

ORIGINAL

Status epilepticus no convulsivo como manifestación inicial en una familia con arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)

F. González*, M. Bala, M. Saucedo, L. Bandeo, G. Pacio, A. Chertcoff, L. De Francesco, L. León Cejas, M.S. Pacha, C. Uribe Roca, O. Martínez, M. Fernández Pardal, R. Reisin y P. Bonardo

Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 28 de enero de 2020; aceptado el 1 de abril de 2020

Accesible en línea el 2 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; CADASIL; Epilepsia; NOTCH3; Status epilepticus no convulsivo; Status epilepticus

KEYWORDS

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts

Resumen La arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía es una enfermedad autosómica dominante de pequeños vasos causada por mutaciones del gen *NOTCH3*. Típicamente se presenta con migraña, eventos isquémicos cerebrales recurrentes y trastornos cognitivos. Las crisis epilépticas son inusuales como manifestación inicial, pero aún más infrecuente es su presentación como *status epilepticus* no convulsivo¹. Se presenta una serie familiar de 3 casos con esta arteriopatía, entre los cuales 2 de ellos tuvieron *status epilepticus* como manifestación de la enfermedad.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Non-convulsive status epilepticus as the initial manifestation in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Abstract Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an autosomal dominant small-vessel disease caused by mutations of the *NOTCH3* gene. It typically presents with migraine, recurrent brain ischaemia, and cognitive

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fabiogonzalezclnicas@yahoo.com (F. González).

and leukoencephalopathy;
CADASIL;
Epilepsy;
NOTCH3;
Non-convulsive status epilepticus;
Status epilepticus

disorders. Seizures rarely present as the initial manifestation, with non-convulsive status epilepticus being even less frequent. We present a series of 3 related patients with this arteriopathy, 2 of whom presented status epilepticus as a manifestation of the disease.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad autosómica dominante de pequeños vasos causada por mutaciones del gen *NOTCH3*. Típicamente se presenta con migraña, eventos isquémicos cerebrales recurrentes y trastornos cognitivos. Las crisis epilépticas son inusuales como manifestación inicial, pero aún es más infrecuente su presentación como *status epilepticus* no convulsivo (SENC)¹. Se presenta una serie familiar de 3 casos con CADASIL entre los cuales 2 de ellos tuvieron *status epilepticus* como manifestación de la enfermedad.

Descripción de pacientes

Caso 1

El caso índice fue una mujer de 67 años de edad, con antecedentes de migraña y trastornos cognitivos de 5 años de evolución (fig. 1). Consultó por presentar afasia de expresión y alteración de estado de conciencia de inicio súbito. La RMN de cerebro evidenció hiperintensidad espontánea en secuencia T2/FLAIR en región supratentorial, tálamo, mesencéfalo y protuberancia con DW negativa (fig. 2). El electroencefalograma inicialmente mostró actividad epileptiforme en hemisferio cerebral izquierdo y, luego, el trazado fue compatible con *status epilepticus* (fig. 3). Se utilizó levetiracetam, con mejoría del cuadro y posterior alta hospitalaria. Repitió estos síntomas en varias oportunidades, lo que la llevó a internarse. Se identificó mutación R1006C del gen *NOTCH3*.

Caso 2

Hermana del caso índice, de 65 años de edad, consultó por presentar síndrome confusional y afasia de expresión, sin el diagnóstico confirmado de CADASIL del caso 1. En la RMN de cerebro se observaron múltiples lesiones subcorticales hiperintensas en secuencia T2/FLAIR y DW negativa. En el electroencefalograma se evidenció trazado compatible con *status epilepticus*. Inició tratamiento con levetiracetam, con mejoría de los síntomas. Ante los antecedentes familiares, se consideró CADASIL.

Caso 3

Hermano del caso 1, de 72 años de edad, con antecedentes de cefalea y accidente cerebrovascular hacía 10 años. Refería que su madre tuvo síntomas similares a los suyos. Consultó por deterioro cognitivo desde hacía 7 años aproximadamente. Al examen físico, presentó desorientación temporal, con evocación y atención alteradas, junto a bradiquinesia y retropulsión. La RMN de cerebro arrojó lesiones subcorticales frontales, parietales y temporales hiperintensas en secuencia T2/FLAIR y DW negativa. Ante los antecedentes familiares, se consideró como CADASIL.

Discusión

Describimos al menos 2 pacientes con diagnóstico confirmado de SENC como forma inicial de la enfermedad de CADASIL: esta es una manera muy inusual de presentación al momento del diagnóstico de la enfermedad. Hasta nuestro conocimiento, solo un paciente ha sido descrito con anterioridad con SENC como forma de inicio, el cual presentó una mutación diferente a la descrita en nuestros casos. Se trató de una paciente de 65 años de edad con antecedentes previos de migraña a los 40 años y depresión, cuya presentación inicial fue migraña y que presentó 3 episodios súbitos de alteraciones del lenguaje, de la marcha y deterioro del sensorio cuando se constató la presencia de SENC. En esta paciente se describió la presencia de la mutación del gen *NOTCH3* C583T¹ (tabla 1).

La CADASIL es una enfermedad genética debida a una mutación en el gen *NOTCH 3* ubicada en el cromosoma 19p13, que codifica para una proteína de membrana denominada factor de crecimiento epidérmico, que participa en la señalización celular, de suma importancia para la migración celular durante la embriogénesis, en la diferenciación arteriovenosa y en el control del tono muscular de las arterias de pequeño tamaño^{2,3}. Se han identificado varias mutaciones en los diferentes exones que codifican para esta proteína, algunas de las cuales a veces suelen presentarse agrupadas según etnias y regiones geográficas⁴⁻⁶. La mutación R1006C se observó en familias de un área restringida del centro de Italia que se extiende desde la ciudad de Ascoli Piceno hasta la costa adriática, a lo largo del Tronto⁷. En la descripción de estas familias, se observó que casi todos tuvieron presentaciones típicas de CADASIL, excepto un caso, que comenzó con

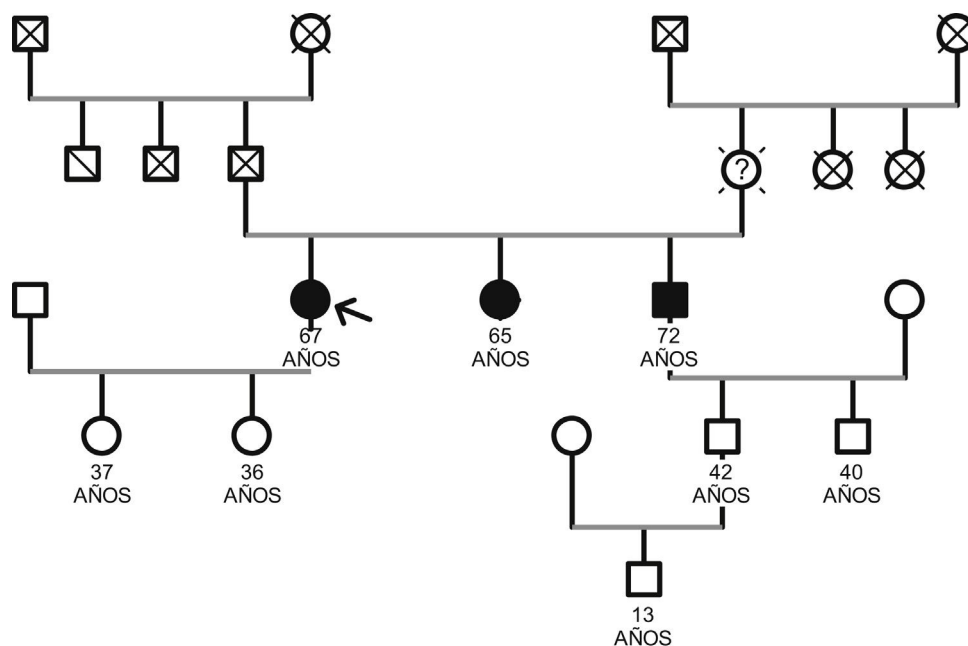


Figura 1 Familigrama.

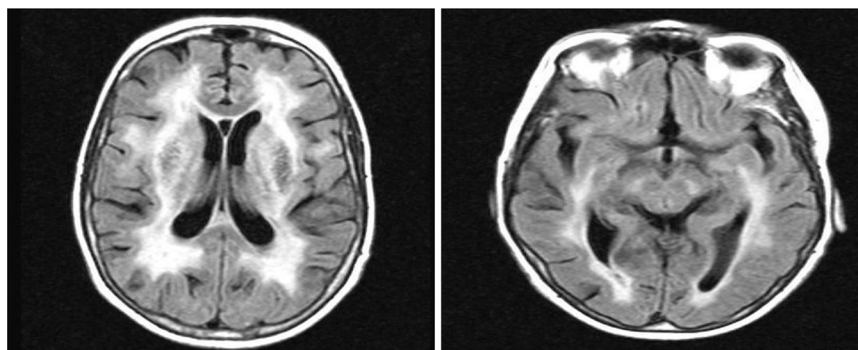


Figura 2 RM de cerebro, secuencia T2/FLAIR.

Tabla 1 resumen de pacientes con CADASIL que presentaron epilepsia como primera manifestación clínica

Referencia	Edad de inicio (años)/sexo	Tipo de convulsiones	Tratamiento	Mutación
Haan et al.	42/F	Tónico clónico generalizada	Carbamazepina	ARG182CYS
Velizarova et al.	30/F	-	Levetiracetam	-----
Haddad et al.	80/F	Focal/ <i>status epilepticus</i>	Llevetiracetam/valproato	-----
Oh et al.	43/M	Tónico clónico generalizada	Oxcarbamazepina/topiramato	R544C
Chen et al.	12/F	Tónico clónico generalizada	Valproato/lamotrigina	CYS446TYR
De Freitas et al.	69/F	Focal/tónico clónico generalizada	-----	-----
Malandrini et al.	47/F	Tónico clónico generalizada	Difenilhidantoína/fenobarbital	-----
Valko et al.	61/F	SENC	Difenilhidantoína	C583T
Chen et al.	61/F	Focal/tónico clónico generalizada	Midazolam/difenilhidantoína	CYS446TYR
Chen et al.	25/M	Focal/tónico clónico generalizada	Lamotrigina/LVT	CYS446TYR
Sacco et al.	34/F	Tónico clónico generalizada	BZD	R141C
González et al.	67/F	SENC	Levetiracetam	R1006C
González et al.	65/F	SENC	Levetiracetam	R1006C

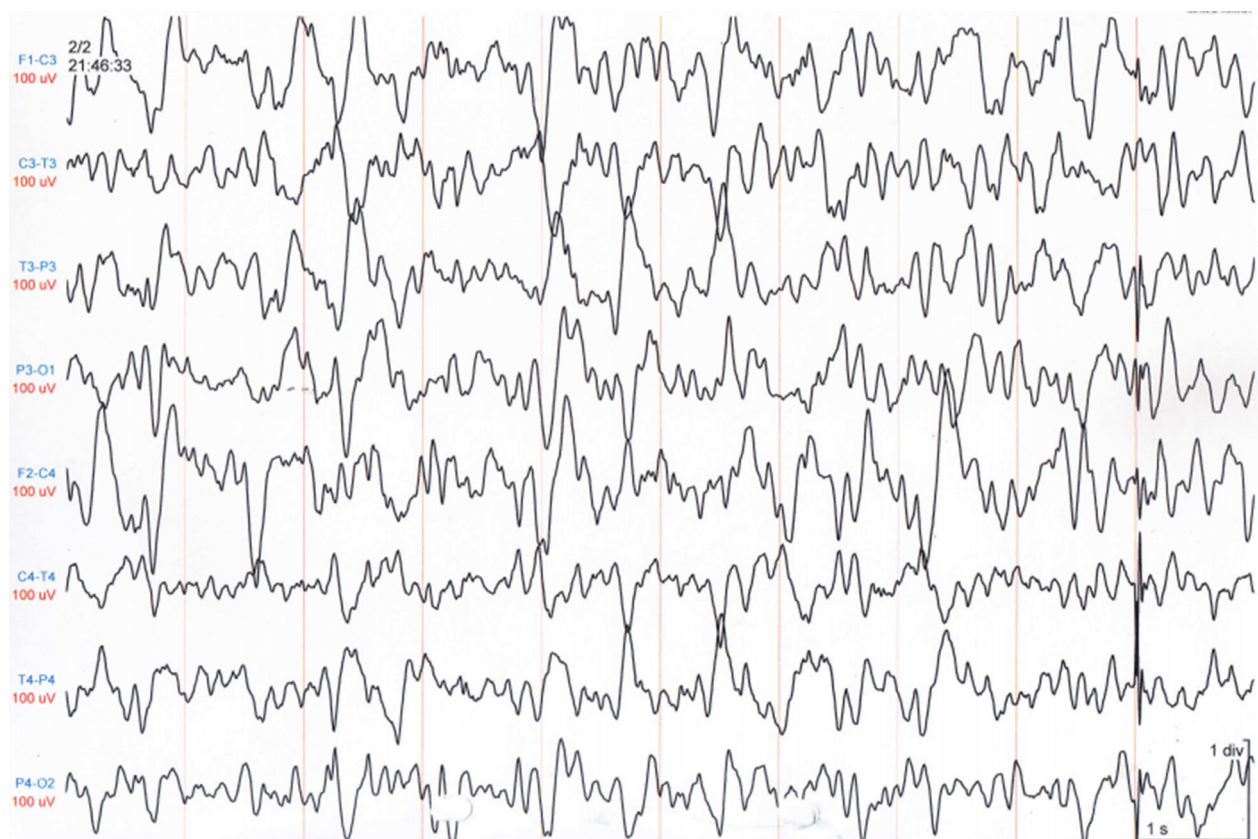


Figura 3 Electroencefalograma.

manifestaciones psicóticas⁸. Las principales manifestaciones clínicas son accidentes cerebrovasculares isquémicos recurrentes, migraña y deterioro cognitivo progresivo. Las crisis epilépticas se presentan con una baja frecuencia. Aunque en su mayoría son secundarias a lesiones isquémicas previas, raramente se presentan como manifestación inicial⁹⁻¹¹. Otras veces se observa en aquellos que comienzan con historia de migraña o en el contexto de encefalopatía o coma^{12,13}.

Dichgans et al., de una extensa serie de 102 pacientes, encontraron 10 que tuvieron antecedentes de convulsiones, de los cuales 9 tuvieron accidente cerebrovascular previo. Presentaron crisis tónico-clónicas generalizadas 9 y uno, crisis focales. Las convulsiones fueron recurrentes en 5 y se trataron con éxito con antiepilépticos estándar en 3 casos¹⁴. En nuestra serie mencionamos 2 pacientes de una misma familia cuya manifestación inicial fue el SENC.

Conclusión

La presencia de convulsiones en los pacientes con CADASIL es rara, pero habitualmente aparece después de eventos cerebrovasculares. Los casos descritos en la literatura de pacientes con CADASIL y epilepsia como manifestación inicial son aún más escasos. Esta es la primera serie familiar cuya presentación inicial fue SENC, con una mutación diferente a la descrita previamente ante este cuadro clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Valko PO, Siccoli MM, Schiller A, Wieser HG, Jung HH. Non-convulsive status epilepticus causing focal neurological deficits in CADASIL. *BMJ Case Rep.* 2009, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.07.2008.0529>.
2. Joutel A, Monet M, Domenga V, Riant F, Tournier-Lasserre E. Pathogenic mutations associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy differently affect jagged1 binding and NOTCH3 activity via the RBP/JK signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2004, <http://dx.doi.org/10.1086/381506>.
3. Del Río Espínola A, Solé E, Montaner J. Fisiopatología del CADASIL. *Med Clin (Barc).* 2010;135:222–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.10.034>. Epub 2009 Dec 29.
4. Dotti MT, Antonio F, Mazzei R, Bianchi S, Scali O, Conforti FL, et al. The spectrum of NOTCH3 mutations in 28 Italian CADASIL families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.048207>.
5. Grigg R, Lea R, Sullivan AA, Curtain R, MacMillan J, Griffiths L. Identification of a novel mutation C144F in the NOTCH3 gene in an Australian CADASIL pedigree. *Hum Mutat.* 2000, doi:10.1002/1098-1004(2000 11)16:5<449::AID-HUMU26>3.0.CO;2-I.

6. Mykkänen K, Savontaus ML, Juvonen V, Sistonen P, Tuisku S, Tuominen S, et al. Detection of the founder effect in Finnish CADASIL families. *Eur J Hum Genet.* 2004, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201221>.
7. Cappelli A, Ragno M, Cacchiò G, Scarcella M, Staffolani P, Pianese L. High recurrence of the R1006C NOTCH3 mutation in central Italian patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Neurosci Lett.* 2009, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2009.06.087>.
8. Ragno M, Pianese L, Cacchiò G, Manca A, Scarcella M, Silvestri S, et al. Multi-organ investigation in 16 CADASIL families from central Italy sharing the same R1006C mutation. *Neurosci Lett.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.062>.
9. Oh JH, Kang BS, Choi JC. CADASIL initially presented with a seizure. *J Epilepsy Res.* 2016, <http://dx.doi.org/10.14581/jer.16020>.
10. Joost Haan AC, Saskia AJ, Lesnik Oberstein B. MDF a epilepsy in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24:316–7.
11. Haddad N, Ikard C, Hiatt K, Shanmugam V, Schmidley J. Recurrent status epilepticus as the primary neurological manifestation of CADASIL: A case report. *Epilepsy Behav Case Reports.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebcr.2015.02.004>.
12. Chen BS, Cleland JC, King RI, Anderson NE. 062 Cadasil presenting with focal and generalised epilepsy due to a novel NOTCH3 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-anzan.61>.
13. Schon F, Martin RJ, Prevett M, Clough C, Enevoldson TP, Markus HS. CADASIL coma': An underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.74.2.249>.
14. Oichgans M, Mayer M, Uttner I, Briining R, Müller Höcker J, Rungger G. The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. *Headache Q.* 1999.