



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



CrossMark

Casuística

Hemorragia cerebral en CADASIL

Marlen Guarnaschelli* y Andrea Sotelo

Servicio de Neurología, Sanatorio Adventista del Plata, Libertador San Martín, Entre Ríos, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de marzo de 2016

Aceptado el 9 de mayo de 2016

On-line el 19 de junio de 2016

Palabras clave:

CADASIL

Hemorragia cerebral

Microsangrados cerebrales

RESUMEN

Introducción: CADASIL es una arteriopatía cerebral hereditaria de pequeños vasos con infartos subcorticales. A continuación se describe el caso de un paciente con diagnóstico de CADASIL y hemorragia.

Caso clínico: Varón de 47 años, hipertenso, antiagregado con diagnóstico de CADASIL por biopsia de piel, que ingresa por cefalea súbita y severa. Se realiza resonancia magnética de cerebro, que muestra hemorragia intracerebral occipital izquierda.

Conclusión: En pacientes con CADASIL, una secuencia GRE positiva para microsangrados, podría evitar anti-agregar a un paciente con alto riesgo de hemorragia, evitando sumar un daño que podría ser severo a una enfermedad que en la actualidad no tiene tratamiento específico.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cerebral hemorrhage in CADASIL

ABSTRACT

Introduction: CADASIL is a hereditary disease of the cerebral small blood vessels. We describe the case of a patient with diagnosis of CADASIL and intracerebral hemorrhage.

Clinical case: A 47-year-old hypertensive male patient treated with antithrombotic agents, who was diagnosed with CADASIL by skin biopsy and admitted for sudden intense headache. The MRI showed left occipital intracerebral hemorrhage.

Conclusion: In patients diagnosed with CADASIL a positive echo-time for microbleeds could avoid the use of antithrombotic agents given the high risk of ICH, thus avoiding adding damage to a disease that has no specific treatment to date.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

CADASIL

Intracerebral hemorrhage

Microbleeds

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marlenguarnaschelli@hotmail.com (M. Guarnaschelli).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.05.001>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

CADASIL o arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, es la arteriopatía cerebral de pequeños vasos, hereditaria, más frecuente. Es causada por mutaciones en el gen Notch 3 en el cromosoma 19, lo que produce una acumulación de la correspondiente proteína en las células musculares lisas de la pared vascular y la degeneración progresiva del vaso. Este depósito se denomina material osmiofílico globular (GOM) en microscopía electrónica. Las principales características clínicas de esta enfermedad son: ACV isquémicos recurrentes, migraña y deterioro cognitivo que evoluciona a demencia. Otros síntomas asociados son convulsiones y comorbilidades psiquiátricas como depresión, cambios de conducta y episodios confusionales. A continuación se describe el caso de un paciente diagnosticado de CADASIL con hemorragia cerebral, y se discute brevemente la información actual al respecto.

Caso clínico

Varón de 47 años, hipertenso controlado y antiagregado desde el diagnóstico de CADASIL por biopsia de piel que mostró enfermedad GOM (fig. 1), con RM de cerebro, con infartos subcorticales característicos de la enfermedad (fig. 2); que consulta en guardia por cefalea occipital súbita severa y visión borrosa. Al ingreso se encontraba normotenso (TA 130/80), afebril y presentaba al examen neurológico

hemianopsia homónima derecha. Se realiza TC de cerebro donde se evidencia imagen hiperdensa occipital izquierda compatible con hemorragia intraparenquimatosa; angio-TC de cerebro que descarta aneurisma. Se decide realizar RM de cerebro con secuencia gradiente eco T2 donde se observa hemorragia intracerebral occipital izquierda y microsangrados cerebrales múltiples en ganglios de la base (fig. 3). Como antecedente familiar el paciente tenía su madre fallecida a los 65 años con diagnóstico presuntivo de CADASIL y 6 de sus 11 tíos maternos con demencia, 4 de ellos fallecidos con diagnóstico de «Alzheimer». La madre fue atendida por deterioro cognitivo progresivo, cuadros confusionales de repetición y convulsiones con inicio de síntomas según refieren sus familiares alrededor de los 50 años. Antes de su fallecimiento, se realizó estudio genético en The Children's Hospital of Philadelphia de EE.UU. donde se amplificaron los exones 2 al 5, 8, 11, 14, 18, 19, 22 y 23 del gen Notch 3 por PCR, sin detectar mutaciones.

Siguiendo los criterios diagnósticos propuestos por Davous en 1998 (tabla 1) la madre fue clasificada como CADASIL probable, ya que el estudio genético resultó negativo y no se realizó biopsia de piel. Al respecto haremos algunas consideraciones. El estudio genético de la madre pudo ser negativo porque no se estudió el gen Notch 3 completo (33 exones), dado que el centro donde se envía la muestra solo estudia los exones con mayor prevalencia de mutación. Por otro lado, existen reportes de familias con clínica de CADASIL sin mutaciones en el gen Notch 3^{1,2}. El diagnóstico de CADASIL definitivo se establece cuando se cumplen los criterios de CADASIL probable con la

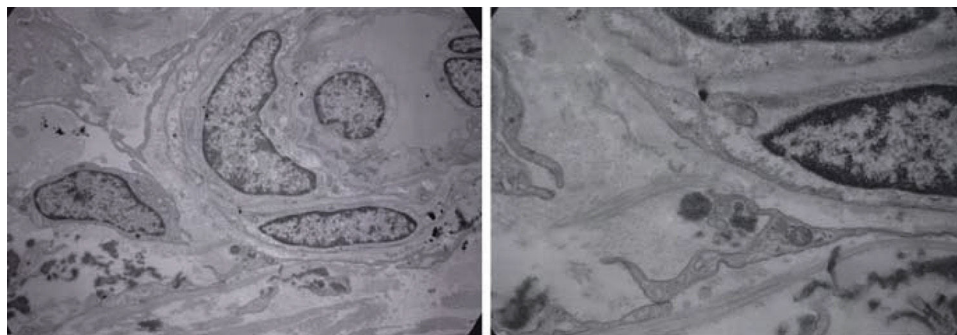


Figura 1 – Masa redondeada osmiofílica en contacto con célula de la pared del vaso.

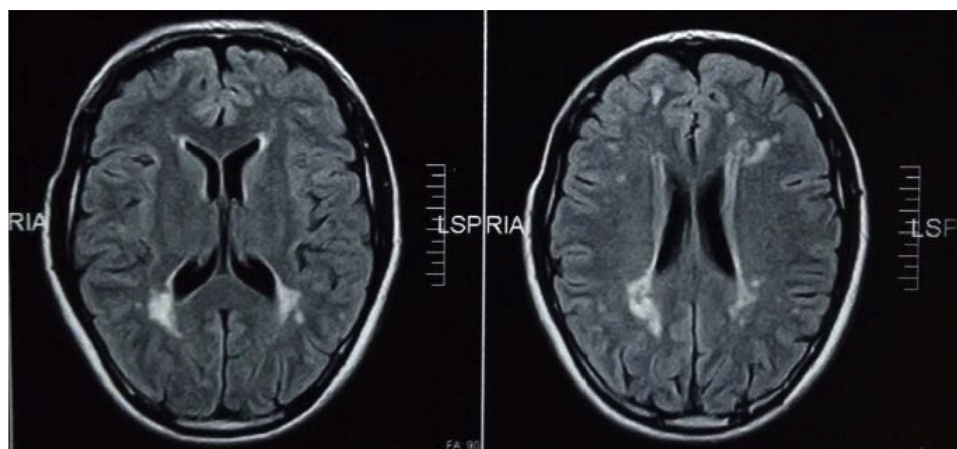


Figura 2 – RM del paciente antes de la hemorragia, con infartos subcorticales.

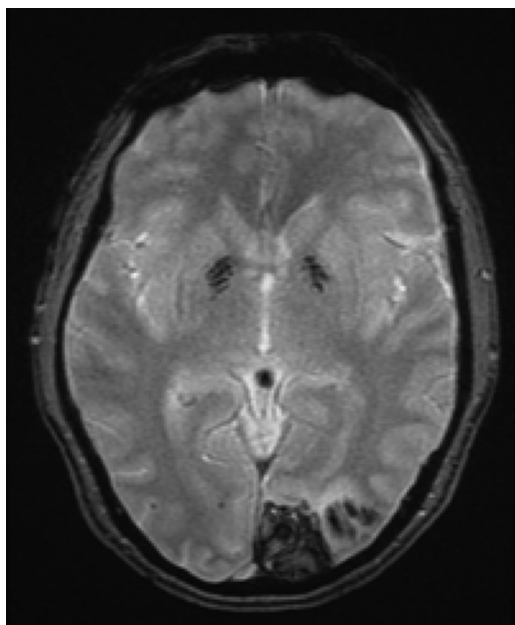


Figura 3 – Secuencia eco de gradiente T2, se observa hemorragia intracerebral occipital izquierda y microsangrados cerebrales múltiples en ganglios de la base.

Tabla 1 – Criterios diagnósticos CADASIL. Escala de Davous

CADASIL probable:

1. Edad de comienzo < 50 años
2. Al menos 2 de los siguientes hallazgos clínicos:
 - Episodios *stroke-like* con signos neurológicos permanentes
 - Migraña
 - Trastorno afectivo mayor
 - Demencia subcortical
3. Sin factores de riesgo vascular relacionados con el déficit
4. Evidencia de transmisión autosómica dominante
5. Resonancia magnética con alteración de la sustancia blanca sin infartos corticales

CADASIL definitivo:

Criterios de CADASIL probable + demostración de mutación en el gen Notch 3 y/o hallazgos patológicos demostrativos de arteriopatía de pequeño vaso con depósitos GOM

CADASIL posible:

1. Comienzo tardío (> 50 años)
2. Episodios *stroke-like* sin signos permanentes
 - Trastorno afectivo menor
 - Demencia global
3. Factores de riesgo vascular menores: HTA ligera, hiperlipemia leve, tabaquismo, anticonceptivos orales
4. Antecedentes familiares desconocidos o incompletos
5. Resonancia magnética con alteración atípica de la sustancia blanca

Criterios de exclusión:

1. Edad de comienzo > 70 años
2. HTA severa o complicada con enfermedad vascular cardíaca o sistémica
3. Ausencia de casos con historia familiar documentada
4. Resonancia magnética normal en mayores de 35 años

demostración de mutación en el gen Notch 3 y/o los hallazgos patológicos de arteriopatía con depósitos GOM, como en el caso del paciente que presentamos. La biopsia de piel tiene una sensibilidad del 45%, pero aumenta si existen antecedentes familiares positivos y por eso se eligió esta modalidad diagnóstica.

El paciente evolucionó favorablemente quedando con una cuantropia homónima superior derecha, y su migraña es bien controlada con valproato de magnesio a dosis de 800 mg/día.

Comentarios

Los pacientes con enfermedad CADASIL presentan una baja prevalencia de factores de riesgo vascular, particularmente hipertensión (5-25%) y diabetes mellitus (0-5%), sin embargo a diferencia de la enfermedad vascular de pequeños vasos del paciente hipertenso donde es clara la asociación con ACV isquémicos y hemorrágicos, la posibilidad de hemorragia intracerebral en CADASIL no ha sido suficientemente valorada. Sin embargo, los microsangrados cerebrales múltiples han sido reportados entre el 31-69% de los pacientes con este diagnóstico. Los microsangrados, son pequeños puntos hipointensos en secuencia gradiente eco T2 que representan viejos depósitos de hemosiderina y están asociados a aumento del riesgo de hemorragia intracerebral³⁻⁶.

El 25% de los pacientes sintomáticos con CADASIL tienen hemorragias intracerebrales como manifestación inicial o durante la evolución de la enfermedad una vez hecho el diagnóstico, y la mayoría de estos pacientes son antiagregados para prevención secundaria de ACV. Las hemorragias son más frecuentes en pacientes antiagregados, y también en aquellos pacientes que muestran un alto número de microsangrados en secuencia gradiente eco T2. Se ha sugerido, además, que el pronóstico neurológico es peor en pacientes con hemorragia que en aquellos sin hemorragia³.

Conclusión

De acuerdo a la información actual, en pacientes con CADASIL una secuencia gradiente eco T2 positiva para microsangrados cerebrales múltiples, podría alertar al médico de evitar antiagregar a un paciente con alto riesgo de hemorragia cerebral, lo que sumaría un daño que podría ser severo a una enfermedad que en la actualidad no tiene un tratamiento específico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalimo H, Ruchoux M, Vittanen M, Kalaria R. CADASIL: A common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol.* 2002;12:371-84.
2. Fernández Iglesias A. Espectro mutacional del gen Notch 3 en pacientes de CADASIL. En: Trabajo fin de Máster; 2015. p. 1-51.
3. Cocho D, Martí-Fàbregas 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.
4. Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology.* 2006;67:2042-4.
5. Fan Y, McGowan S, Rubeiz H, Wollmann R, Javed A, Mastrianni J. Acute encephalopathy as initial manifestation of CADASIL. *Neurol Clin Pract.* 2012;2:359-61.
6. Ramírez Moreno J.M., Gaspar-García E., Gómez Baquero M.J. Microsangrados cerebrales múltiples en paciente con hipertensión mal controlada. Un nuevo marcador de vasculopatía hipertensiva. *Hipertension.* 2011;28:108-11.