

CADASIL: ARTERIOPATÍA CEREBRAL AUTOSÓMICA DOMINANTE CON INFARTOS SUBCORTICALES Y LEUCOENCEFALOPATÍA

Victoria Sepúlveda Camhi^{a*}

Josefina Varela Albertini^a

Josefina Villaseñor Fernández^a

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 11 de mayo, 2019. Aceptado en versión corregida el 15 de julio, 2020.

RESUMEN

Introducción: CADASIL es una enfermedad cerebrovascular poco frecuente, pero la causa más frecuente de demencia vascular hereditaria y la enfermedad hereditaria de pequeño vaso más común. Se debe a una mutación en el gen NOTCH3 que lleva a la acumulación de material granuloso en la capa media de arterias cerebrales de pequeño y mediano calibre, con consiguiente engrosamiento vascular y disminución del flujo sanguíneo cerebral. Es una arteriopatía sistémica detectada también en la piel y músculos. **Objetivo:** Enfatizar la relevancia del manejo de factores de riesgo modificables por parte del médico general en atención primaria en salud, y tener en cuenta cuando sospechar esta enfermedad para alertar al paciente y su familia. **Metodología:** Análisis de caso clínico. **Resultado y Discusión:** Se debe sospechar en jóvenes con accidente cerebrovascular sin factores de riesgo cardiovascular, y se debe indagar en antecedentes familiares de accidente cerebrovascular, demencia y migraña. El uso de la resonancia nuclear magnética cerebral es insuficiente para su diagnóstico, dado sus hallazgos inespecíficos y presentes solo en etapas avanzadas. La complejidad en la realización de una biopsia cerebral la ha reservado para un uso retrospectivo en autopsias, siendo actualmente la biopsia de piel el método de elección para su diagnóstico. Carece de tratamiento curativo, pero el tabaquismo e hipertensión arterial son factores que afectan su progresión y pronóstico, por lo que un buen enfrentamiento a nivel de atención primaria en salud es clave para su manejo.

Palabras clave: CADASIL, Demencia, Prevención, Tabaquismo, Hipertensión.

INTRODUCCIÓN

CADASIL (acrónimo en inglés de *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), es una enfermedad cerebrovascular poco frecuente, con una prevalencia de 2 a 5 por cada 100.000 personas a nivel mundial. A pesar de esto, es la causa más frecuente de demencia vascular hereditaria y la enfermedad hereditaria de pequeño vaso más común. La edad de aparición es en general a los 30 - 35 años de edad, y genera una esperanza de vida de 20 años aproximadamente desde su comienzo¹.

Se debe a una mutación en el gen NOTCH3 que se mapea en el brazo corto del cromosoma 19 y codifica la proteína receptora NOTCH3, que se expresa predominantemente en células del músculo liso vascular y pericitos. Se basa en la acumulación de material granuloso osmófilo en la capa media de las arterias cerebrales de pequeño y mediano calibre, engrosando estos vasos y disminuyendo el flujo sanguíneo hacia el cerebro. Se ha visto que no solo afecta al cerebro, sino que es una arteriopatía sistémica detectada también en la piel y los músculos¹⁻⁴.

Las principales manifestaciones de esta enfermedad son la migraña, generalmente con aura, alteraciones del estado de ánimo y los accidentes cerebrovasculares múltiples. Sigue sin tener una cura y el tratamiento es solo de soporte^{2,4}. El diagnóstico se puede realizar a través de estudios genéticos de

NOTCH3, biopsia cerebral o biopsia de piel (método de elección, fácil y efectivo)^{2,5}.

La relevancia de esta enfermedad radica en que se suele diagnosticar erróneamente o subdiagnosticarse. Actualmente no se dispone de un tratamiento eficaz y es una enfermedad que se hereda de forma autosómica dominante. En ausencia de enfoques curativos, los tratamientos deben orientarse hacia la búsqueda de posibles estrategias modificadores de la enfermedad para mitigar las manifestaciones clínicas^{5,6}.

El objetivo y la motivación de los estudiantes en cuanto a este caso clínico es poder enfatizar la relevancia del manejo en los factores de riesgo modificables por parte del médico general en atención primaria en salud, y tener en cuenta cuándo sospechar esta enfermedad para alertar al paciente y su familia^{6,7}.

Desde el punto de vista de los aspectos éticos se materializó la firma de un consentimiento informado. La información personal del paciente se mantendrá en forma confidencial. El manejo de los datos fue realizado solo por el personal de investigación, el cual se preocupó de mantener los datos de manera anónima.

DESARROLLO

Paciente sexo femenino de 57 años de edad, con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico lacunar talámico derecho no secueledado, pesquisado por resonancia nuclear magnética (RNM)

*Correspondencia: vicsepulvedac@udd.cl
2022, Revista Confluencia, 5(1), 109-111



cerebral el año 2016, junto a hallazgos imagenológicos sugerentes de CADASIL, Ataque Isquémico Transitorio (TIA, del inglés *Transient Ischaemic Attack*), TIA el año 2018, depresión en tratamiento y Hernia del núcleo pulposo (HNP) lumbar. Destaca historia familiar de ACV en pacientes jóvenes asociado a demencias (hermano de 44 años) y migraña.

Hospitalizada en el Hospital Padre Hurtado (20/10/2018 - 24/10/2018) para estudio y manejo de TIA y observación de CADASIL. Presentó cuadro de 1 hora de evolución caracterizado por afasia de inicio súbito, paresia derecha, cefalea hemicránea derecha dudosa, náuseas, fotofobia y trastornos del campo visual. Ingresó hemodinámicamente estable, afebril y sin apremio ventilatorio, con 0 puntos en la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) y examen físico sin alteraciones. TAC de cerebro sin contraste con cambios microangiopáticos de sustancia blanca e infarto lacunar frontal derecho de aspecto secuelar. Se realiza estudio completo de serologías negativas para Hepatitis B y C (VHB y VHC) y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), punción lumbar con líquido cefalorraquídeo (LCR) normal y *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) negativo. Se realizó evaluación neurocognitiva con la Frontal Assessment Battery (FAB) 12/18 puntos y Mini-Mental State Examination (MMSE) 31/35 puntos.

Luego, en una rehospitalización diferida para biopsia de piel, se confirma CADASIL. Se realiza interconsulta y posterior ingreso a Genética, para realizar consejería y explicar la importancia del estudio genético en los hijos. Lamentablemente no existió posibilidad de realizar estudio genético para mutación de gen NOTCH3. En la Tabla 1 se presenta un resumen de los antecedentes de la paciente.

Tabla 1: Antecedentes de la paciente

Antecedentes médicos	ACV isquémico lacunar talámico derecho (2016) TIA (2018)
Antecedentes familiares	Hermano: Migraña y ACV isquémico a los 44 años
Imágenes	RMN de cerebro (2016): Alteración de sustancia blanca supra e infratentorial con compromiso de lóbulos temporales compatible con enfermedad de CADASIL TAC de cerebro sin contraste (2018): Severa microangiopatía supratentorial, infarto lacunar frontal derecho de aspecto secuelar.
Biopsia de piel	Hallazgos compatibles con enfermedad de CADASIL (2018)

DISCUSIÓN

A pesar de lo infrecuente que es CADASIL, se debe sospechar en personas jóvenes con ACV y sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En aquellos pacientes es relevante indagar en antecedentes familiares de ACV, demencia y

migraña, junto con la edad a la que se presentaron, dado la herencia que esta enfermedad tiene.

Para hacer el diagnóstico de la enfermedad se puede utilizar la RMN cerebral, que muestra infartos lacunares en tálamo, ganglios basales y tronco encéfalo, además de grados variables de hiperintensidad en la sustancia blanca periventricular y subcortical. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de la enfermedad y pueden estar sólo en etapas avanzadas de esta. Otra forma de realizarlo es con biopsia de tejido cerebral, pero es compleja de llevar a cabo, por lo que muchas veces el diagnóstico se realizaba de forma retrospectiva en autopsias. Posteriormente, estudios arrojaron que esta patología consistía en una arteriopatía sistémica, por lo que se planteó la biopsia de piel como herramienta diagnóstica. La presencia de material granular osmiofílico en las arterias dérmicas tiene una especificidad del 100% para el diagnóstico, siendo el método de elección para el diagnóstico de esta patología. Se recomienda su utilización en familiares de primer grado, ya que es una enfermedad hereditaria autosómica dominante^{6,8,9}.

Siempre se debe ofrecer asesoramiento genético a los pacientes diagnosticados con CADASIL y debe preceder a todas las pruebas genéticas predictivas. Las pruebas genéticas predictivas solo deben ofrecerse a adultos (mayores de 18 años), y deben ser realizadas por personal capacitado con experiencia en asesoramiento genético, utilizando un protocolo estándar⁶.

La enfermedad CADASIL carece de tratamiento curativo, sin embargo, se ha investigado la presencia de dos FRCV individualizados que afectan la progresión y el resultado de esta. El tabaquismo y la hipertensión arterial son marcadores de pronóstico negativo para la aparición de un ACV, demencia y cambios en el volumen cerebral. Por lo tanto, son factores fundamentales a discutir con los pacientes confirmados y sus familiares, ya que parecen ser las condiciones más modificables que pueden afectar la progresión de la enfermedad que de otro modo sería intratable. Es por todo lo anterior, que se debe establecer un manejo exhaustivo a nivel de atención primaria, donde se manejen a los pacientes en el Programa de Salud Cardiovascular y, así, disminuir su riesgo y el de eventos cardiovasculares^{5,6,10}.

La mayoría de los neurólogos aplican pautas utilizadas para pacientes con ACV isquémico esporádico en el tratamiento de pacientes con CADASIL, no obstante, la idoneidad de este enfoque es indeterminada. Es más, la génesis trombótica de los eventos isquémicos en esta enfermedad no ha sido demostrada hasta el momento. Por estas razones, queda por aclarar la seguridad de los fármacos utilizados, como antiplaquetarios⁶.

Los futuros avances en la genética de CADASIL y otros trastornos cerebrales de vasos pequeños prometen proporcionar información crítica para el



desarrollo de terapias que se necesitan con urgencia. Aún queda bastante trabajo por realizar para indagar y clarificar el mecanismo subyacente de su patogénesis, que es lo que en un futuro permitirá abrir nuevas estrategias terapéuticas⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. María E, Heras F. A PROPÓSITO DE UN CASO [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/42115/TFG-M-L1982.pdf?sequence=1#:~:text=Epidemiolog%C3%ADa>.
2. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Medicine*. 2017 Feb 24;15(1).
3. Muiño E, Gallego-Fabrega C, Cullell N, Carrera C, Torres N, Krupinski J, et al. Systematic Review of Cysteine-Sparing NOTCH3 Missense Mutations in Patients with Clinical Suspicion of CADASIL. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Sep 13;18(9):1964.
4. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology* [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2021 Sep 2];92(24):1146–56. Available from: <https://n.neurology.org/content/92/24/1146.abstract>
5. Burkett JG, Dougherty C. Recognizing CADASIL: a Secondary Cause of Migraine with Aura. *Current Pain and Headache Reports*. 2017 Mar 9;21(4).
6. De la Sotta F, Pilar, et al. “Utilidad de La Biopsia de Piel En El Diagnóstico de Enfermedades Neurológicas.” *Revista Médica de Chile*, vol. 136, no. 8, Aug. 2008, 10.4067/s0034-98872008000800014. Accessed 14 Nov. 2021.
7. Ferrante E, Trimboli M, Erminio C, Martino I, Tiraboschi P. Acute confusional migraine in CADASIL: A case report and literature review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022 May;216:107239.
8. Hack RJ, Rutten J, Lesnik Oberstein SA. CADASIL [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *PubMed*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/#cadasil.Diagnosis>
9. Wang MM. Chapter 47 - CADASIL [Internet]. Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. Vol. 148, *ScienceDirect*. Elsevier; 2018 [cited 2022 May 9]. p. 733–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444640765000478?via%3Dihub>
10. Bersano A, Bedini G, Oskam J, Mariotti C, Taroni F, Baratta S, et al. CADASIL: Treatment and Management Options. *Current Treatment Options in Neurology* [Internet]. 2017 Jul 24 [cited 2019 Nov 22];19(9). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11940-017-0468-z>

Cómo citar

Sepúlveda Camhi V, Varela Albertini J, Villaseñor Fernández J. CADASIL: Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía . *Rev. Conflu* [Internet]. 29 de julio de 2022 [citado 10 de enero de 2025];5(1):109-11. Disponible en: <https://revistas.udd.cl/index.php/confluencia/article/view/721>

