y en extremidades superiores con reflejos normales.



**Figura 1** Imágenes de resonancia magnética (RM) potenciadas en T1 con supresión grasa y administración de gadolinio. A) captación marcada de las raíces de la cola de caballo, que muestran un engrosamiento (flechas). B) RM de los forámenes intervertebrales derechos que muestran una captación de L1 y L2 (cabezas de flecha).