

¿Qué debería saber el médico de familia sobre...?

CADASIL

Jorge Sánchez-Tembleque Sánchez^{a,*}, Susana Duce Tello^b, Alejandro García García^a, Irina Salvador Salvador^a y Belén Arellano Borreguero^c

^aMedicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Doce de Octubre. Centro de Salud Orcasitas. Madrid. España.

^bMedicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Orcasitas. Madrid. España.

^cMedicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Doce de Octubre. Centro de Salud Las Calesas. Madrid. España.

*Correo electrónico: jorge.sanchez.tembleque@gmail.com

Puntos clave

- El CADASIL es una arteriopatía generalizada autosómica dominante definida por la mutación NOTCH3 del cromosoma 19 que codifica una proteína integral de la pared vascular.
- Las manifestaciones clínicas descritas hasta el momento están limitadas al territorio cerebral en forma de eventos isquémicos, déficits cognitivos, migraña con aura y trastornos psiquiátricos.
- El diagnóstico se establece mediante un cuadro clínico compatible, una prueba de imagen (resonancia magnética) que identifique las lesiones y un estudio genético y/o anatomopatológico que confirme la mutación o los depósitos osmiofílicos vasculares.
- El tratamiento consiste en el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sintomático específico según la manifestación clínica y la terapia antiagregante/hipolipemiente en prevención secundaria.
- Es necesario realizar consejo genético y seguimiento periódico en la consulta de atención primaria para el control de factores de riesgo cardiovascular y detección precoz de nueva sintomatología.

Palabras clave: CADASIL • Leucoencefalopatía • Arteriopatía • Gen Notch 3 • Infarto lacunar • Demencia.

CADASIL es el acrónimo anglosajón para definir la “arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía”¹. Se trata de una enfermedad genética con una prevalencia de 1-5 por cada 100 000 individuos^{2,3}, con transmisión autosómica dominante determinada por una mutación en el gen *NOTCH3* del cromosoma 19 (p13)^{4,5}. Este gen es responsable de la codificación de una proteína indispensable para el desarrollo vascular y la correcta diferenciación de las células de músculo liso que forman parte de la pared vascular, así como la codificación de pericitos vasculares. La proteína se sintetiza en el retículo endoplasmático, sufre una acción proteolítica en el aparato de Golgi y se implanta en la membrana celular proyectando un gran dominio extracelular. El acúmulo de este dominio extracelular de la proteína en forma de depósitos granulares osmiofílicos desencadena una disrupción de

la barrera hematoencefálica y el deterioro funcional de los vasos de pequeño calibre⁶. Otras proteínas codificadas por el gen *NOTCH3*, entre otras, la vitronectina y la metaloproteínasa-3, parecen también estar implicadas en el desarrollo de la enfermedad⁷.

Sin embargo, a pesar de tratarse de una angiopatía generalizada, las complicaciones vasculares están exclusivamente limitadas al territorio cerebral. Por lo tanto, una característica del CADASIL es la ausencia de afectación de otros órganos al margen del cerebro. Esta discrepancia es debida a la afectación predominantemente leptomeníngea y a nivel de las arterias circunferenciales y penetrantes largas. Estudios morfológicos han demostrado una disminución del diámetro interno de las arterias penetrantes cortas por engrosamiento de la pared vascular, así como un estrechamiento del calibre arteriolar en sustancia blanca y sustancia gris. Por otra parte,

la oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales es un hallazgo excepcional en pacientes con CADASIL, lo cual sugiere que los cambios hemodinámicos funcionales pueden desempeñar un papel relevante en el mecanismo fisiopatológico⁸.

El cuadro clínico en esta enfermedad es muy variable⁹ y se caracteriza principalmente por cuatro expresiones: enfermedad cerebrovascular isquémica, demencia, migraña con aura y alteraciones del ánimo (tabla 1)^{10,11}.

La instauración de la sintomatología se produce típicamente a partir de la edad adulta; sin embargo, se han evidenciado lesiones cerebrales ya desde la infancia y adolescencia temprana¹⁴. Existe un perfil temporal en la aparición de las manifestaciones clínicas: en torno a los 30 años, migraña con aura; entre 40 y 60 años, eventos isquémicos y alteraciones del humor, y entre 50 y 60 años, aparición de demencia.

Los eventos *isquémicos* en forma de infarto cerebral o accidente isquémico transitorio ocurren hasta en un 85% de los pacientes; son los síntomas más frecuentes y se producen entre la cuarta y sexta décadas de vida¹⁵. En muchas ocasiones se presenta como un síndrome lacunar puro (ataxia-hemiparesia, disartria-mano torpe, motor puro, sensitivo puro o sensitivomotor)¹⁶. Los infartos son con gran frecuencia recurrentes, desencadenando discapacidades importantes al cursar con alteraciones de la marcha, incontinencia urinaria y parálisis pseudobulbar. La mayoría de los pacientes sufren de 2 a 5 eventos isquémicos a lo largo de los años. A pesar de que los infartos son subcorticales, un 5-10% de los pacientes desarrolla epilepsia que puede ser parcial o generalizada¹⁷.

Los *déficits cognitivos* son la segunda manifestación clínica más frecuente con una incidencia de hasta el 60% de individuos portadores de la mutación, y se inicia generalmente

en torno a la sexta década de vida¹⁸. La extensión de los infartos lacunares, la implicación del circuito frontal-subcortical¹⁹ y la atrofia cerebral global son factores predictores independientes del riesgo de desarrollar demencia¹⁶. Los síntomas predominantes son la desorientación, deterioro de funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento cognitivo y fluidez verbal¹⁵. En estadios avanzados se afectan la memoria visual, el lenguaje y razonamiento deductivo. Sin embargo, se mantiene preservada la memoria de reconocimiento y la memoria semántica²⁰.

La *migraña con aura* ocurre aproximadamente en el 30% de pacientes con CADASIL^{21,22}, y afecta con mayor frecuencia a mujeres en torno a los 30 años de edad de presentación²³. Los síntomas del aura tienden a englobar alteraciones visuales y sensitivas²⁴. Por debajo de los 50 años, la migraña con aura parece ser más prevalente en mujeres que en hombres²⁵.

Las alteraciones del ánimo son las manifestaciones *neuropsiquiátricas* más frecuentes, presentes hasta en un 30% de pacientes²⁶. Destacan los trastornos adaptativos y la depresión mayor. Otras manifestaciones incluyen trastorno bipolar, trastorno de pánico, alucinaciones y más raramente esquizofrenia. La apatía es el síntoma predominante en estos pacientes, y está presente hasta en el 41% de los casos²⁷ seguido en frecuencia de depresión, alteraciones del sueño e irritabilidad.

La sospecha de CADASIL se establecerá en pacientes con clínica compatible y hallazgos específicos en resonancia magnética (RM)²⁸, especialmente en aquellos con historia familiar de accidentes cerebrovasculares o demencia. La edad de aparición de lesiones identificables en la RM es va-

TABLA 1. Manifestaciones clínicas en CADASIL

Manifestación clínica	Prevalencia	Sintomatología
Eventos isquémicos	85%	Motor o sensitivo puro Mixto sensitivo-motor Ataxia-hemiparesia Disartria-mano torpe Secuelas: alteración de la marcha, incontinencia urinaria, parálisis pseudobulbar
Déficits cognitivos	60%	Disfunción cognitiva Disminución de funciones ejecutivas Reducción de velocidad de procesamiento Falta de fluidez verbal
Migraña con aura	30%	Cefalea Fotofobia/fonofobia Náuseas/vómitos Aura visual o sensitiva
Alteraciones neuropsiquiátricas	25-30%	Trastorno adaptativo Trastorno bipolar Ataques de pánico Trastornos delirantes/alucinosis
Otros	5-10%	Coma CADASIL (encefalopatía aguda reversible) ¹² Epilepsia/convulsiones Síndromes/infartos medulares ¹³

riable; sin embargo, se ha descrito que prácticamente todos los portadores de la mutación han desarrollado lesiones en torno a la edad de 35 años²⁹.

La RM es la prueba de imagen más sensible para demostrar la presencia de imágenes radiológicas compatible con lesiones ocasionadas por CADASIL, incluyendo infartos lacunares recientes, lacunares crónicos e hiperintensidades en la sustancia blanca (fig. 1)³⁰. LA RM muestra dos tipos de alteraciones mayores y otras alteraciones secundarias (tabla 2). La tomografía axial computarizada de cabeza puede detectar infartos lacunares y leucoaraiosis con una sensibilidad menor que la RM.

La mayor parte de estas lesiones se localizan en la sustancia blanca subcortical, aunque se pueden encontrar lesiones similares en otras áreas del cerebro, como el tronco del encéfalo y materia gris subcortical.

El diagnóstico definitivo de CADASIL se establece con el cumplimiento de al menos uno de los criterios genéticos o anatomopatológicos (tabla 3).

En cuanto al manejo, no existe hoy en día tratamiento específico para el CADASIL. El tratamiento se centra en un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, principalmente la hipertensión arterial, que se ha relacionado con mayor incidencia de microsangrados y eventos isquémicos. También el tabaquismo ha demostrado aumentar el riesgo de infarto y demencia en pacientes con CADASIL³¹. Como prevención secundaria de un evento isquémico, podrá iniciarse tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico (AAS) a baja dosis (100 mg) tras haber estratificado el riesgo hemorrágico individualizado y en todo caso verificando una aceptable tolerancia farmacológica. Así mismo, en pacientes con CADASIL que ya han presentado un evento isquémico está recomendado el uso de estatinas en caso de dislipemia³². A pesar de que es razonable el empleo de AAS en prevención primaria de eventos isquémicos en pacientes

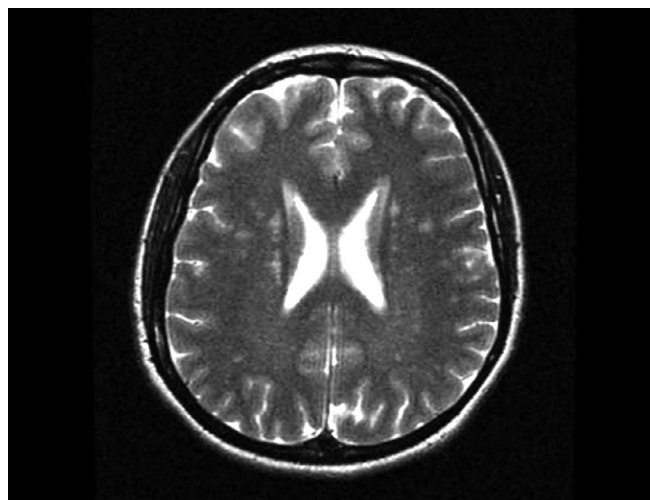


Figura 1. Hiperdensidades paraventriculares en un corte coronal por resonancia magnética de una paciente con CADASIL.

con CADASIL y se ha extendido su prescripción en estos pacientes, no existen por el momento estudios que avalen su uso. Está desaconsejado el empleo de anticoagulantes orales por ausencia de evidencia científica que justifique su empleo y por el aumento significativo del riesgo de sufrir eventos hemorrágicos.

Por otro lado, el tratamiento también irá orientado al control sintomático específico. En cuanto al tratamiento de la migraña, ha demostrado eficacia el empleo de antiinflamatorios no esteroideos y triptanes. En casos aislados de migraña recurrente y difícil control farmacológico ha demostrado eficacia el tratamiento preventivo con acetazolamida 250 mg al

TABLA 2. Hallazgos radiológicos en CADASIL

Hallazgos radiológicos mayores	Pequeñas áreas circunscritas isointensas con respecto al líquido cefalorraquídeo (LCR) en imágenes obtenidas durante las fases T1 y T2. La mayoría de estas lesiones son compatibles con lagunas en cuanto a tamaño, forma y localización
	Lesiones hiperintensas en fase T2 con límites mal definidos y de tamaño variable que se corresponden en fase T1 con lesiones con diferentes grados de hipointensidad, pero que difieren claramente del LCR
Hallazgos radiológicos menores	Hiperintensidades en cápsula externa y lóbulo temporal Lesiones lacunares subcorticales Microsangrados cerebrales Atrofia cerebral ¹⁹

TABLA 3. Criterios diagnósticos de CADASIL

Estudio genético	Documentar la mutación típica en el gen <i>NOTCH3</i> mediante análisis genético
	Todas las mutaciones incluyen dominios de repetición que codifican el factor de crecimiento endotelial (GFe)
	Entre el espectro de mutaciones se incluyen aquellas por codificación de sentido erróneo (las más frecuentes), mutaciones del sitio de empalme y deleciones
Estudio anatomopatológico	Documentar los depósitos estructurales en la pared vascular de pequeños vasos mediante biopsia cutánea
	Destacan dos hallazgos típicos en la biopsia
	Depósitos de material osmiofílico en la lámina basal de arteriolas y capilares, predominantemente en la superficie de las células de músculo liso
	Depósito del dominio extracelular del receptor NOTCH3 en la capa media arterial y arteriolar

día³³. Para los trastornos afectivos, el tratamiento de primera línea indicado es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

En todo caso, se deberá realizar test predictivo genético y prueba de imagen cerebral, siendo la resonancia magnética de elección, a los familiares de primer grado en edad adulta de un paciente diagnosticado de CADASIL. No se recomienda el estudio de sujetos asintomáticos en edad pediátrica, a pesar de que en el 50% de los casos desarrollarán la enfermedad. Además, se deberá ofrecer a todos los familiares de pacientes con CADASIL consejo genético antes y después de realizar el estudio, soporte psicológico si es preciso, así como un seguimiento periódico a largo plazo.

El pronóstico de los pacientes es indeterminado. Se han identificado más de 200 mutaciones diferentes en familias con CADASIL y el grado de afectación para cada una de ellas es muy variable³⁴. Existen asociaciones descritas en la literatura científica entre ciertas mutaciones específicas del gen *NOTCH3* y manifestaciones clínicas concretas, e incluso variabilidad en la velocidad de progresión de la enfermedad, aunque estas asociaciones no están firmemente establecidas³⁵. La mortalidad de la enfermedad se establece entre 3 y 43 años desde el inicio de la enfermedad, y no se ha establecido por el momento una relación causal directa con el grado o el tipo de mutación genética. Se han descrito excepcionalmente casos de pacientes con CADASIL que han permanecido asintomáticos hasta la séptima década de vida, así como casos aislados de inicio de enfermedad en edades pediátricas.

Bibliografía

- Boussier MG, Tournier-Lasserre E. Summary of the proceedings of the First International Workshop on CADASIL. Paris may 19-21, 1993. *Stroke*. 1994;25:704-7.
- Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN, Ford GA, Chinnery PF. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology*. 2012;78:1025.
- Moreton FC, Razvi SS, Davidson R, Muir KW. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL. *Acta Neurol Scand*. 2014;130:19.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset conditions causing stroke and dementia. *Natura*. 1996;383:707-10.
- 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 to chromosome 19q12. *Nat Genet*. 1993;3:256-9.
- Ghosh M, Balbi M, Hellal F, Dichgans M, Lindauer U, Plesnila N. Pericytes are involved in the pathogenesis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2015;78:887.
- Monet-Leprêtre M, Haddad I, Baron-Menguy C, Fouillot-Panchal M, Riani M, Domenga-Denier V, et al. Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3 ECD: a new pathomechanism in CADASIL. *Brain*. 2013;136:1830.
- Joutel A, Monet-Leprêtre M, Gosele C, Baron-Menguy C, Hammes A, Schmidt S, et al. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease. *J Clin Invest*. 2010;120:433-5.
- Cocho D, Marti Fabregas J, Baiget M, Gallardo E, Río 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.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. CADASIL. *Lancet Neurol*. 2009;8:643-53.
- André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:287-99.
- Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factor on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. 2010;41:630.
- Hinze S, Goonasekera M, Nannucci S, Quaghebeur G, Briley D, Markus HS, et al. Longitudinally extensive spinal cord infarction in CADASIL. *Pract Neurol*. 2015;15:60.
- Granild-Jensen J, Jensen UB, Schwartz M, Hansen US. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy resulting in stroke in an 11-year-old male. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:754.
- Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke*. 2009;40:S45.
- Boussier M, Tournier-Lasserre E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: from stroke to vessel wall physiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:285-7.
- Lopera F, Arboleda J, Moreno S, Almeida N, Cuartas N. Caracterización clínica de una familia numerosa con enfermedad cerebral hereditaria en Colombia. *Rev Neurol*. 2000;31:907-7.
- Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*. 1998;44:731.
- Düering M, Righart R, Csanadi E, Jouvent E, Hervé D, Chabriat H, et al. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012;79:2025.
- Dichgans M. CADASIL: A monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2012;13(Suppl 2):37-41.
- Guey S, Mawet J, Hervé D, Düering M, Godin O, Jouvent E, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia*. 2015; Dec 7.
- Choi JC, Song S-K, Lee JS, Kang S-Y, Kang J-H. Headache among CADASIL patients with R544C mutation: prevalence, characteristics, and associations. *Cephalalgia*. 2014;34:22-8.
- Liem MK, Oberstein SA, van der Grond J, Ferrari MD, Haan J. CADASIL and migraine: A narrative review. *Cephalalgia*. 2010;30:1284.
- Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markis HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factor on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. 2010;41:630-4.
- Gunda B, Hervé D, Godin O, Bruno M, Reyes S, Alili N, et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012;43:137.
- Valenti R, Poggesi A, Pescini F, Pescini F, Inzitari D, Pantoni L. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:291.
- Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, Hernandez K, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72:905.
- Palomeras i Vilves A, Picas Jufresa A, Ramió Torrentá L, Buñuel Alvarez J. CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatia. *Semergen*. 2010;36:171-3.
- Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, van den Boom R, Ferrari MD, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MR abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology*. 2008;249:964.
- Van den Boom R, Lesnik Oberstein S, Split A, Behloul F, Ferrari M, Haan J, et al. Cerebral Hemodynamics and White Matter Hyperintensities in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:599-604.
- Chabriat H, Hervé D, Düering M, Godin O, Jouvent E, Opherk C, et al. Predictors of Clinical Worsening in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2016;47:4.
- Wang Q, Yan J, Chen X, Yang Y, Weng J, Deng C, et al. Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol*. 2011;230:27.
- Fortaleza AM, Brozman B, Robinstein AA, Romano JG, Bradley WG. Acetazolamide for the treatment of migraine with aura in CADASIL. *Neurology*. 2001;57:2144.
- Tikka S, Baumann M, Siitonen M, Pasanen P, Pöyhönen M, Myllykangas L, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol*. 2014;24:525.
- Monet-Leprêtre M, Bardot B, Lemaire B, Domenga V, Godin O, Dichgans M, et al. Distinct phenotypic and functional features of CADASIL mutations in the Notch3 ligand binding domain. *Brain*. 2009;132:1601.