



SITUACIONES CLÍNICAS

CADASIL: arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía

A. Palomeras i Vilches^{a,*}, A. Picas Jufresa^b, L. Ramió Torrentà^c
y J. Cristóbal Buñuel Álvarez^d

^aMedicina Familiar y Comunitaria, Unitat Docent de Medicina de Família i Comunitària de Girona, Àrea Bàsica de Salut Girona-4, Institut Català de la Salut, Girona, España

^bMedicina Familiar y Comunitaria, Àrea Bàsica de Salut Girona-4, Institut Català de la Salut, Girona, España

^cServicio de Neurología, Hospital Universitario Josep Trueta, Institut Català de la Salut, Girona, España

^dTècnic de Salut, Àrea Bàsica de Salut Girona-4, Institut Català de la Salut, Girona, España

Recibido el 20 de enero de 2009; aceptado el 14 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 30 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

CADASIL;
Infarto Cerebral;
Trastornos migrañosos

KEYWORDS

CADASIL;
Cerebral Infarction;
Migraine Disorders

Resumen

El CADASIL es una enfermedad cerebrovascular hereditaria autosómica dominante, causada por una mutación del gen *Notch3*. Sus principales manifestaciones clínicas consisten en migraña, episodios isquémicos cerebrales recurrentes, demencia y trastornos neuropsiquiátricos. Se caracteriza por acumulación de material granuloso osmófilo (GOM), localizado en la capa media de las arterias cerebrales de pequeño y de mediano calibre. Se presenta el caso clínico de una mujer de 53 años, que consultó por presentar episodios autolimitados de parestesias, localizadas en hemicara izquierda. En sus antecedentes familiares presenta un hermano fallecido por ictus isquémico y otro hermano, con ictus de repetición. Se realizó el diagnóstico de sospecha de CADASIL, hallándose en el estudio genético una mutación *R90C*. CADASIL es un síndrome clínico infrecuente, pero cuyo diagnóstico preciso es necesario para poder ofrecer a las familias afectadas un adecuado consejo genético.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy

Abstract

CADASIL is a cerebrovascular autosomal dominant hereditary disease caused by a mutation of the *Notch3* gene. Its principal clinical manifestations consist in migraine, recurrent

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: na.annapv@gmail.com (A. Palomeras i Vilches).

cerebral ischemic episodes, dementia and neuropsychiatric disorders. It is characterized by accumulation of granular osmiophilic material (GOM) located in the middle layer of the small and median sized cerebral arteries. A clinical case is presented of a 53-year old woman who consulted due to self-limited episodes of paresthesias located in the left hemiface. In her family background, she had a brother who had died due to ischemic stroke and another brother who had recurrent stroke. The diagnosis was made of suspicion of CADASIL, finding a R90C mutation in the genetic study. CADASIL is an uncommon medical syndrome but one which requires an exact diagnosis in order to be able to offer adequate genetic counseling to the affected families.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) es una enfermedad cerebrovascular hereditaria autosómica dominante, causada por una mutación del gen *Notch3* (punto cromosómico 19p13)^{1,2}. Sus principales manifestaciones clínicas consisten en migraña, episodios isquémicos cerebrales recurrentes, demencia y trastornos neuropsiquiátricos¹⁻³. Se caracteriza por acumulación de material granuloso osmófilo (GOM), localizado en la capa media de las arterias cerebrales de pequeño y de mediano calibre^{1,4}. Se describe un caso detectado en atención primaria.

Caso clínico

Mujer de 54 años que consulta por presentar episodios autolimitados de parestesias localizadas en hemicara izquierda. En sus antecedentes familiares presenta un hermano fallecido por ictus isquémico y otro hermano, con ictus de repetición. Como antecedentes personales, presenta patología degenerativa de la columna vertebral con hernias discales cervicales y lumbares y canal estrecho asociado, episodios repetidos de cefalea de características migrañosas y tensionales de larga evolución, síndrome ansioso, vértigo posicional benigno crónico, trastorno de la memoria reciente en los últimos 4-5 años e hipotiroidismo autoimmune (hashitoxicosis), en tratamiento médico.

Se derivó la paciente al Servicio de Neurología del hospital de referencia. Se realizó analítica general con parámetros de hemograma y bioquímica básica, cuyos resultados estaban dentro de los valores normales. En el estudio inmunológico se constató la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales positivos, a títulos elevados, y TSH disminuida. El estudio del líquido cefalorraquídeo fue normal. Se realizó una RMN craneal, en la que se constató una extensa afectación de la sustancia blanca supratentorial bilateral, con afectación de los lóbulos temporales y núcleos de la base (cápsula interna y cápsula externa) sin atrofia asociada y afectación protuberancial. En la RMN medular no se evidenciaron lesiones intramedulares, pero sí importante afectación osteodegenerativa. En el estudio neuropsicológico destacaba un deterioro cognitivo, caracterizado por un trastorno de memoria y alteración de la función ejecutiva y analfabetismo. Se realizó el diagnóstico de sospecha de CADASIL, hallándose en el estudio genético una mutación

R90C. En posteriores estudios se localizó esta misma mutación en 2 hermanos de la paciente.

Ante la confirmación diagnóstica de CADASIL, se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS). La paciente se mantuvo clínicamente estable hasta la actualidad.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de CADASIL*

<p>CADASIL probable</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad de comienzo <50 años 2. Al menos dos de los siguientes hallazgos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Episodios stroke-like con signos neurológicos permanentes • Migraña • Demencia subcortical 3. Ausencia de factores de riesgo cardiovasculares etiológicamente relacionados con el déficit 4. Evidencia de transmisión hereditaria autosómica dominante 5. IRM con alteración de la sustancia blanca sin infartos corticales <p>CADASIL definitivo</p> <p>Criterios de probable CADASIL+Demostración de mutación del gen <i>Notch3</i> y/o hallazgos patológicos demostrativos de arteriopatía de pequeño vaso con depósitos de GOM</p> <p>CADASIL possible</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comienzo tardío (>50años) 2. Episodios stroke-like sin signos permanentes <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Criterios de exclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad de comienzo >70 años 2. HTA severa o complicada con enfermedad vascular cardiaca o sistémica 3. Ausencia de casos en un linaje documentado 4. IRM en > 35 años
--

*Tomada de Davous⁵.

Tabla 2 Estadios evolutivos de CADASIL*

Edad (años)	Estadio I (20–40)	Estadio II (40–60)	Estadio III (> 60)
Clínica	Migraña (con o sin aura)	Episodios de ictus y/o trastornos neuropsiquiátricos	Demencia subcortical
RMN	Lesiones delimitadas a la sustancia blanca	Lesiones coalescentes en la sustancia blanca y bien delimitadas en los ganglios basales	Leucoencefalopatía difusa y múltiples lesiones bien delimitadas en los ganglios basales

*Tomada de Verin et al⁶.

Discusión

Desde hace años se conocía la existencia de una demencia vascular familiar, pero no fue hasta 1993 cuando Tournier-Laserve localizó el gen responsable de la enfermedad en el cromosoma 19, y estableció la denominación actual de CADASIL^{1,3,4}. En 1996, Joutel et al identificaron el gen defectuoso (*Notch3*)^{1,4}. La bibliografía describe diversos casos de familias afectadas; en España se han descrito hasta el momento actual 11 familias³.

Clínicamente, la edad media de inicio es de 45 años¹, pero disminuye a 21,8 años, si se considera la migraña como síntoma de inicio. Sus manifestaciones clínicas son: historia de ictus isquémicos lacunares de repetición, que constituyen la manifestación más frecuente (84–87%), con una incidencia máxima a los 40–50 años^{1,2}; demencia subcortical (31–60%), cuya incidencia se incrementa significativamente a partir de los 65 años pudiendo llegar hasta el 80%^{1,2}; migraña con o sin aura (22–38%). En muchos casos, después del primer episodio de ictus las crisis de migraña desaparecen o se hacen menos frecuentes¹; trastornos neuropsiquiátricos–depresión severa, episodios de manía o, en ocasiones, psicosis (20%); otros síntomas menos habituales son: hipoacusia sensorial (33%), epilepsia (7%) y retraso del aprendizaje¹.

Para el estudio de neuroimagen, la RMN tiene una mayor sensibilidad en comparación con la TAC¹. Las alteraciones están presentes en todos los pacientes portadores del gen mutado. Considerando las alteraciones de la RMN, la penetrancia de la enfermedad es del 100% a los 40 años. Se identifican pequeñas áreas bien delimitadas de alteración de la señal (disminución T1 y aumento T2), sugestivas de pequeños infartos profundos, aumento del tamaño ventricular y de los espacios perivasculares, leucoencefalopatía periventricular y, si hay demencia, afectación de los ganglios basales^{1,4}.

Hay que hacer un diagnóstico de sospecha ante un paciente con historia de migraña, sobre todo, si se acompaña de aura afásica o motriz, si se asocia a ictus isquémicos de repetición en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, con agregación familiar y, especialmente, en pacientes con demencia multiinfarto. El diagnóstico de confirmación se realiza por estudio genético y biopsia cutánea^{1–4}. Los criterios diagnósticos de CADASIL y sus estadios evolutivos están actualmente bien definidos y se explican en las tablas 1 y 2^{5,6}.

En estos momentos, no se conoce tratamiento efectivo^{1–4}. Podrían recomendarse fármacos vasculotrópicos (por ejemplo,

pentoxifilina), que podrían ser efectivos sobre la microcirculación¹. Pueden prescribirse antiagregantes, aunque sus efectos no han sido evaluados¹. Están contraindicados los anticoagulantes por asociarse a un riesgo incrementado de presentar hemorragia cerebral¹.

Conclusiones

En conclusión, el CADASIL es un síndrome clínico infrecuente pero cuyo diagnóstico preciso es necesario para poder ofrecer a las familias afectadas un adecuado consejo genético.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Navarro E, Díaz F, Muñoz L, Jiménez-Roldán S. Arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL). Una revisión. *Neurología*. 2002;17(8):410–7. Disponible en: http://www.arsxxi.com/pfw_files/cma/ArticulosR/Neurologia/2002/08/109080204100417.pdf.
- Sempere AP, Pérez-Tur J, García-Barragan 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. Disponible en: <http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2003328E-Host>.
- Ávila A, Bello J, Maho P, Gómez MI. *Neurología*. 2007;22:484–7. Disponible en: <http://www.arsxxi.com/Revistas/framesart.php?MTk%3D&OTgZMQ%3D&MA%3D&U1A%3D&QVJUSUNVTE8gREUgUEFHTw%3D&MTk%3D&OTU0>.
- Posada IJ, García-Morales I, Martínez MA, Hoenicka J, Bermejo F. CADASIL: un caso con diagnóstico clínico, radiológico, histológico y genético. *Neurología*. 2003;18:229–33. Disponible en: <http://www.arsxxi.com/Revistas/framesart.php?MTk%3D&MjU3OQ%3D&MA%3D&U1A%3D&QVJUSUNVTE8gREUgUEFHTw%3D&MTk%3D&Mjg4>.
- Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol*. 1998;5:219–33. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/119135043/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>.
- Verin M, Rolland Y, Landgraf F, Chabriat H, Bompais B, Michel A, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy with chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:579–85. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1073751&blobtype=pdf>.