

## **Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía**

### **Autosomal dominant cerebral arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy**

Ernesto Miguel Sotolongo Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9884-652X>

Lizandra Castillo Ramírez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5053-7047>

Asdrúbal Arias Morales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5351-6009>

Viviana Falcón Cama<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1825-0097>

Eloisa Casas Morell<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4739-9955>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Manuel Fajardo”. Servicio de Neurología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba. Departamento de Microscopia Electrónica. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Departamento de Laboratorio Clínico. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [emiguel@infomed.sld.cu](mailto:emiguel@infomed.sld.cu)

---

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Describir la obtención del diagnóstico de la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, así como el tratamiento dado y la evolución de un paciente.

**Caso clínico:** Paciente femenina de 44 años, con antecedentes de migraña, con aura típica desde los 25 años. Tenía antecedentes familiares de migraña, infartos cerebrales, muerte y discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes. Acudió con un cuadro clínico de encefalopatía aguda, que comenzó con cefalea migrañosa acompañada de vómitos, fotofobia, escotomas y, posteriormente, fiebre y alucinaciones. La imagen de resonancia magnética de cráneo mostró infartos lacunares e

hiperintensidades en T2 en la sustancia blanca del polo temporal izquierdo. El electroencefalograma mostró actividad de base lenta. Se diagnosticó una arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía a través de la clínica, signos característicos en la neuroimagen, y la biopsia de piel. Se le indicó tratamiento con aspirina y acetazolamida. La paciente ha tenido una evolución favorable.

**Conclusiones:** El análisis de las características clínicas, los hallazgos de neuroimagen y el examen por microscopia electrónica de la biopsia de piel permitieron el diagnóstico en la paciente de una arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. Se le indicó tratamiento farmacológico con el que la paciente ha tenido una evolución favorable.

**Palabras clave:** cefalea; demencia; encefalopatía; leucoaraiosis; migraña.

## ABSTRACT

**Introduction:** CADASIL (Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) is an autosomal dominant neurovascular disorder that causes ischemic subcortical stroke, migraine with aura, depression, apathy, and dementia. It have a variable prevalence (at least 2-10.7 per 100,000 adults) and is the most common cause of inherited stroke and vascular dementia in adults.

**Clinical case:** Female patient aged 44 with a history of migraine with aura since age 25. Also, family history of migraine, stroke, death and disability in youngsters. She arrives with clinical picture of acute encephalopathy that begins with a migraine headache accompanied by vomiting, photophobia, scotoma and later fever and hallucinations. Brain MRI shows abnormalities such as several lacunar infarcts and T2 hyperintensities involving the white matter of the left anterior temporal pole. The EEG shows slow background. Diagnosis was confirmed with detection of eosinophilic inclusions in smooth muscle cell of dermic capillary of skin biopsy (osmophilic in transmission electronic microscopy).

**Conclusions:** The patient showed is the first confirmed case in Cuba with CADASIL. Unfortunately, because of similarities in clinical presentation and neuroimaging, this disorder is often misdiagnosed as multiple sclerosis and treated with immunomodulatory medications that confer risk without benefit.

**Keywords:** CADASIL; encephalopathy; dementia; headache; leucoaraiosis; migraine.

Recibido: 09/06/2019

Aprobado: 30/08/2019

---

## Introducción

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) es un trastorno vascular con patrón de herencia autosómico dominante, que causa infartos isquémicos subcorticales, migraña con aura, depresión, apatía y demencia.<sup>(1,2)</sup>

Tiene una prevalencia (sintomática y asintomática) variable, de 2 a 10,7 por 100 000 adultos. En relación con la frecuencia de los síntomas y signos de esta enfermedad se reportan como infartos o ataques transitorios de isquemia (ATI) entre 61 % - 85 %, migraña entre 55 % - 75 %, deterioro cognitivo en 48 % de los casos, trastornos psiquiátricos (incluyendo depresión y psicosis) entre 20 % - 47 % y encefalopatía en 10 %.<sup>(1,2)</sup>

Aunque las arterias afectadas se pueden encontrar en todo el organismo, por razones desconocidas son poco comunes los síntomas fuera del sistema nervioso. Aun así, se reportan casos con neuropatías periféricas.<sup>(3)</sup> Por lo tanto, es un trastorno “raro” que resulta de interés y es un desafío, particularmente en su diagnóstico y tratamiento.

En Cuba existe un reporte previo de un paciente con arteriopatía cerebral hereditaria, realizado por Ruiz y otros en 2016,<sup>(4)</sup> pero se estima que carece de algunos hallazgos compatibles para el diagnóstico de CADASIL. El objetivo de este artículo es describir cómo se obtuvo el diagnóstico de la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía en un paciente, el tratamiento dado y su evolución.

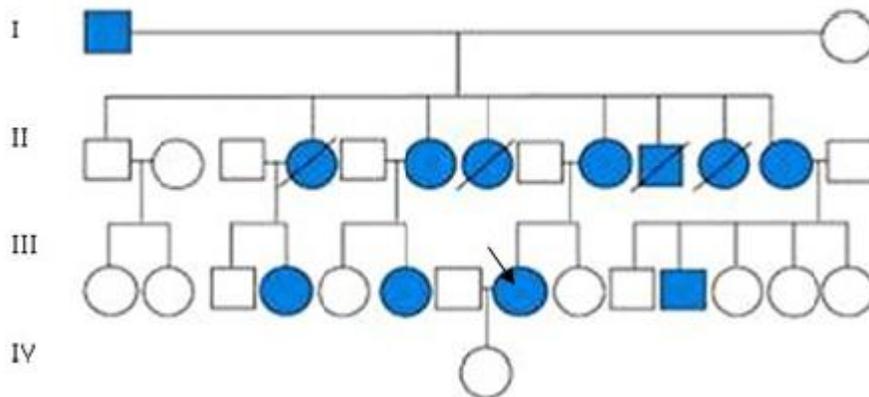
## Caso clínico

Paciente femenina de 44 años de edad, blanca, manualidad derecha, su ocupación es guardia de seguridad y tiene 12 grado de escolaridad. Acude al Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Manuel Fajardo” (La Habana, Cuba) por cefalea intensa, pulsátil, hemicránea izquierda, acompañada de escotomas, fotofobia, vómitos frecuentes no precedidos por náuseas e insomnio. Al día siguiente mantuvo el mismo cuadro clínico, pero a este se le asoció confusión, desorientación, lenguaje

incoherente y fiebre de 38 C°. Entre el cuarto y sexto días, la paciente comenzó a mejorar paulatinamente, con amnesia de lo sucedido, pero comenzó con alucinaciones visuales complejas (observa plantas y personas en colores) las cuales duraron aproximadamente dos días. Este cuadro clínico fue autolimitado, pues mejoró espontáneamente y duró aproximadamente 10 días.

La paciente no tenía antecedentes de hábitos tóxicos, con historia médica personal de padecer de migraña con aura típica desde los 25 años de edad. No presentaba factores de riesgos vasculares como hipertensión arterial, diabetes mellitus o hábito tabáquico. La historia familiar fue la siguiente:

- En la primera generación: está el abuelo de la paciente que sufre discapacidades desde joven y luego demencia.
- En la segunda generación: sus tíos murieron de jóvenes en la cuarta década de la vida por causas que desconoce la paciente, dos tías padecen de cefalea migrañosa y han tenido infartos cerebrales desde joven, al igual que su madre que, además, está con gran discapacidad desde la sexta década de la vida y se le ha diagnosticado una esclerosis múltiple.
- En la tercera generación: la prima (hija de una tía fallecida) que sufre de cefalea migrañosa, infartos cerebrales y discapacidad, también con diagnóstico de esclerosis múltiple. El primo varón tuvo un coma que se estima por CADASIL y sufre de cefalea migrañosa. La otra prima solo sufre de cefalea migrañosa (Fig. 1).



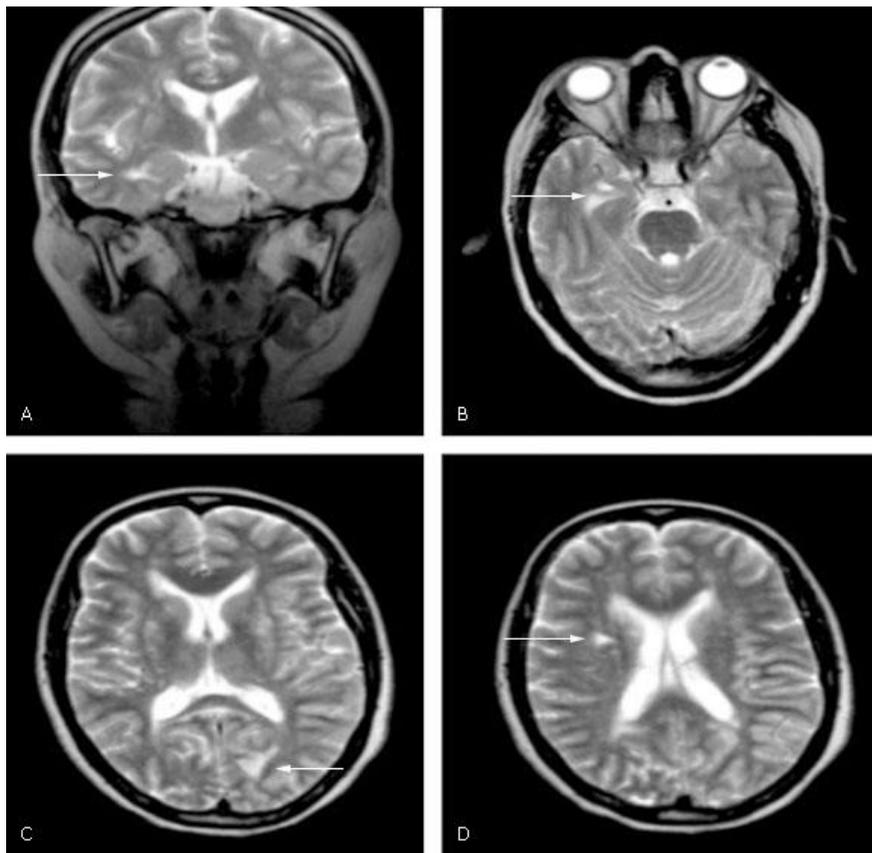
**Fig. 1 -** Famiograma. Los círculos azules son los pacientes enfermos con historia sugestiva de CADASIL. La paciente presentada con diagnóstico confirmado es señalada con una flecha. En la segunda generación (II) los que están atravesados por una línea son sus tíos que murieron de jóvenes.

Al examen físico presentó bradipsiquia, desorientación en tiempo y espacio; bradilalia, parafasias literales y perseveración del lenguaje; disminución de la memoria anterógrada; y apraxia ideomotriz.

Después del décimo día del cuadro clínico inicial, se le realizó el test de *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) con un valor de 24 puntos en el que se comprobó un deterioro cognitivo leve. También se le hizo el test de desesperanza de Beck con el que obtuvo 4 puntos, y se evidenció depresión y riesgo leve de suicidio.

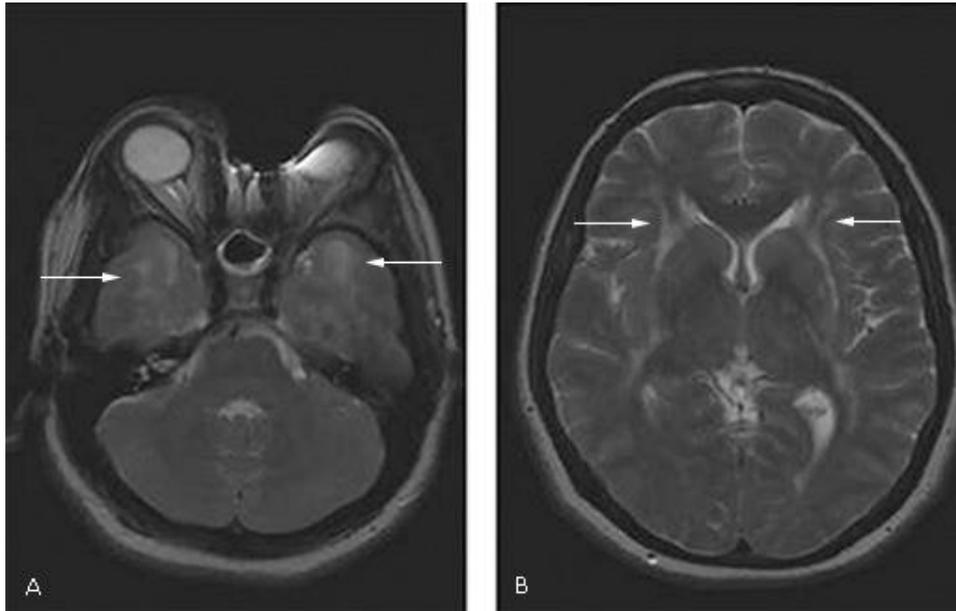
### Exámenes especiales

La hemoquímica sanguínea y los estudios del líquido cefalorraquídeo fueron normales. El resto del estudio en ictus del adulto joven fue normal. Se descartaron las restantes causas de ictus, especialmente las enfermedades autoinmunes, los trastornos neoplásicos y paraneoplásicos. Se le realizó imagen de resonancia magnética (IRM) de cráneo donde se observaron varios infartos lacunares subclínicos, hiperintensidades en T2 en la sustancia blanca de la porción anterior del lóbulo temporal izquierdo (signo de O'Sullivan), lo cual no guardaba relación con la encefalopatía que presentaba la paciente (Fig. 2).



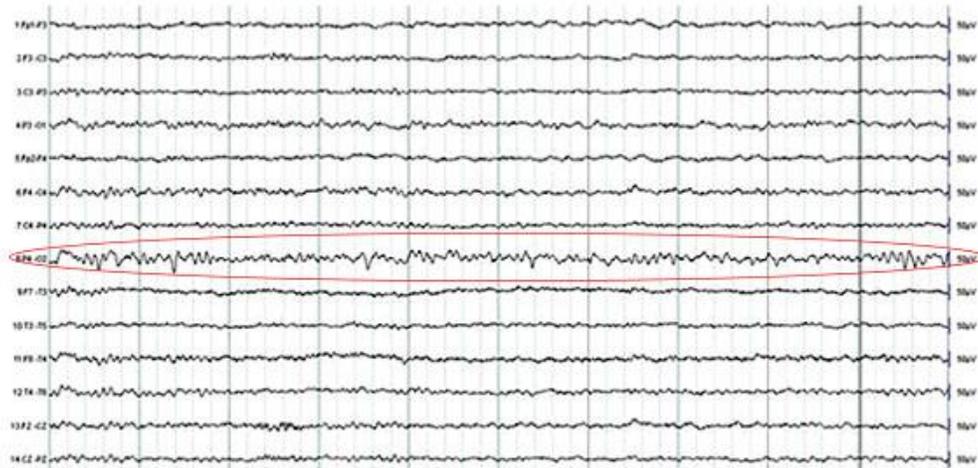
**Fig. 2** - IRM de cráneo en secuencia T2, donde se muestran un corte coronal y el resto axiales. A y B) Se observa una hiperintensidad en el corte coronal y axial en región anterior del lóbulo temporal derecho. C y D) Muestran áreas hiperintensas correspondientes con infartos lacunares.

La IRM de cráneo de la prima hermana (hija de una de las tías fallecidas) muestra hiperintensidades en secuencia T2 de la sustancia blanca en la porción anterior de ambos lóbulos temporales (signo de O'Sullivan) y en ambas cápsulas externas (Fig. 3).



**Fig. 3** - IRM de cráneo en secuencia T2, cortes axiales, prima de la paciente (hija de una de las tías fallecidas). A) Se observa el signo de O'Sullivan que se corresponde con hiperintensidades en la sustancia blanca de la porción anterior de ambos temporales. B) Las hiperintensidades se extienden a ambas cápsulas externas.

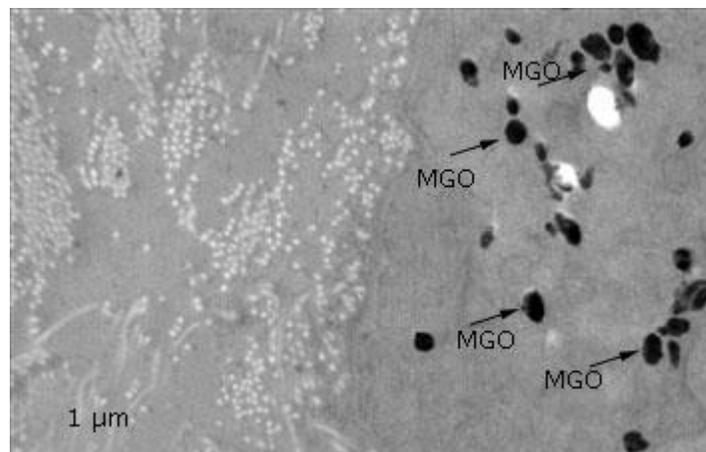
El electroencefalograma mostraba una actividad de base lenta anómala con ondas theta-delta, con una inadecuada reactividad cortical al cierre y apertura ocular. Se destacaron sobre la actividad de base descargas epileptiformes con morfología de puntas, punta-ondas y ondas angulares en región occipital derecha (Fig. 4). La prueba de activación por hiperventilación evocó puntas y ondas angulares en región occipital y parietal derecha.



**Fig. 4** - Electroencefalograma de la paciente donde se aprecia actividad dentro de la banda theta focal sobreimpuesta, en P4-O2, con ondas lentas angulares de igual localización.

### **Procesamiento de la biopsia para microscopía electrónica de transmisión**

Se le realizó una biopsia a la paciente, la cual se fijó en glutaraldehído a 3,2 % durante 1 hora a 4 °C y se postfijo a 2 % con tetróxido de osmio por 1 hora a 4 °C. Posteriormente, se lavó con 0,1 M de PBS a pH 7,2 y se deshidrató en concentraciones crecientes de etanol (30 %, 50 %, 70 % y 100 %) durante 10 minutos cada vez, a 4 °C. Se hizo la inclusión según Spurr.<sup>(5)</sup> Las secciones ultrafinas fueron realizadas con un ultramicrotomo (NOVA, LKB) que tiene un grosor de 40 nm - 50 nm; se colocaron sobre rejillas de níquel de 400 orificios. Después de realizados los cortes ultrafinos y de ser colocados en las rejillas, se contrastaron con acetato de uranilo saturado y citrato de plomo, y se examinaron con un microscopio JEOL JEM 1400 en la Unidad de Microscopía Electrónica de Trasmisión LaNSE, Ciudad México, México. Se analizaron un total de 10 rejillas, se empleó un total de 25 microfotografías, y se repitió siempre la misma imagen por microscopía. Se confirmó la enfermedad de CADASIL por la presencia en la capa basal de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos (en los capilares dérmicos), de depósito de material granular osmófilo o electrodensos (Fig. 5).



**Fig. 5** - Microscopía electrónica de transmisión de la biopsia de piel. Muestra un material granular osmófilo (MGO, se señala con flechas) en las células musculares lisas vasculares, de los capilares dérmicos. Barra= 1µm.

### **Tratamiento y evolución**

La paciente fue tratada por vía oral con 250 mg/día de acetazolamida para la prevención de la migraña. Se usó para la prevención secundaria del ictus isquémico 125 mg/día de aspirina, pues no tenía hemorragias. Además, se trató la depresión con 50 mg/día de sertralina. En el transcurso de semanas la paciente refirió disminución en la intensidad, frecuencia y duración de la cefalea, actualmente lleva varios meses sin padecerla. Al interrogatorio en las consultas de seguimiento se ha mostrado positiva y optimista ante la vida. Varios meses después del evento se le realizó el test de desesperanza de Beck con el que obtuvo 2 puntos (no hay riesgo de suicidio). No ha tenido nuevos infartos cerebrales luego de un año de evolución. Consideramos que con el tratamiento indicado ha tenido una evolución favorable.

### **Discusión**

Existe un reporte en Cuba titulado “Tratamiento Neurorehabilitador en paciente con arteriopatía cerebral hereditaria”, de Ruiz y otros, publicado en la Revista Cubana de Medicina Militar donde plantean: “se comprobó la presencia de la enfermedad de CADASIL, con membrana basal de las células musculares, con depósito de material granular osmofílico. Se detectaron partículas similares a virus en la piel.”<sup>(4)</sup> Con esta expresión queda la interrogante: ¿Es un material granular osmófilo o

partículas virales? Además, no se muestran evidencias de la biopsia de piel analizada por microscopia electrónica de transmisión a través de microfotografías. Otra limitante es que el reporte no precisa cuándo se realizó la biopsia que confirma el diagnóstico, ni dónde se analizó, pues hace muchos años en Cuba no contamos con un microscopio electrónico para analizarla. Tampoco se describen cómo realizaron el procesamiento de la biopsia lo cual es muy importante, pues de esto depende su calidad y el futuro diagnóstico. En el paciente solo se describen infartos lacunares y, a pesar de tener 10 años de progresión clínica, no se aprecian los signos de IRM más sensibles para el diagnóstico de la enfermedad de CADASIL. Por todo lo anterior, el diagnóstico de dicha enfermedad carece de todos los hallazgos compatibles.

El infarto y los ATI en el CADASIL son típicamente síndromes lacunares clásicos (síndrome motor puro, sensitivo puro, sensitivo-motor, disartria mano torpe y ataxia hemiparesia) y ocurren entre 60 % y 85 % de individuos de la mediana edad, entre 45 y 57 años, sobre un rango que cubre la vida adulta entera. La carga de lesiones sintomáticas y no sintomáticas se ha asociado a trastornos de la marcha, incontinencia urinaria, parálisis pseudobulbar y deterioro cognitivo.<sup>(1,2,6)</sup> El CADASIL ha sido reportado en 11,1 % (95 % con un intervalo de confiabilidad entre 2,5 - 44,5) de pacientes con edad por debajo de los 50 años, con infartos lacunares y leucaraiosis.<sup>(8)</sup> La paciente que se presenta, se encuentra en la cuarta década de la vida y ya ha sufrido varios infartos lacunares diagnosticados por imagen, porque clínicamente no ha presentado ATI y ninguno de los síndromes lacunares clásicos.

La migraña es un signo temprano, con un promedio de comienzo en la tercera década de la vida, aunque puede comenzar en la infancia. La migraña sin aura tiene una prevalencia más baja en pacientes con CADASIL que en la población general; sin embargo, la migraña con aura ocurre entre un 20 % y 40 % de los pacientes con CADASIL. En una serie publicada en 2016 se reportó migraña con aura en 75 % de los pacientes sintomáticos, una mayor prevalencia comparada con la población general. La migraña hemipléjica ocurre en 16 % de los pacientes con CADASIL y migraña.<sup>(7,9)</sup> Nuestra paciente comenzó con migraña con aura típica a la edad de los 25 años, con crisis frecuentes de cefalea intensa.

La encefalopatía por CADASIL, también llamada coma por CADASIL, es una particular forma incapacitante de migraña, puede ser lo suficiente severa para requerir hospitalización, aparece entre un 10 % y 11 % de los casos sintomáticos con CADASIL, y con una media de edad de 42 años.<sup>(2,9,10)</sup> La encefalopatía por CADASIL, típicamente comienza con cefalea migrañosa acompañada por náuseas, vómitos, crisis epilépticas sintomáticas agudas, fiebre y, en ocasiones, alucinaciones. Consiste en un deterioro de conciencia prolongado (con un rango de 3-17 días, y una media de 8 días) reversible.<sup>(2,8)</sup>

Muchas veces se retrasa el diagnóstico y se inician tratamientos alternativos pues esta se confunde con encefalopatías debidas a otras causas como las infecciosas, y es asociada con un rango de síntomas y signos corticales que incluyen afasia, apraxia, agnosia, crisis comiciales, negligencia e inatención.

En un estudio de cohorte en Reino Unido sobre la encefalopatía por CADASIL, 10 % de los pacientes presentaron 50 episodios de encefalopatía, y en el 94 % de los casos fue la primera manifestación. Dentro los síntomas más frecuentes que presentaron estos pacientes estuvieron las alucinaciones visuales (44 %), crisis comiciales (22 %) y déficits neurológicos focales (60 %). La completa recuperación se produjo en tres meses en un 96 % de los episodios. Presentaron migraña sin aura o con aura antes del episodio de encefalitis 62 % de los pacientes.<sup>(10)</sup>

La depresión (algunas veces la manía) se presenta en 20 % - 41 % de los pacientes con CADASIL, y la apatía, independientemente de la depresión, es vista en 40 % de los casos. Se ha asociado también a trastorno bipolar. Otros trastornos como psicóticos, de personalidad, adicción a drogas y abuso de sustancias son menos frecuentes. Estos trastornos psiquiátricos comienzan en la mediana edad y ocasionan una reducción en la calidad de vida.<sup>(2)</sup> A la paciente del estudio se le realizó el test de desesperanza de Beck en el que se comprobó depresión y riesgo leve de suicidio.

El deterioro cognitivo en el CADASIL típicamente comienza con reducción en las funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento con relativa preservación de la memoria episódica, que progresa a una demencia global, a menudo, con afección pseudobulbar. Los trastornos de la marcha son un fuerte predictor de un declinar cognitivo subsecuente.<sup>(2,11)</sup> En un estudio se asoció la atrofia cortical (según la escala de atrofia cortical global) al deterioro cognitivo por CADASIL.<sup>(12)</sup> Sin embargo, en otra investigación se evidenció mayor atrofia cortical y grandes alteraciones de la microestructura en pacientes con formas esporádicas de deterioro cognitivo vascular subcortical con variante NOTCH3 y sin variante NOTCH3, comparado con el CADASIL típico, el cual mostró mayor hiperintensidad en la sustancia blanca que los anteriores.<sup>(13)</sup>

Se le realizó la prueba de MOCA a nuestra paciente, en la cual se comprobó deterioro cognitivo leve con mayor afección de las funciones ejecutivas, la inteligencia visuoespacial y la abstracción; aunque sin alteración de la marcha. La prueba de MOCA es sensible para el estudio del deterioro cognitivo en pacientes con CADASIL.<sup>(2)</sup> En la IRM de cráneo de la paciente se observó atrofia cortical ligera asociada al deterioro cognitivo, aunque predomina la hiperintensidad en la sustancia blanca sobre la atrofia cortical.

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía fue previamente conocida como una enfermedad uniformemente catastrófica, pero ahora se sabe que esta tiene una severidad variable. Anteriores reportes muestran una alta prevalencia (sobre 50 %) de discapacidad severa en pacientes mayores de 65 años de edad y solamente 14 % no tenían discapacidad, pero a partir del 2014 hubo reportes en los que se presentaron supervivientes con CADASIL entre 58 y 75 años de edad, 68 % se movilizaba sin ayuda y 46 % estaba totalmente independiente.<sup>(1,14)</sup> En otros estudios los hombres morían sobre los 64 años y las mujeres sobre los 70 años; la neumonía era la causa de muerte más frecuente en pacientes con discapacidad (38 %), pero también hubo muertes súbitas en 26 % de los casos. Las arritmias cardíacas, los índices de variabilidad del QT y el infarto del miocardio son más frecuentes en el CADASIL que en la población general. Otro dato de interés es que el CADASIL se asocia a presión arterial nocturna baja, debido a las lesiones de la sustancia blanca profunda.<sup>(2)</sup>

Se puede apreciar en la descripción de la historia familiar de la paciente presentada la gran variabilidad intrafamiliar y lo incapacitante que puede llegar a ser esta enfermedad, con una alta mortalidad. En la mayoría de los pacientes se evidencian alteraciones en la IRM aproximadamente de 10 - 15 años antes del inicio de los síntomas (la migraña con aura comienza sin excepción), por lo que es un instrumento de revisión útil para el diagnóstico de casos sintomáticos y presintomáticos. En 90 % de los casos con CADASIL se observan infartos lacunares. La leucoaraiosis confluyente e hiperintensidad en T2 que involucra la sustancia blanca de los polos temporales anteriores (signo de O'Sullivan) son signos imagenológicos de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad (90 %); y útiles para diferenciar una leucoaraiosis por hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovasculares. Alteraciones de la señal del cuerpo calloso y la cápsula externa en la IRM son también distinguidas en el CADASIL. La hiperintensidad en la cápsula externa es altamente sensible (90 %), pero con baja especificidad (50 %).<sup>(2,15)</sup>

Se observó la IRM de una prima hermana que tenía un supuesto diagnóstico de esclerosis múltiple, como muchos miembros de su familia, y en estas imágenes se apreció hiperintensidad en T2 que involucró la sustancia blanca de los polos temporales anteriores (signo de O'Sullivan) y la cápsula externa bilateral. Por lo tanto, el signo de O'Sullivan es altamente específico y sensible para el diagnóstico de esta enfermedad y nos ayuda a diferenciarla de enfermedades como la esclerosis múltiple.

El gen NOTCH3, localizado en el cromosoma 19p13, codifica un receptor transmembrana expresado en la célula muscular lisa de los vasos sanguíneos y pericitos, necesaria para el desarrollo y diferenciación de la capa muscular vascular. El receptor tiene tres dominios: 1) un gran dominio extracelular que contiene 34 repeticiones del factor de crecimiento epidémico (EGF, por sus siglas en inglés) codificado por los exones 2-24, donde la mutación del gen NOTCH3 es típicamente localizada; 2) un dominio transmembranal 3) un dominio intracelular. Cada repetición del EGF normalmente tiene seis residuos de cisteína que forman tres uniones de bisulfito las cuales contribuyen significativamente con la estructura terciaria de la proteína. Alrededor de 150 mutaciones causales han sido reportadas. La vasta mayoría son mutaciones *missense*, las cuales forman un número desparejado de residuos de cisteína y esto produce oligómeros y agregados del dominio extracelular del receptor transmembranal. Esta agregación es considerada el principal mecanismo patogénico de la enfermedad.

Aunque el gen NOTCH3 tiene 33 exones, más de 90 % de las mutaciones son encontradas del exón 2 al 24, y más de 70 % de las mutaciones son albergadas dentro los exones 3 y 4.<sup>(7,16)</sup> Nuevas mutaciones son regularmente descubiertas, pues las mutaciones de *novó* no son infrecuentes, aunque se desconoce su frecuencia. Existe mucha heterogeneidad fenotípica interfamiliar a pesar de compartir la misma mutación, lo que indica el papel de factores ambientales o epigenéticos. Pacientes homocigotos para la mutación del gen NOTCH3 han tenido un fenotipo radiológico y clínico levemente más severo con un inicio más temprano en comparación con los miembros de la familia heterocigotos.<sup>(2,17)</sup>

La prueba de genética molecular es el examen de oro para el diagnóstico del CADASIL, con 100 % de especificidad y sensibilidad cuando se revisan 23 exones para una mutación que resalta un número disparejo de residuos de cisteína dentro del EGFR. Como un gran número de las mutaciones son localizadas fuera de los exones revisados, puede haber resultados genéticos falsos negativos. Por lo tanto, en estos casos se debe realizar la biopsia de piel, en la cual se apreciaría material osmófilo granular dentro de la lámina basal vascular, un descubrimiento que tiene aproximadamente 45 % - 96 % de sensibilidad y 100 % de especificidad para el diagnóstico del CADASIL.<sup>(16)</sup>

Desafortunadamente, por las similitudes en la presentación clínica y de neuroimagen, el CADASIL es erróneamente diagnosticado como una esclerosis múltiple, y tratado con inmunoterapia lo cual confiere riesgo sin beneficio. Así fue el caso de la familia de nuestro estudio donde muchos tenían diagnóstico de esclerosis múltiple. Por eso la importancia de realizar una detallada historia familiar (enfocarse en infartos, migraña, depresión/ansiedad y deterioro cognitivo), y de hacer una correcta interpretación del LCR (Líquido cefalorraquídeo). En un estudio de 87 pacientes con CADASIL 29 % tenían elevación

leve de las proteínas (con un rango entre 12 mg/dL a 75 mg/dL y una media de 40,4 mg/dL); solamente tenían bandas oligoclonales 1,1 % y ninguno tenía pleocitosis.<sup>(18)</sup>

## Conclusiones

El diagnóstico definitivo en el caso presentado se realizó a través de la biopsia de piel donde se observaron gránulos osmófilos en la lámina basal vascular. La principal limitación de la investigación es que no se pudo realizar el estudio genético a la paciente y a sus familiares, pues en nuestro país no hay medios para hacerlo. Se estima que este es el primer caso cubano de CADASIL con diagnóstico confirmado mediante el análisis de las características clínicas, los hallazgos de neuroimagen, y el examen por microscopía electrónica de la biopsia de piel.

## Referencias bibliográficas

1. Moreton FC, Razvi SS, Davidson R, Muir KW. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL. *Acta Neurol Scand.* 2014 [citado: 01/06/2019];130(3):198A-204A. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ane.12266>
2. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Medicine.* 2017 [citado: 01/06/2019];15(41):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>
3. Sakiyama Y, Matsuura E, Maki Y, Yoshimura A, Ando M, Nomura M, et al. Peripheral neuropathy in a case with CADASIL: a case report. *BMC Neurol.* 2018 [citado: 01/06/2019];18(134):1. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1131-3>
4. Ruiz JR, Cancio I, Consuegra L, Díaz Y. Tratamiento neurorehabilitador en paciente con arteriopatía cerebral hereditaria. *Rev Cub Med Mil.* 2016 [citado: 01/06/2019];45(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0138-65572016000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572016000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=en)

5. Spurr, AR. A low-viscosity epoxy resin embedding médium for electron microscopy. *Journal of Ultrastructural Research*. 1969;26(1-2):31-43.
6. Ragno M, Trojano L, Pianese L, Boni MV, Silvestri S, Mambelli V, et al. Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): report of a case with a six-year follow-up. *Histol Histopathol (Internet)*. 2012 [citado: 01/06/2019]; 27(10):1308A-1315A. Disponible en: <https://doi.org/10.14670/HH-27.1307>.
7. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussser MG. CADASIL. *Lancet Neurol (Internet)*. 2009 [citado: 01/06/2019];8(7):644A-654A. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9).
8. Dong Y, Hassan A, Zhang Z, Huber D, Dalageorgou C, Markus HS. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke*. 2003 [citado: 01/06/2019];34(1):203-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000048162.16852.88>
9. Tan RY, Markus HS. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One*. 2016 [citado: 01/06/2019];11(6):158A-614A. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157613>
10. Drazyk AM, Tan RYY, Tay J, Traylor M, Das T, Markus HS. encephalopathy in a large cohort of british cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2019 [citado: 01/06/2019];50(2):284A-291A. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023661>
11. Chabriat H, Herve D, Duering M, Godin O, Jouvent E, Opherck C, et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prospective cohort study. *Stroke*. 2016 [citado: 01/06/2019];47(1):5A-12A. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010696>.
12. Shi Y, Li S, Li W, Zhang C, Guo L, Pan Y, et al. MRI lesion load of cerebral small vessel disease and cognitive impairment in patients with CADASIL. *Front Neurol*. 2018 [citado: 01/06/2019];9(862):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00862>.
13. Kim KW, Kwon H, Kim YE, Yoon CW, Kim YJ, Kim YB, et al. Multimodal imaging analyses in patients with genetic and sporadic forms of small vessel disease. *Nature*. 2019 [citado: 01/06/2019];9(787):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36580-0>

14. 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 [citado: 01/06/2019];44(5):731-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ana.410440506>
15. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell J.F, Markus H.S, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology.* 2001 [citado: 01/06/2019];56(5):628-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.56.5.628>.
16. Muiño E, Fabrega CG, Cullell N, Carrera C, Torres N, Krupinski J, et al. Systematic review of cysteine-sparing NOTCH3 Missense mutations in patients with clinical suspicion of CADASIL. *Int J Mol Sci.* 2017 [citado: 01/06/2019];18(1964):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18091964>
17. Abou Al-Shaar H, Qadi N, Al-Hamed MH, Meyer BF, Bohlega S. Phenotypic comparison of individuals with homozygous or heterozygous mutation of NOTCH3 in a large CADASIL family. *J Neurol Sci.* 2016 [citado: 01/06/2019];367:239-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.05.061>.
18. Dichgans M, Wick M, Gasser T. Cerebrospinal fluid findings in CADASIL. *Neurology.* 1999 [citado: 01/06/2019];53(1):233. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.53.1.233>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Ernesto Miguel Sotolongo Pérez.* Diagnóstico clínico del caso, revisión bibliográfica y redacción del documento.

*Lizandra Castillo Ramírez.* Revisión bibliográfica, revisión y redacción del documento.

*Asdrúbal Arias Morales.* Preparación de las imágenes y revisión bibliográfica.

*Viviana Falcón Cama.* Análisis e informe de la biopsia de piel. Revisión bibliográfica y redacción del documento.

*Eloisa Casas Morell.* Estudios de hematología e inmunología especial para descartar otras causas de ictus inhabitual. Redacción del documento.