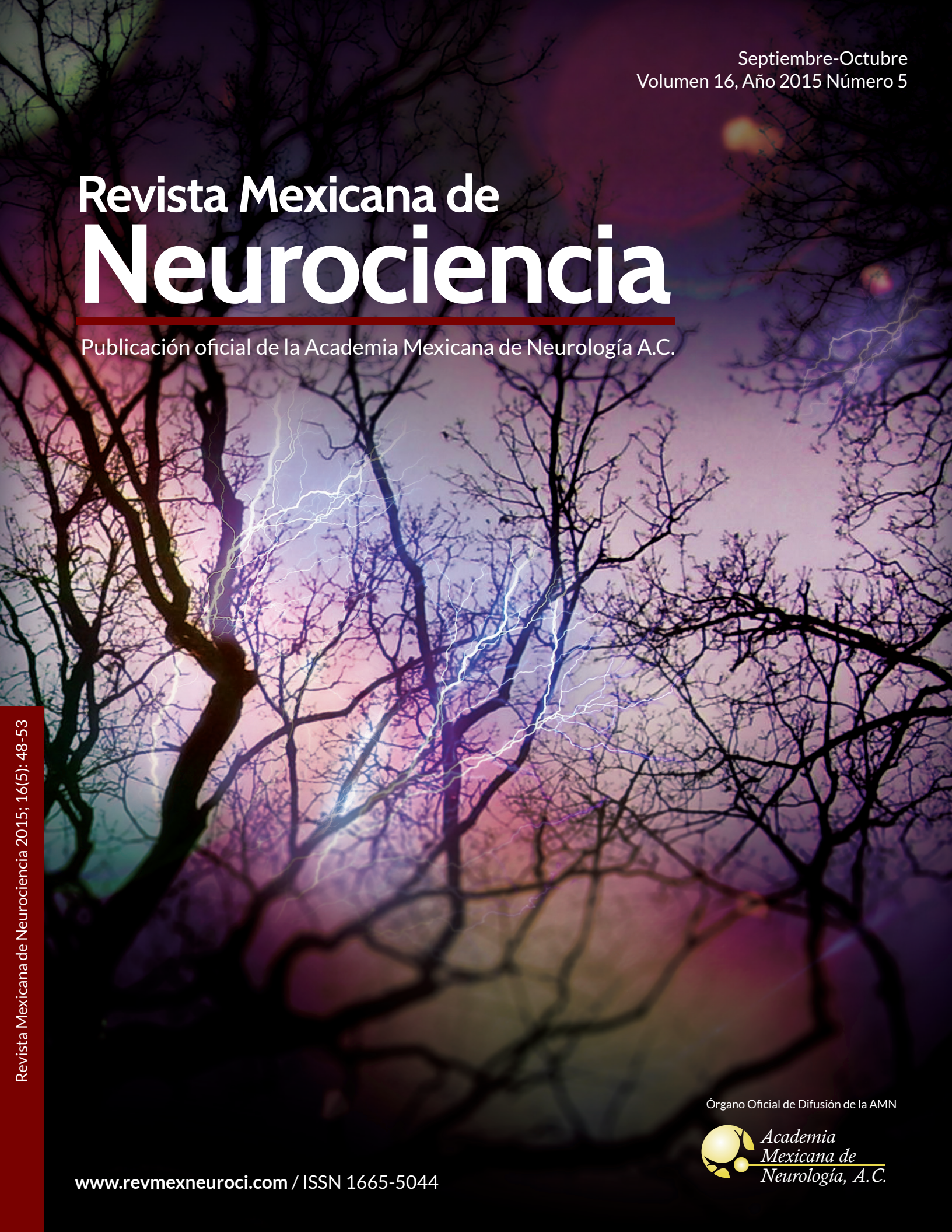
Septiembre-Octubre
Volumen 16, Año 2015 Número 5

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia 2015; 16(5): 48-53

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Reporte de caso

Corrales-Arroyo María Jesús,[1]
Del Real-Francia María Ángeles,[1]
Valencia-Guadalajara Cristina,[1]
López-García Ana,[1]
Giraldo-Restrepo Natalia,[1]
López-Gallardo Gema [2]

[1] *Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.*
[2] *Servicio de Endocrinología y nutrición. Hospital La Mancha centro, Ciudad Real, España.*

CADASIL: Descripción de una nueva mutación

CADASIL: Description of a new mutation

Resumen

Introducción: El CADASIL es una arteriopatía sistémica de herencia autosómica dominante, cuya alteración genética está situada en el gen NOTCH3, en el cromosoma 19. Se caracteriza por la aparición de sintomatología de repetición con aparición de migraña, generalmente con aura, ictus de repetición, así como deterioro cognitivo de perfil subcortical.

Reporte de caso: Presentamos el caso de una paciente que padecía cefalea de perfil migrañoso desde años atrás. Posteriormente asoció clínica de perfil ictal consistente en hemiparesia y hemihipoestesia. En el estudio genético se identificó una nueva mutación para esta enfermedad, situada en el codón 592, del exón 11, del gen Nocht-3.

Conclusión: Se comunica un caso de CADASIL portador de una nueva mutación, no descrita previamente en la literatura.

Palabras clave.
CADASIL, demencia vascular, ictus isquémico, NOTCH3

Abstract

Introduction: The CADASIL is the acronym for a systemic arteriopathy of autosomal dominant inheritance, whose genetic alteration is located in the NOTCH3 gene, on chromosome 19. It is characterized by the appearance of symptoms of repeat migraine attacks, usually with aura, stroke recurrence, as well as cognitive impairment of subcortical type.

Case report: We present the case of a patient who suffered from migraine type headache from several years. Later the syndrome was associated with a profile consisting of hemiparesis and hemihipoestesia. A new mutation for this disease, located at codon 592, exon 11 of the Nocht-3 gene was identified in the genetic study.

Conclusion: The present paper communicates a case of CADASIL patients who is carrier of a new mutation, not previously described in the literature.

Keywords

vascular dementia, ischemic stroke, NOTCH3, CADASIL.

Correspondencia:
Dra. María Jesús Corrales Arroyo.
C/ Torralba de Calatrava N°34. 13005, Ciudad Real, España.
Teléfono: 34 696964524. Fax: 34 926278000.
Correo electrónico: mjcorrales76@gmail.com

Introducción

El término CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopaty),[1-2] hace referencia a una microangiopatía sistémica hereditaria con patrón autosómico dominante. Se inicia generalmente en adultos jóvenes y se manifiesta clínicamente por migraña con aura, ictus subcorticales isquémicos recurrentes, trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo de curso escalonado y perfil subcortical a edad temprana.[3] La enfermedad se manifiesta generalmente con síntomas neurológicos, pero dado que la afectación vascular en el CADASIL es sistémica, se han descrito otros hallazgos: infartos de miocardio, afectación neuromuscular con polineuropatía y miopatías,[4] alopecia, lesiones cutáneas,[5] gingivitis y enfermedad periodontal.[6]

En los estudios de neuroimagen es característica la hiperseñal en las secuencias T2 y FLAIR en los polos anteriores de los lóbulos temporales, la capsula externa y a nivel subcortical, que corresponden a lesiones isquémicas.[7-9]

Es una causa importante de ictus en pacientes jóvenes y aunque no existe un tratamiento específico que evite el deterioro físico y cognitivo temprano, su diagnóstico es crucial con vistas a un adecuado consejo genético.[10]

Reporte de Caso

Mujer de 52 años, tabaquismo de 10 cigarrillos al día, como único factor de riesgo cardiovascular. No presenta otros antecedentes médicos de interés. Refiere cefalea de carácter migrañoso, pulsátil, de localización frontal, muy intensa, de años de evolución y que ceden con analgésicos. Consulta por presentar parestesias y pérdida de fuerza en el miembro superior izquierdo acompañado de hipoestesia en hemicara izquierda. Estos síntomas son transitorios, con duración aproximada de 60 minutos y ceden progresivamente.

En la exploración neurológica destaca leve pérdida de fuerza en el hemicuerpo izquierdo, así como hiperreflexia braquio-crural izquierda.

En los análisis de laboratorio se determinó hemograma y tiempo de coagulación sin alteraciones. El perfil hepático, perfil lipídico, homocisteína, estudio de autoinmunidad, proteinograma, complemento, complejo vitamínico del grupo B y las serologías microbianas fueron normales o negativos. El estudio del líquido cefalorraquídeo también fue normal.

En la TAC cerebral se aprecian hipodensidades parcheadas en ambas coronas radiadas y centros semiovales. La resonancia magnética cerebral mostró extensas lesiones confluentes en la sustancia blanca periventricular, ambos centros semiovales y a nivel subcortical frontal y parietal bilateral, así como en polo anterior de ambos lóbulos temporales. Además se apreció afectación en sustancia blanca pontina.

Todos estos hallazgos, aunado a la edad de la paciente, eran compatibles con el diagnóstico de CADASIL, por lo que se solicitó estudio genético. Se realizó un análisis para la búsqueda de mutaciones en el gen Nocht-3, mediante secuenciación tras la amplificación de los exones 3 a 6, 11-12 y 18-19, que codifican motivos EGF-like de la proteína. Se encontró una mutación en el codón 592, del exón 11, del gen Nocht-3 que produce un cambio del aminoácido de arginina a cisteína. Esta mutación no se encuentra descrita en la literatura, pero prácticamente todas las mutaciones responsables de la patología llevan a la ganancia o pérdida del residuo cisteína en el dominio GFR-like, lo que probablemente afecte a la estructura terciaria de la proteína. La mutación arg592cys presenta dichas características.

Con el diagnóstico de CADASIL, se inició tratamiento antiagregante plaquetario con clopidogrel. Durante el seguimiento, la paciente continua presentando crisis de migraña y dos episodios de parestesias de similares características a las previas. Además ha comenzado con síntomas de deterioro cognitivo, con clínica de perfil subcortical.

CADASIL probable	1. Edad de comienzo <50 años 2. Al menos dos de los siguientes hallazgos clínicos: • Episodios stroke-like con signos neurológicos permanentes • Migraña • Demencia subcortical 3. Ausencia de factores de riesgo cardiovasculares etiológicamente relacionados con el déficit 4. Evidencia de transmisión hereditaria autosómica dominante 5. IRM con alteración de la sustancia blanca sin infartos corticales
CADASIL definido	Criterios de probable CADASIL+Demostración de mutación del gen NOTCH3 y/o hallazgos patológicos demostrativos de arteriopatía de pequeño vaso con depósitos de GOM
CADASIL posible	1. Comienzo tardío (>50años) 2. Episodios stroke-like sin signos permanentes • Trastorno afectivo menor • Demencia global 3. FRV menores: HTA ligera, hiperlipidemia leve, tabaquismo, anticonceptivos orales 4. Linaje familiar desconocido o incompleto 5. RM con alteración atípica de la sustancia blanca
Criterios de exclusión	1. Edad de comienzo >70 años 2. HTA severa o complicada con enfermedad vascular cardiaca o sistémica 3. Ausencia de casos en un linaje documentado 4. IRM en > 35 años

Tabla 1. Criterios diagnósticos de CADASIL.

Discusión

El CADASIL está causado por mutaciones del gen NOTCH3, situado en el cromosoma 19.[11] Las características clínicas, la neuroimagen y el estudio de biopsia de piel en el CADASIL están muy bien caracterizados en la actualidad y permiten una gran aproximación diagnóstica, sin embargo es el estudio genético el que lo confirma en la mayoría de los casos.[10]

El gen Notch3 codifica un receptor transmembrana que se expresa en el músculo liso de la pared arterial y contiene 2 regiones: un dominio extracelular que tiene actividad reguladora y un dominio intracelular que tiene actividad transductora de señales propia. El componente extracelular contiene 34 repeticiones del EGF (Epidermic Growth Factor) y actúa como receptor de membrana. Su activación por un ligando específico induce la rotura de la proteína en sus dos componentes. El componente intracelular compuesto por 6 dominios de ankirina se introduce en el núcleo y podría actuar como un factor de transcripción, activación o inhibición de la expresión del gen Notch3.[12]

Están descritas más de 150 mutaciones puntuales localizadas en las repeticiones factor de crecimiento epidermal del dominio extracelular del receptor (N3ECD), que afectan casi exclusivamente

a residuos de cisteína.[12] La familia de genes Notch codifican para receptores transmembrana.

La proteína codificada por el gen NOTCH3 es necesaria para el desarrollo tímico, neurológico y vascular.[13-15] Las únicas células maduras que mantienen activa la expresión del gen NOTCH3 son las células de músculo liso de la pared arterial y los pericitos. Estos son los tipos celulares que se afectan principalmente en el CADASIL.[13]

Aunque el proceso patogénico de CADASIL es desconocido, existen algunas evidencias. Las mutaciones se producen en el receptor Notch-3 y afectan fundamentalmente a residuos de cisteína. Estas van a provocar la muerte de las células de músculo liso de la pared arterial y pericitos, lo que clínicamente conlleva a la aparición de ictus de repetición y demencia vascular.

La mayoría de las mutaciones se producen en los exones 3 y 4. Se han descrito varios casos en la literatura de mutaciones de novo. En publicaciones de familias españolas se encontraron diferentes mutaciones: 346C>T en el exón 3, 406C>T en el exón 3 y 659G>A en el exón 4. La mutación del gen Notch3 produce habitualmente la adición o pérdida de un residuo de cisteína en la parte extracelular de la proteína Notch3. Como consecuencia, el número de residuos de cisteína, que en condiciones normales es par, pasa a ser impar, lo que conlleva un cambio en la estructura secundaria de esta parte de la proteína. La función del receptor queda inhibida y la proteína defectuosa no puede ser metabolizada, acumulándose en la membrana citoplásmica de las células de músculo liso de la pared arterial.[16]

La presencia de una nueva mutación en el codón 592, del exon 11, del gen NOTCH3 que produce un cambio aminoacídico de arginina a cisteína, no se encuentra descrita en la literatura científica, pero prácticamente todas las mutaciones causantes de la patología llevan a un ganancia o pérdida de un residuo de cisteína en la región del factor de crecimiento epidermal del dominio extracelular del receptor Notch-3, lo que posiblemente afecta a la estructura terciaria de la proteína.[17]

La variabilidad en la expresión fenotípica del CADASIL entre familias, e incluso entre miembros de una misma familia, explica las diferencias encontradas en el patrón de presentación y los síntomas que presentarán posteriormente.[2] El diagnóstico diferencial incluye: esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva, migraña hemipléjica familiar, leucodistrofias, enfermedades mitocondriales y enfermedades de pequeño vaso.[2]

Conclusiones

El estudio del mecanismo causante de la enfermedad permitirá la identificación de dianas terapéuticas y el tratamiento efectivo para esta enfermedad, que hasta ahora es exclusivamente dirigido al alivio de la sintomatología. El caso que aportamos, se suma a los anteriormente publicados en la literatura, pero añade una nueva mutación para esta enfermedad a tener en cuenta en estudios futuros.

Declaración de conflictos de interés
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento
No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico

Referencias

1. Tournier-Lasserve E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ingars and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nat Genet 1993; 3: 256-9.
2. Vaquez do Campo R, Morales-Vidal S, Randollph C, Chaddwick L, Biller J. Cadasil: descripción de una serie de 11 casos clínicos. Rev Neurol 2011; 52: 202-2010.
3. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger G. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. ANN Neurol 1998; 44: 731-9.
4. Finsterer J. Neuromuscular implications in CADASIL. Cerebrovasc Dis 2007; 24: 401-4.
5. Ratzinger G, Ransmayr G, Romani n, Zelger B. CADASIL - an unuksual manifestation with prominent cutaneous involvement. VR J Dermatol 2005; 152:346-9.
6. Luna-Maldonado E, Aguirre-Acevedo DC, García-Ospina GP, Lopera F. Enfermedad periodontal como signo clínico precoz de la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL). Rev neurol 2009; 49: 520-3.
7. Skehan SJ, Hutchinson M, MacErlaine DP. Cerebral autosomal dominant arteriopaty with subcortical infarts and leukoencephalopathy: MR findings. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16: 2115-9.
8. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-ZiZen MT, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. Neurology 1998; 51: 452-7.
9. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Phil D, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. Neurology 2001; 56: 628-12.
10. García-Estevez DA, Barros-Angueira F, Navarro C. CADASIL: comunicación de una familia con una nueva mutación p.G296C en el exón 6 del gen Notch-3. Rev Neurol 2003; 51: 729-732.
11. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabrial H, Mouton P, et al. Notch3 mutatiions in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature 1996; 383: 707-10.
12. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserve E, Bousser MG. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. Annals of Neurology 2000; 47: 388-391.
13. Del Río Espínola A, Solé E, Montaner J. Fisiopatología del CADASIL. Med Clin (Barc) 2010; 135: 222-30.
14. Shin HK, Louvi A, Kim HH, Savitz SI, et al. Linking Notch signaling to ischemic stroke. Proc Tal Acad Sci USA 208; 105: 4856-61.
15. Domenga V, Fardoux P, Lacombe P, Monet M, Maciazek J, Krebs LT. Notch3 is required for arterial identity and maturation of vascular smooth muscle cells. Genes Dev 2004; 18: 161-4.
16. http://neurowikia.es/content/ictus-de-base-gen%C3%A9tica-cadasil
17. Monet-Laprete M, Bardot B, Lemaire B, Domenga V, Godin O, Dichangs M. Distinct phenotypic and functional features of CADASIL mutations in the Notch3 ligand binding domain. Brain 2009; 132: 1601-12.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2015; 16(5): 48-53

www.revmexneuroci.com