

Enfermedad de CADASIL: ictus familiares

Marta García Lorenzo^a, Gloria Maqueda Zamora^a, Marta Comanda^a
y María Conde Pedromingo^b

^a Hospital Universitario de La Paz.
Madrid (España)

^b Centro de Salud Manzanares El Real.
Madrid (España)

Correspondencia:

Marta García Lorenzo. C/ Cañada de los
Toros, n.º 8. 28410 Manzanares El Real.
Madrid (España)

Correo electrónico:

martagarcialorenzo1@gmail.com

Recibido el 31 de octubre de 2022.
Aceptado para su publicación el
16 de enero de 2023

RESUMEN

El CADASIL es una microangiopatía cerebral de herencia autosómica dominante. Si bien su epidemiología y patogénesis son poco conocidas, se sabe que está causada por una mutación del gen NOTCH3. Su expresión clínica es variable, dominada por episodios de migraña con aura seguido de episodios isquémicos cerebrales recurrentes, demencia y trastornos neuropsiquiátricos. El diagnóstico final se hace fundamentalmente con resonancia magnética desde la fase presintomática. El manejo del CADASIL es multidisciplinar. A continuación, exponemos el caso de un paciente que presenta múltiples accidentes cerebrovasculares. En la resonancia magnética se observa extensa afectación de sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales y en el estudio genético mutación compatible con enfermedad de CADASIL.

Palabras clave: CADASIL, accidente cerebrovascular, demencia vascular.

CADASIL DISEASE: FAMILY STROKES

ABSTRACT

CADASIL is a brain microangiopathy with autosomal dominant inheritance. Although its epidemiology and pathogenesis are poorly understood, it is known to be caused by a mutation of the Notch3 gene. Its clinical expression is variable, dominated by episodes of migraine with aura followed by recurrent cerebral ischemic episodes, dementia and neuropsychiatric disorders. Final diagnosis is made fundamentally with magnetic resonance imaging from the pre-symptomatic phase. CADASIL is managed in a multidisciplinary way. Below, we report a case of a patient who presented multiple cerebrovascular accidents. Magnetic resonance imaging revealed extensive white matter involvement in both cerebral hemispheres and in the genetic study mutation compatible with CADASIL disease.

Keywords: CADASIL, Stroke, Vascular Dementia.

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, del inglés *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) es una enfermedad cerebrovascular hereditaria autosómica dominante, que fue descrita por primera vez en 1993. Está causada por una mutación del gen NOTCH3 (punto cromosómico 19p13)^{1,2}. Sus principales manifestaciones clínicas comienzan alrededor de los 30-40 años, y consisten en migraña, episodios isquémicos cerebrales recurrentes, demencia y trastornos neuropsiquiátricos. Si bien su patogénesis no está del todo clara, se sabe que existe una acumulación de material granuloso en la capa media de las arterias cerebrales de pequeño y de mediano calibre¹. La prevalencia del CADASIL no está clara, pero se han estimado que solo 1 de cada 24.000 personas lo padecen en el mundo, siendo el caso de 11 familias en España².

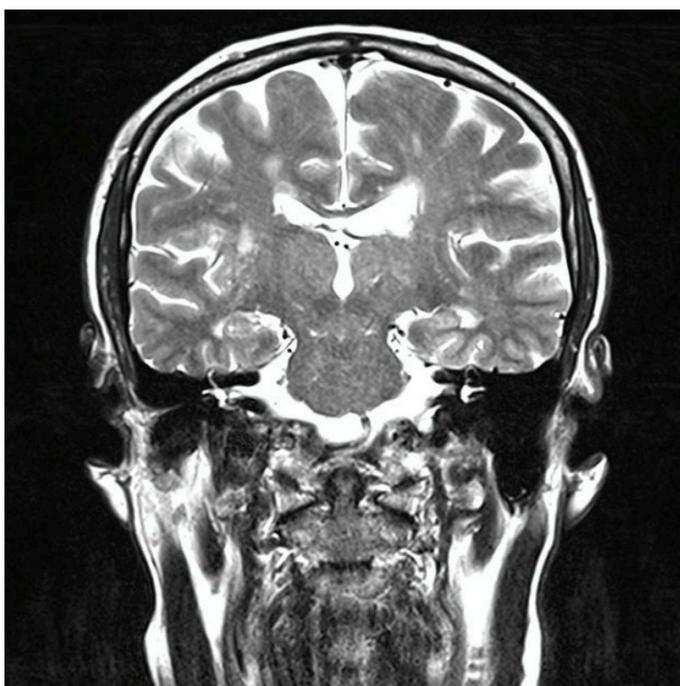


El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un hombre de 58 años entre cuyos antecedentes personales destaca diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia, con frecuentes episodios de cefalea, acompañados de focalidad neurológica, con diagnóstico previo de migraña. A la edad de 49 años ingresa en neurología por cuadro transitorio de alteración del lenguaje sugerente de afasia, asociado a cefalea holocraneal y opresiva diferente a las habituales, de gran intensidad, con sensación nauseosa e importante sono-fotofobia. Tras ello, se hace tomografía computarizada (TC), donde se observa alteración difusa y parcheada de la sustancia blanca supratentorial. Se completa el estudio con una resonancia magnética (RM) craneal (figura 1), en la que se observa una extensa afectación de sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales, pudiendo tratarse según el informe de radiología, de una enfermedad desmielinizante, sin poder descartar otras posibilidades como enfermedad de CADASIL (afectación de sustancia blanca subcortical bitemporal).

Figura 1. Resonancia magnética cerebral con afectación de sustancia blanca en ambos hemisferios



Al interrogar al paciente sobre sus antecedentes familiares (figura 2) se obtiene la siguiente información: padre con diagnóstico de esclerosis múltiple que falleció a los 50 años, madre sana sin antecedentes neurológicos de interés. Son 6 hermanos en total, 4 mujeres y 2 hombres. Hermana mayor: antecedentes de ictus, y estudio genético para CADASIL positivo. Cuarta hermana: RM con lesiones en sustancia blanca, estudio por visión doble y mutación para CADASIL positiva. El resto de hermanos no quiso realizarse estudio genético, siendo dos de ellos asintomáticos.

Dado que en la RM craneal se objetivan lesiones sugerentes de vasculopatía tipo CADASIL, y ya que el paciente presenta un cuadro clínico compatible y antecedente familiar de CADASIL confirmados genéticamente, se solicita estudio genético. El estudio genético muestra la mutación familiar (p.Arg141Cys) en gen NOTCH3 responsable del síndrome de CADASIL.

Actualmente, el paciente presenta deterioro cognitivo moderado y trastorno depresivo mayor en control por psiquiatría. Se encuentra en revisiones por neurología periódicas, y sufre accidentes isquémicos cerebrales frecuentes, al menos dos en los últimos 6 meses. Su principal tratamiento, además del neuropsiquiátrico, es para control de factores de riesgo cardiovascular.

DISCUSIÓN

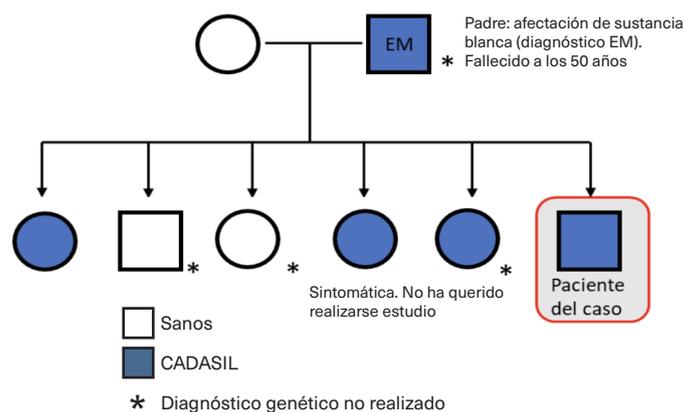
El término CADASIL, abreviatura de *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, fue propuesto por investigadores de origen francés en 1993. El gen defectuoso (NOCH3) que provocaba esta arteriopatía fue descubierto en 1996 por Joutel y su equipo¹. La ratio de género es 1:1, al tratarse de una enfermedad autosómica dominante no ligada a cromosomas sexuales.

La enfermedad está asociada a una mutación en el gen NOTCH3, situado en el brazo corto del cromosoma 19³. Este gen participa en diferentes funciones durante el desarrollo fetal, a destacar la génesis de la capa media arterial. En consecuencia, las capas musculares de las arterias cerebrales en el seno de esta enfermedad son de peor calidad, y sufren una degradación progresiva y una importante pérdida de elasticidad. Si bien todas las arteriolas pueden verse afectadas, la principal afectación es a nivel cerebral. La base fisiopatológica de las manifestaciones clínicas de la enfermedad subyace en los múltiples infartos de pequeña cuantía que suceden en los territorios irrigados por dichas arteriolas.

La sintomatología clínica suele presentarse por primera vez en adultos jóvenes con episodios de migraña con o sin aura⁴. Más adelante, los ictus isquémicos lacunares constituyen la manifestación más frecuente (84-87%), con una incidencia máxima a los 40-50 años⁵, seguido de demencia subcortical (31-60%). Además, pueden existir trastornos neuropsiquiátricos, hipoacusia sensorial, epilepsia y retraso del aprendizaje.

La RM cerebral es el método de imagen más útil para demostrar las características radiológicas de CADASIL, incluidos los infartos lacunares recientes, los crónicos y las hiperintensidades de la materia blanca. Estas alteraciones están presentes en todos los pacientes portadores del gen mutado, con una penetrancia del 100% a los 40 años⁶.

Figura 2. Genograma del paciente, incluyendo padres y hermanos



EM: esclerosis múltiple.

Un paciente con historia de migraña, sobre todo acompañada de aura afásica o motriz, asociada a ictus de repetición sin factores de riesgo asociados, con agregación familiar, debe crearnos una alta sospecha diagnóstica. Sin embargo, el diagnóstico de confirmación pasa por la hacer una biopsia cutánea y un estudio genético.

Actualmente, no existe tratamiento específico probado para la enfermedad. Algunos autores sugieren el uso de agentes antiplaquetarios, basados en datos de prevención secundaria en ictus isquémicos secundarios a aterosclerosis. No obstante, existen recomendaciones de no usar ni anticoagulantes, por riesgo de hemorragia cerebral, ni tratamiento vasoconstrictor de los síntomas migrañosos, por riesgo de isquemia⁴.

Como médicos/médicas de familia es importante conocer esta rara enfermedad, dado que la agregación familiar es muy notable al ser de herencia autosómica dominante, y los síntomas y secuelas derivadas de ella revisten gravedad e incapacitan al paciente. Además, podemos incidir en la correcta derivación a especialistas de forma temprana y controlar estrechamente los síntomas del ámbito más neuropsiquiátrico y los factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ávila A, Bello J, Maho P, Gómez MI. Nueva familia española con CADASIL asociada a una mutación 346C>T del gen NOTCH3. *Neurología*. 2007 Sep;22(7):484-7.
2. Posada JJ, García-Morales I, Martínez MA, Hoenicka J, Bermejo F. CADASIL: un caso con diagnóstico clínico, radiológico, histológico y genético. *Neurología*. 2003;18:229-33.
3. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*. 1995;346(8980):934.
4. Navarro E, Díaz F, Muñoz L, Jiménez-Roldan S. Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL). Una revisión. *Neurología*. 2002;17(8):410-7.
5. Sempere AP, Pérez-Tur J, García-Barragan N, Selles J, Medrano V, Mola S. Hallazgos clínicos y de neuroimagen en una familia con CADASIL asociada a la mutación C475 T. *Rev Neurol*. 2004;38:37-41.
6. Lahkim M, Laamrani FZ, Andour H, Gharbaoui Y, Sanhaji L, El-Fenni J, et al. Cadasil syndrome: A case report with a literature review. *Radiol Case Rep*. 2021;16(11):3540-3.