

**Varón de 30 años con
cefalea y lesiones de
sustancia blanca en la RM**

Ana Frías Ramos

11/17

Caso clínico

- Enfermedad actual

Varón de 30 años con cuadro de inicio insidioso de al menos 3 días de evolución de **alteración de la expresión del lenguaje** e **intensa cefalea** de características migrañosas.

AP:

Meningitis vírica a los 3 años.

2008 Dx por neurología de migraña con aura episódica.

Neuroimagen, cambios en sustancia blanca atribuidos a migraña

Desde entonces 3 episodios de aura atípicamente prolongada de 1-2 horas con afasia y parestesias en MSD, por los que acudió a urgencias.

No tóxicos

No otros antecedentes médicos de interés

Estudios superiores. Opositor

AF:

- Madre: agorafobia, ansiedad generalizada y trastorno de la personalidad

Padre con isquemia subcortical con múltiples factores de riesgo CV (se desconoce situación en los últimos 5 años)

□ **E.F:**

TA: 117/70. **Tª 37.4**

ACP: Rítmica, sin soplos. MVC

Abdomen: Anodino

EEII: No edemas, pulsos pedios presentes y simétricos

No lesiones cutáneas

□ **E.Ner:**

Alerta, **bradipsíquico**

Afasia fluente : comprensión alterada (obedece sólo órdenes
apendiculares de hasta una secuencia). Fluencia disminuida. Repetición
y nominación alteradas

No meningismo

No claudicación motora.

No alteración sensitiva

FO: normal

Exploraciones complementarias en urgencias

Analítica sanguínea y coagulación: Sin hallazgos de interés

- Tóxicos en orina: Negativos

Rx de tórax: Sin hallazgos patológicos

ECG: RS

- **TC craneal:**



SINDRÓMICAMENTE:

Afasia sensitiva + cefalea + febrícula



TOPOGRÁFICAMENTE:

Focalidad t mporo parietal izda



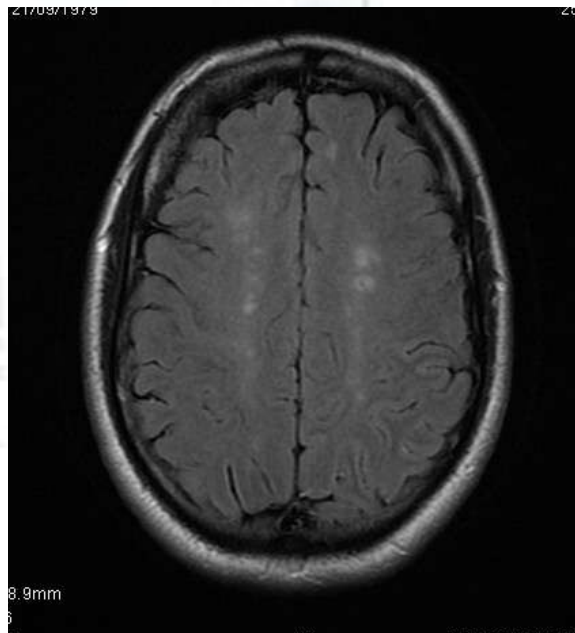
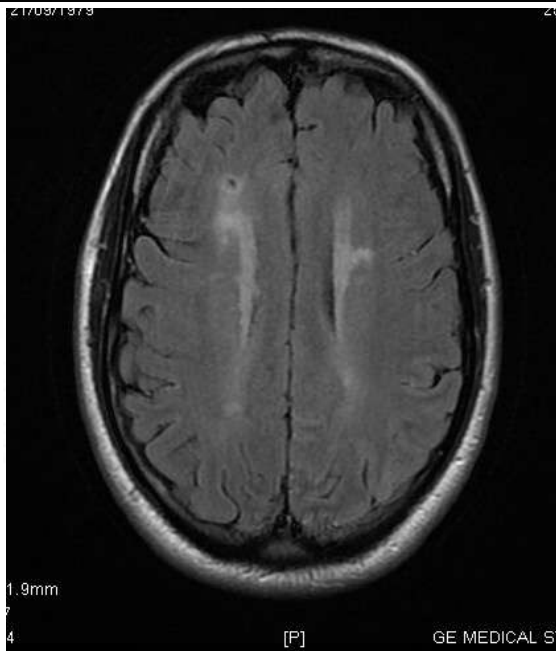
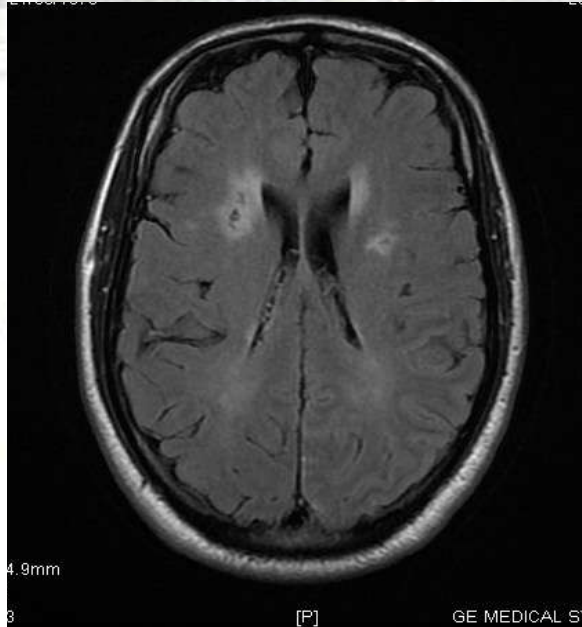
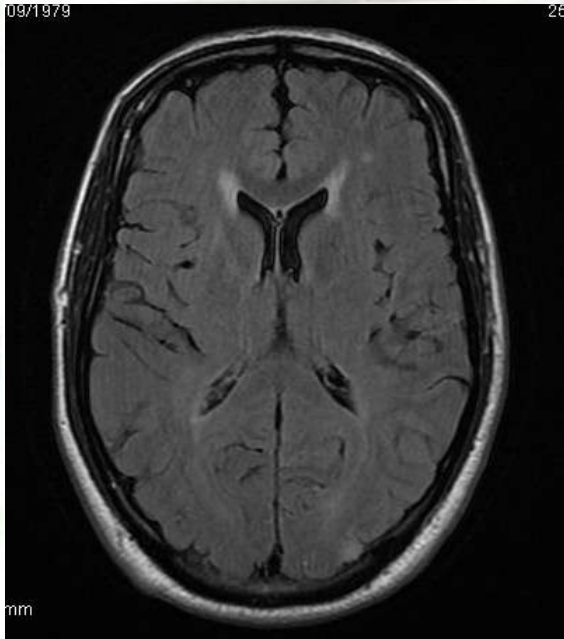
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Diagnóstico diferencial etiológico

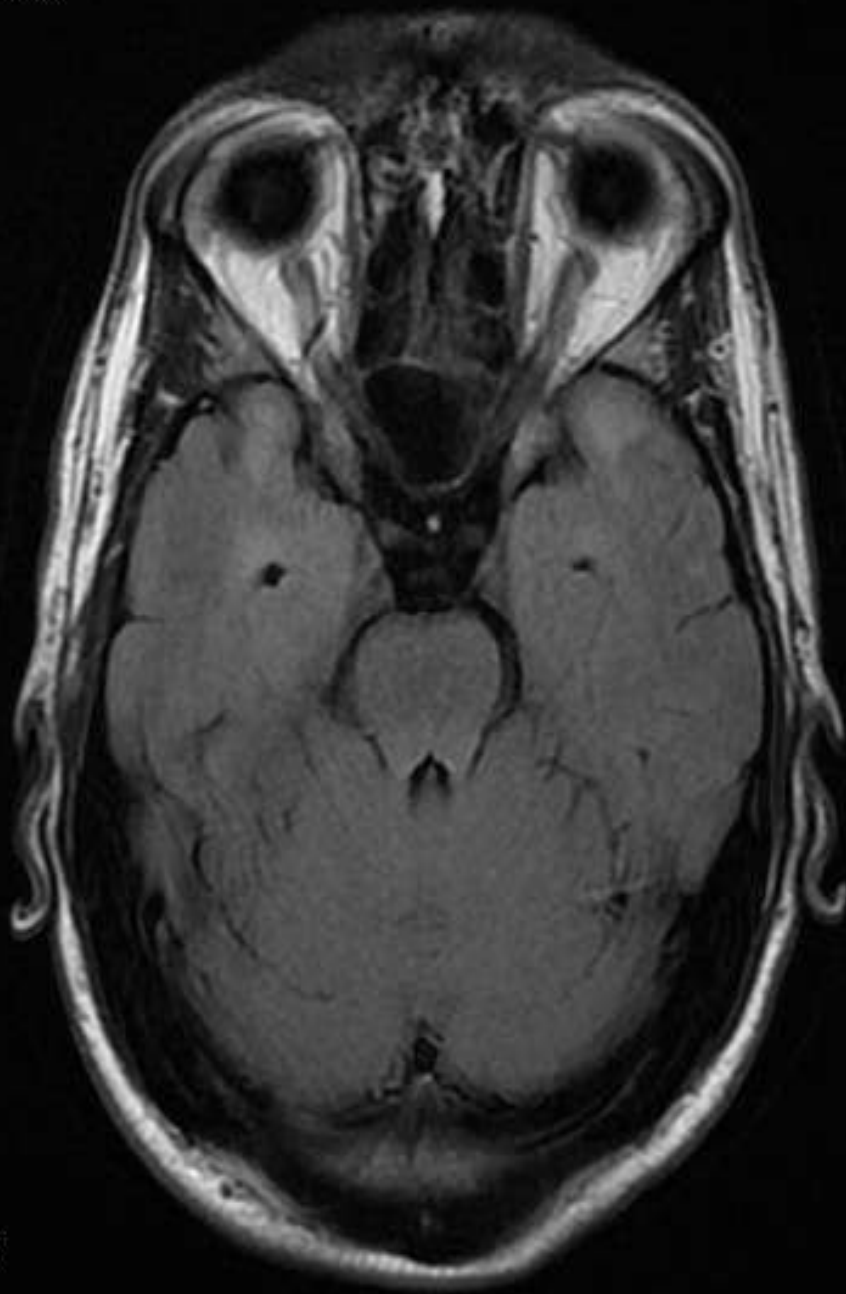
- Migraña con aura episódica
- Encefalitis
- Ictus de etiología indeterminada en paciente joven :
 1. **Aterotrombótico/ Cardioembólico**
 2. **Vasculitis**
 3. **Hipercoagulabilidad : Ac. antifosfolípido, homocistinuria**
 4. **MELAS**
 5. **E. Fabry**
 6. **Metabólico/infeccioso/tóxico**
 7. **Infarto migrañoso**
 8. **CADASIL**
 9. **CARASIL**

Solicitamos RM:





6



[R]

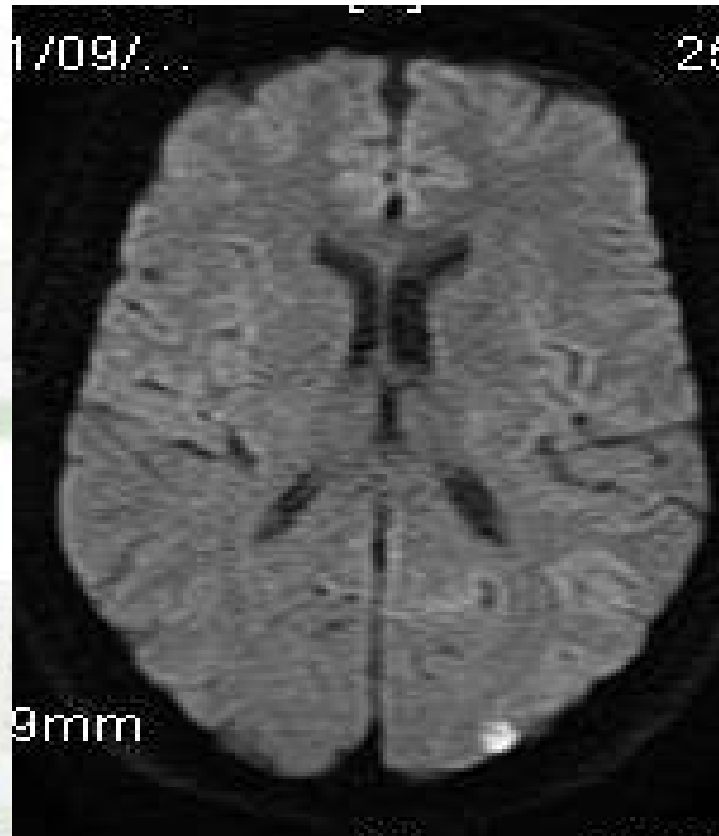
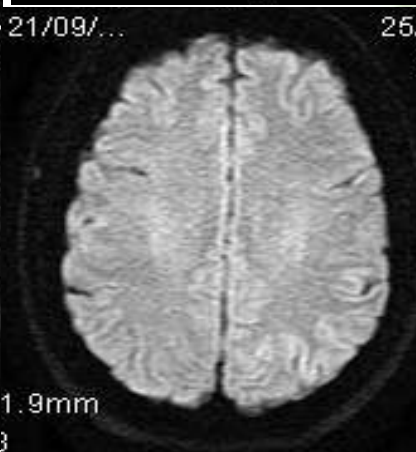
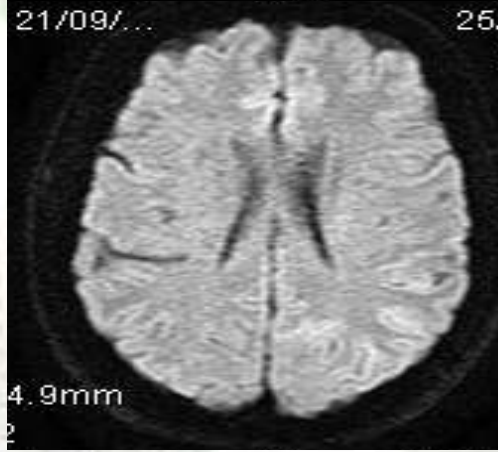
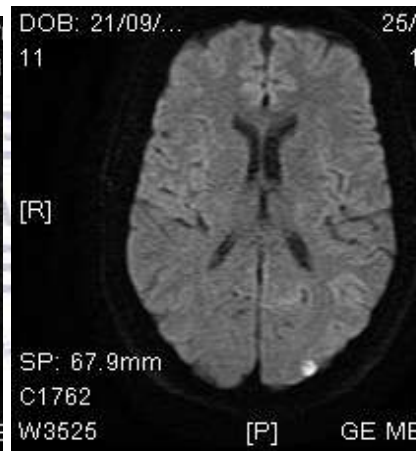
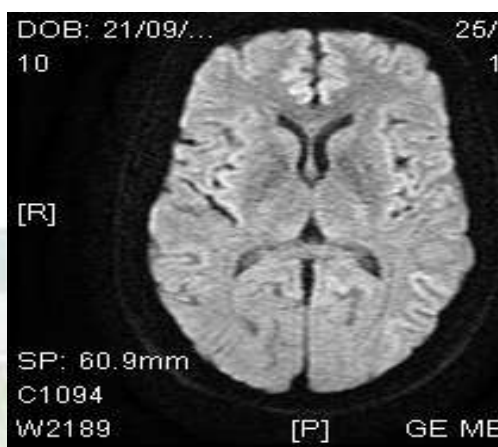
SP: 32.9mm

C2239

W4478

[P]

GE MEDICAL S



- **LCR:**

Presión de apertura normal.

Citobioquímica normal.

- **Evolución:**

24 horas: afebril. Asintomático, sin focalidad neurológica

Diagnóstico diferencial etiológico

- ~~Migraña con aura episódica~~
- ~~Encefalitis~~
- Ictus recurrentes con predominio de afectación SB:

■ Hipóxico-isquémicas:

- Adquiridas:

- Enfermedad de pequeño vaso: “estado lacunar” : HTA, DM
- Infarto migrañoso

- Hereditarias:

(CADASIL)

- Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
- Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke- like episodes (MELAS)
- E. de Fabry
- Xantomatosis cerebrotendinosa

■ Inflamatorias

- Vasculitis 1ª SNC
- Vasculitis con afectación secundaria SNC (PAN, Wegener, ACG, Sneddon, Cogan, Susac)
- Enf. Tej conectivo con afectación 2ª SNC (LES/Ac antifosfolípido, Sde Sjögren, AR)
- E . Behçet
- Sarcoidosis

■ Infecciosas/postinfecciosas

- Viral : VIH, LPM, herpes zoster
- Espiroquetas: Lyme, Sífilis
- Fúngica

■ Tóxico/ metabólicas

Inhalación disolventes, heroína, cocaína, anfetaminas

■ Neoplásicas:

- Linfoma primario SNC, linfomatosis intravascular, granulomatosis linfomatoide, gliomatosis cerebri

Exploraciones complementarias

Analítica ordinaria: BQ, HG, coagulación normales. RFA normales; FR<20; Proteinograma normal; TSH, vit B12 y fólico normal. Gasometría venosa normal.

- **E. autoinmunidad negativo:** ANA, ANCA, ENA

- **LAC , PK, ECA, marcadores tumorales normales**

Serología virus neurotropos en suero negativa

PL: Ausencia BOG. Serología virus neurotropos: negativa.

- **Neurosonología:** normal, salvo un **FOP + tras el Valsalva** (5 hits). Test de apnea normal

Ecocardiograma : normal

Estudio de hipercoagulabilidad: negativo

Joven, no FRVC, neurosonología N, ecocardio N: no aterotrombótico/ cardioembólico

Autoinmunidad negativa y ausencia de clínica sugestiva: altamente improbable de vasculitis sistémica o enf del tej conectivo

LCR N: no es probable vasculitis 1ª SNC

• LCR normal y serología virus neurotropos: poco probable cuadro infeccioso

No historia de consumo de tóxicos

LAC , PK, gasometría venosa N; distribución de los hallazgos en RM: no sugestivos de MELAS


• No datos alteración del SNP ,no alteración renal, cardíaca ni angioqueratoma compatibles con Fabry

Infarto migrañoso (dx de exclusión)

H^a de migrañas con aura + ictus + neuroimagen
+/- historia familiar



Solicitamos estudio genético de CADASIL

The background features a collage of images. At the top and bottom, there are logos for the 'AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT' (Valencian Health Agency), which consist of stylized letters 'AV' in blue and red. The central part of the background shows several photographs of modern university buildings with multiple stories and balconies, likely belonging to the Universitat de València. The text is overlaid on this collage.

Confirmación genética: CADASIL
(GEN NOTCH3), resultado positivo
[Arg 141Cys]

CADASIL

- Arteriopatía cerebral autosómica dominante que se caracteriza **por migrañas con aura, accidentes cerebrovasculares isquémicos transitorios recurrentes subcorticales, alteraciones cognitivas, del comportamiento y demencia.**
- Se ha descrito en más de 500 familias pero su prevalencia real es desconocida
- En España se estima en 3 por 100.000 habitantes
- Supone el 2% de los ACVA lacunares en < 65 años y el 11% en < de 50 años

Bases moleculares

- Enfermedad autosómica dominante por mutaciones en el gen **NOTCH3**
- *NOTCH3* es un gen de gran tamaño localizado en el **cromosoma 19** compuesto por 33 exones y codifica una proteína formado por 2321 aminoácidos
- La NOTCH 3 es una proteína transmembrana con una parte extracelular que consta de **34 repeticiones EGF** (epidermal growth factor) cada una con **6 residuos de cisteína**
- **Las mutaciones se** producen en las repeticiones EGF codificadas por **los primeros 23 exones** y originan la ganancia o pérdida de un residuo de cisteína
- La mayoría de las mutaciones ocurren en el **exón 4** (50-82%), seguido del **exón 3** , lo que facilita el estudio genético.
- Se han descrito **mutaciones de novo** pero su frecuencia exacta es desconocida

Patogenia

- El mecanismo patogénético por el cual las mutaciones en *NOTCH3* desarrollan la enfermedad es aún objeto de especulación
- **Tres hipótesis de trabajo:**
 - a) defectuosa señalización de *NOTCH3* debido a una presentación incorrecta de los receptores en la membrana celular
 - b) acumulación irreversible de la parte extracelular de *NOTCH3* en la membrana celular, lo que interferiría la señalización normal por inhibición competitiva
 - c) el efecto tóxico producido por la acumulación del receptor mutante, de manera similar a lo que se observa en otras enfermedades neurodegenerativas.

Histopatología

- Arteriopatía no aterosclerótica, no amiloidea, caracterizada por degeneración y engrosamiento de la media, visualizándose en ella ultraestructuralmente, un material granular, electrodenso y eosinofílico
- Afecta predominantemente a las arterias cerebrales de pequeño calibre, principalmente penetrantes de la sustancia blanca, leptomeníngicas, y arterias de los ganglios basales
- La lesión vascular puede afectar de manera generalizada a múltiples órganos y no sólo a los vasos cerebrales. No se han observado alteraciones en la estructura de las venas

Clínica

- Puede variar entre familias
- 4 síntomas principales:
 - migrañas con aura
 - eventos isquémicos subcorticales
 - trastorno conducta
 - deterioro cognitivo

Migrañas con aura

- En un 20-40% de los pacientes (x 5 respecto a población general)
- En ellos, es el primer síntoma de presentación . Edad media 30 años(rango 6-48 años)
- Puede preceder hasta 30 años la aparición de deterioro cognitivo
- Migrañas con aura visual / sensitiva típicas en la mayoría de casos
- 50% cuadros atípicos : basilar, hemipléjica, aura prolongada
- Más raramente: confusión , fiebre, meningitis, coma

■ Eventos isquémicos subcorticales

AIT e ictus isquémicos son las manifestaciones más frecuentes :

60-85 %

- Media de edad : 49 años (rango 20-70)
- No suelen asociar FRCV
- Presentación como síndromes lacunares : 67%
- Forma progresiva : alteraciones de la marcha, urgencia miccional con o sin incontinencia y parálisis pseudobulbar

■ Alteración del ánimo

- Frecuencia 20%. Entre 40 y 60 años
- Generalmente episodios depresivos severos que a veces alternan con episodios maníacos (dd trastorno bipolar con neuroimagen)
- Apatía : Manifestación clínica mayor . Frecuencia 40%.
Independiente de la depresión



- La salud mental es una de las patologías más frecuentes

- Entre

de patología

- Con la edad: alteración de actividades instrumentales, memorias visual y verbal, lenguaje, razonamiento y capacidad

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

Hospital Gral Universitari d'Alacant y C.E. Babel

AG VA DE

Hospital Gral Universitari

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

AG VA DE

■ Otras manifestaciones clínicas

- Infrecuentes
- Crisis : 5-10%
- Hemorragias intracraneales (la mayoría con HTA previa)
- Infartos en territorios vasculares (posibilidad de coincidencia)
- Sordera, parkinsonismo
- **Característico: ausencia de manifestaciones clínicas que impliquen otros órganos además del cerebro** . La **lesión vascular afecta de manera generalizada** a múltiples órganos y no sólo a los vasos cerebrales

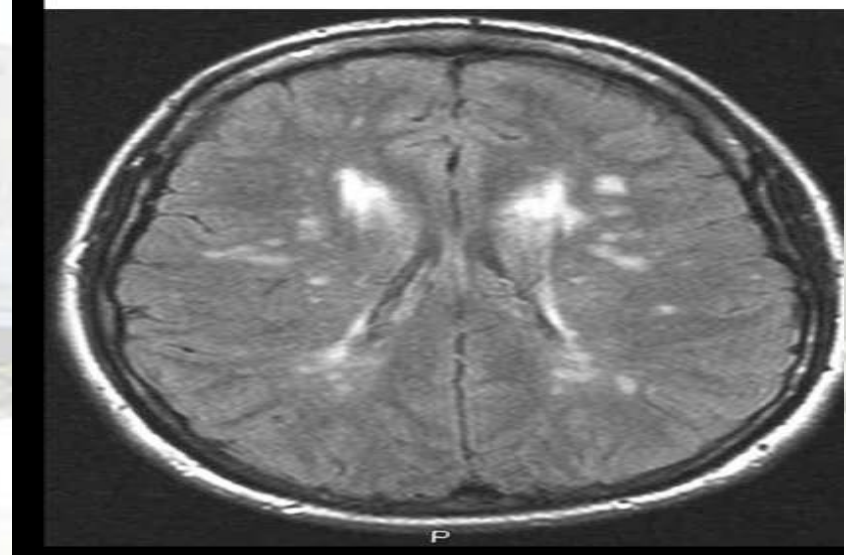
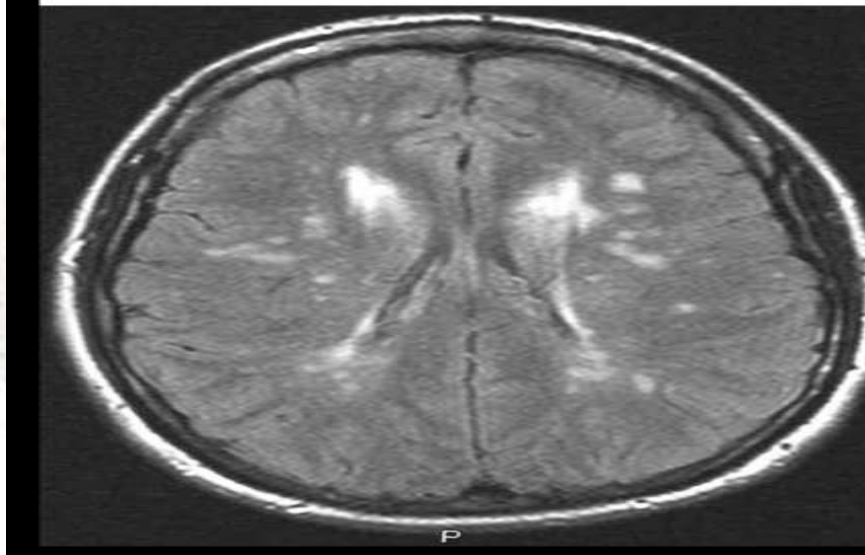
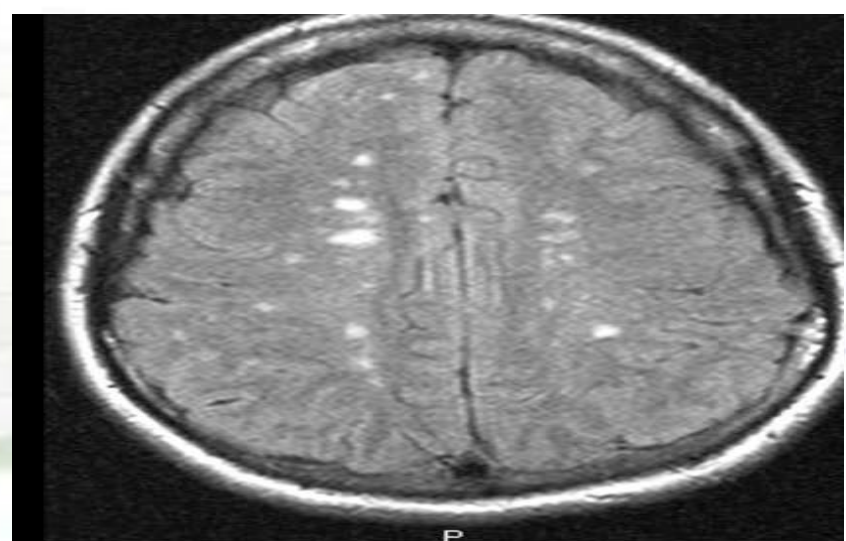
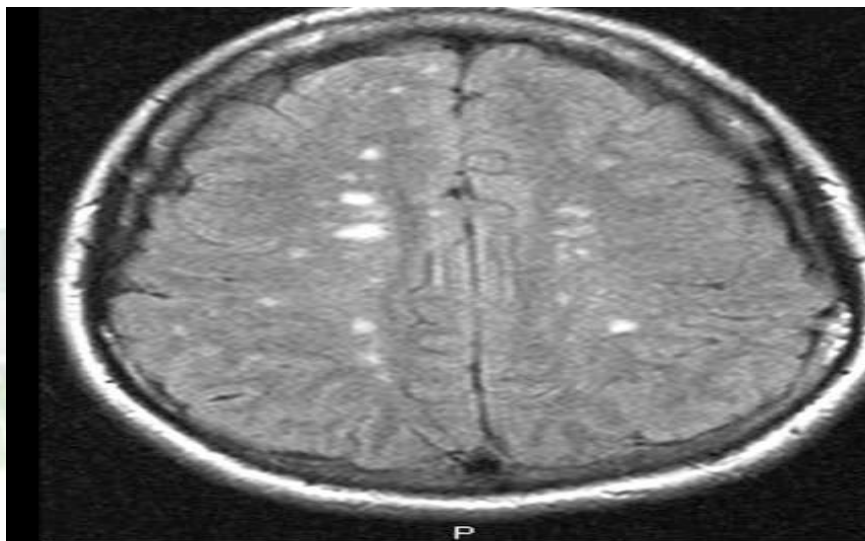
Neuroimagen

- Los estudios de neuroimagen son importantes **para sospechar la enfermedad** y constituyen un fuerte apoyo **para el diagnóstico diferencial**
- Hallazgos suelen preceder a la clínica unos 10-15 años

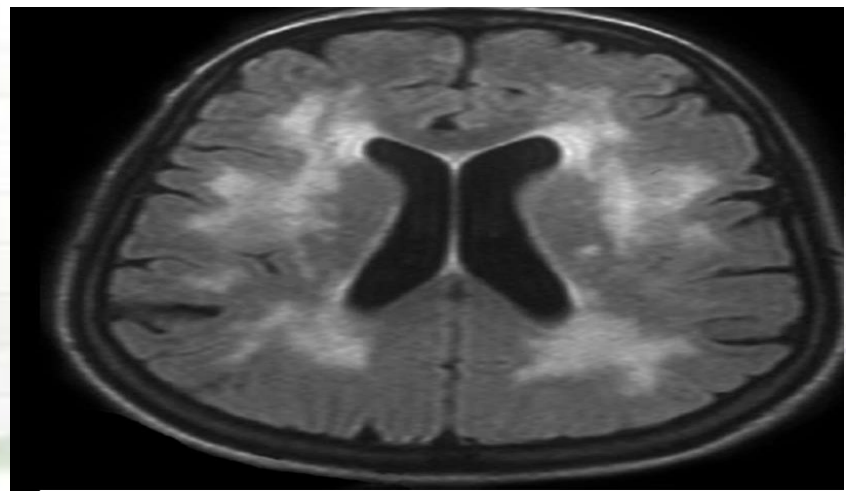
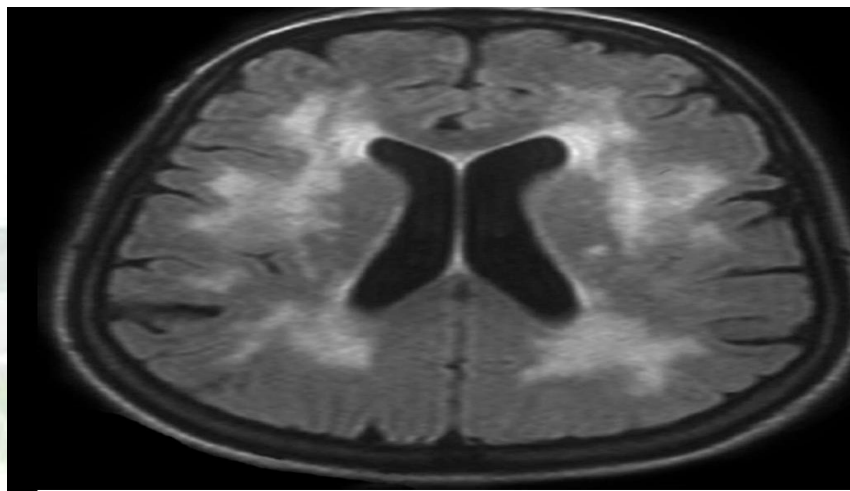


RM

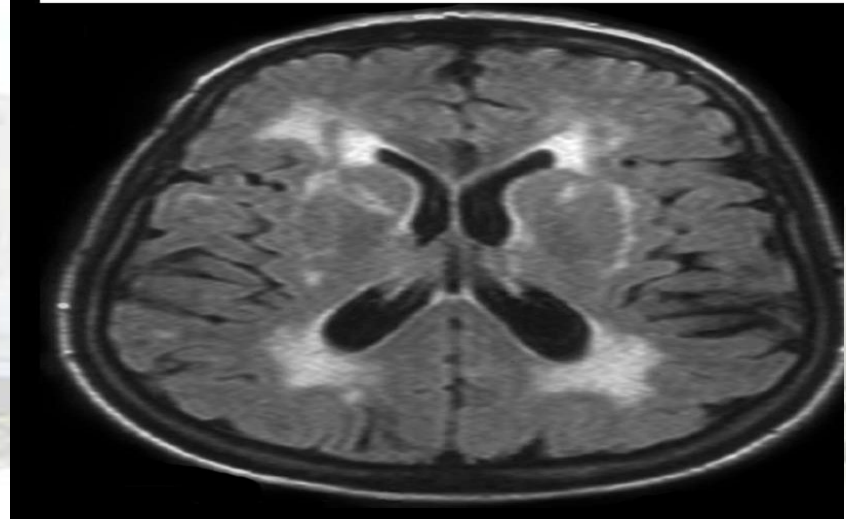
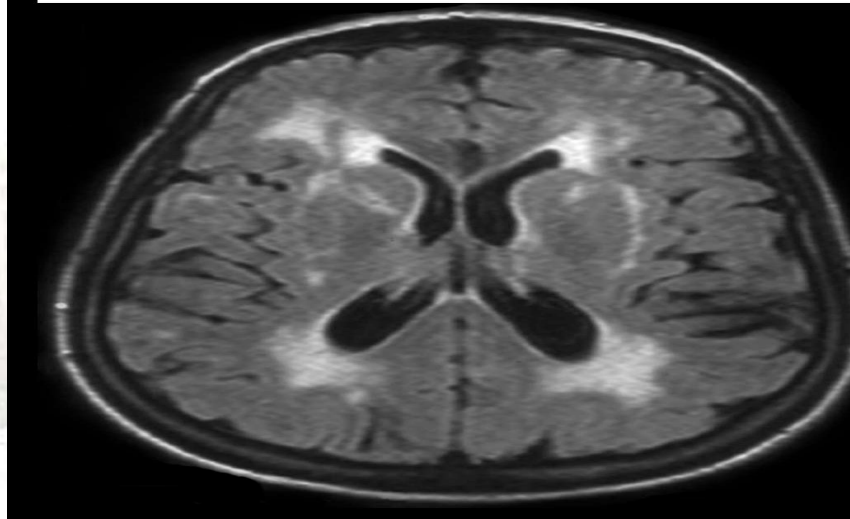
encefálica:

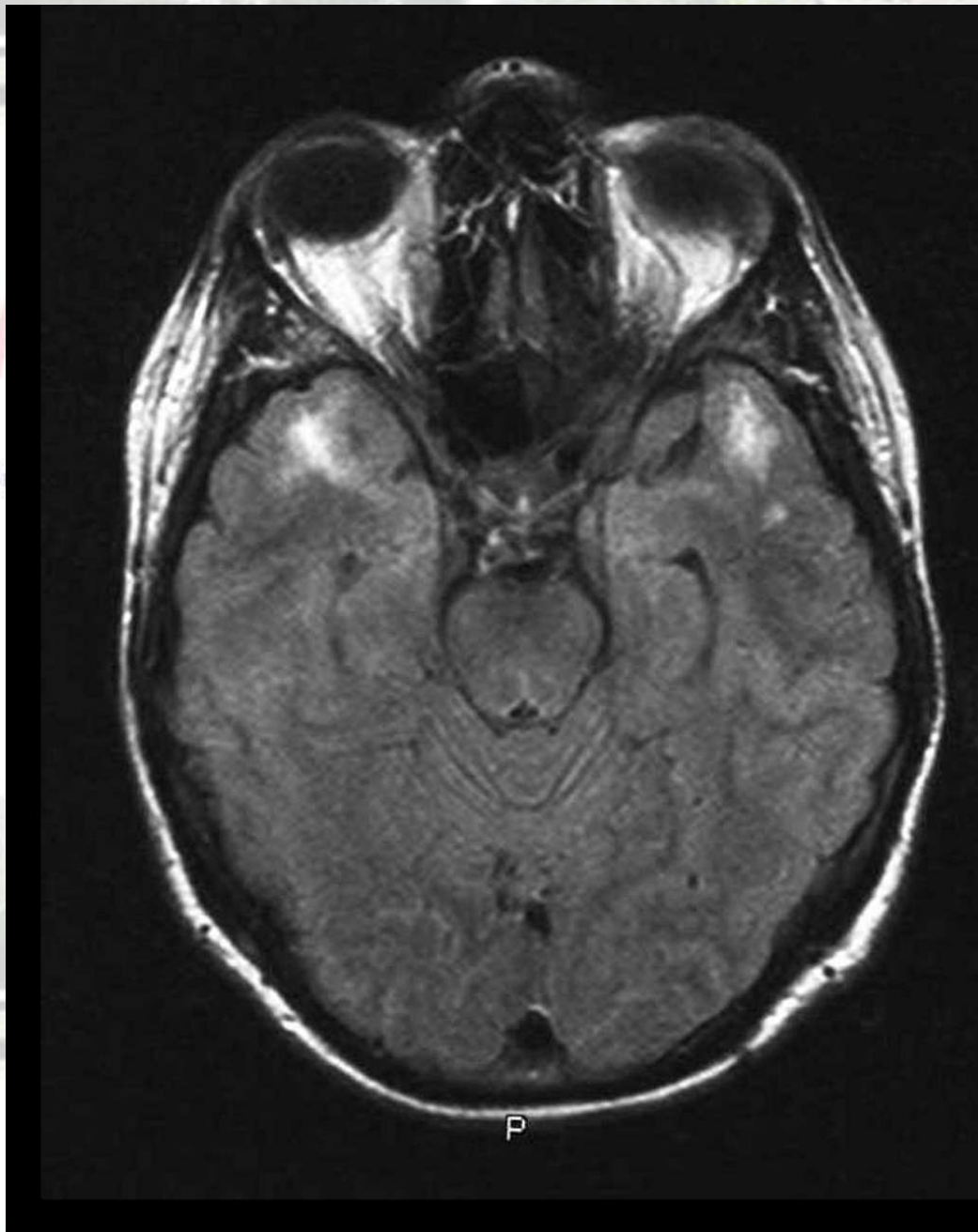


AG
VA
DE
Inversio



AG
VA
DE
Universi





Hospital G

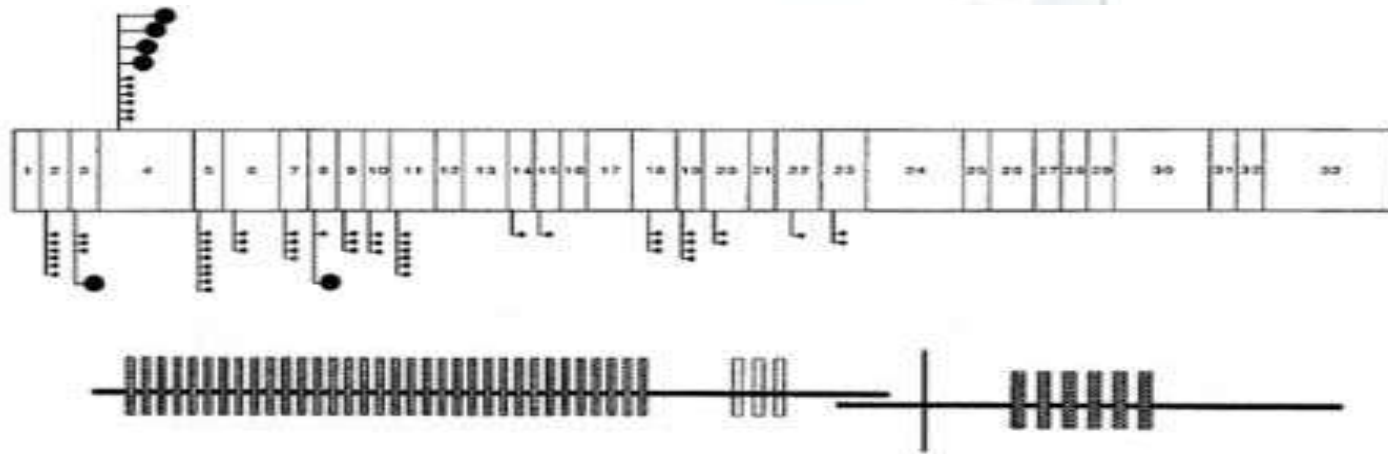


Hospital Gral Universi

Otras pruebas complementarias

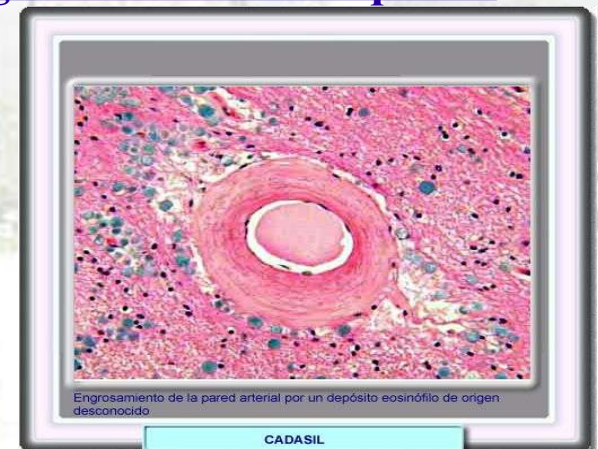
■ Genética

- Prueba diagnóstica de certeza
- Screening de los 4 exones más comúnmente afectados: 20% falsos negativos
- Screening de los 23 exones que codifican los 34 EGFR : **95% S y 100% E**
- Indicado en pacientes con características clínicas de CADASIL + neuroimagen compatible +/- historia familiar positiva



■ Biopsia

- **Piel, musculo y nervio periférico**
- La **lesión vascular afecta de manera generalizada** a múltiples órganos y no sólo a los vasos cerebrales
- **Material granular osmiofílico** junto a membrana basal de las células musculares lisas de las arteriolas de mediano y pequeño calibre en microscopía electrónica
- **Sensibilidad 45% , Especificidad 100%**
- Si **test genético negativo** en pacientes con clínica y RM altamente sugestiva de CADASIL y **en identificación de secuencia variante de significado incierto que no implique un residuo de cisteína**



- **Inmunotinció** de las arteriolas de la biopsia cutánea con **Ac monoclonales anti-NOTCH 3** (**Sensibilidad 85-95% , Especificidad 100%**)

■ Resto de pruebas útiles para excluir otras patologías

- Neurosonología: test de apnea muestra vasorreactividad disminuida. Aumento de prevalencia de FOP positivo respecto a la población normal (47%)

- Arteriografía cerebral: no indicada por alta incidencia de complicaciones en esta patología.

- Estudio oftalmológico: Anormalidades retinianas con frecuencia

Tratamiento

- Actualmente **no existe tratamiento curativo**
- Tratamiento **sintomático de la migraña** con analgésicos y AINES habituales evitando vasoconstrictores: ergóticos y triptanes
- Tratamiento **profiláctico de la migraña** si precisa con neuromoduladores o B-bloqueantes
- Prevención de nuevos ACVA isquémicos con **antiagregantes y control FRCV**
- **Acetazolamida** si está afectada la vasorreactividad
- Rehabilitación y fisioterapia
- Apoyo psicológico y cuidados de enfermería
- **Consejo genético**

Conclusiones

- La atipicidad del aura y la migraña obliga a realizar un estudio etiológico neurológico más exhaustivo
- Es preciso sospechar la posibilidad de CADASIL en pacientes con clínica de migraña, enfermedad cerebrovascular o demencia con alteraciones características en neuroimagen especialmente cuando existe una historia familiar compatible
- La ausencia de antecedentes familiares no descarta la enfermedad puesto que pueden producirse mutaciones de novo
- El procedimiento dx de elección es el estudio genético, la biopsia cutánea sólo se realiza cuando ésta sea negativa



AG
VA
DE
Hospital Gral Universi

Muchas gracias

AGÈNCIA
VALENCIANA

AG
VA