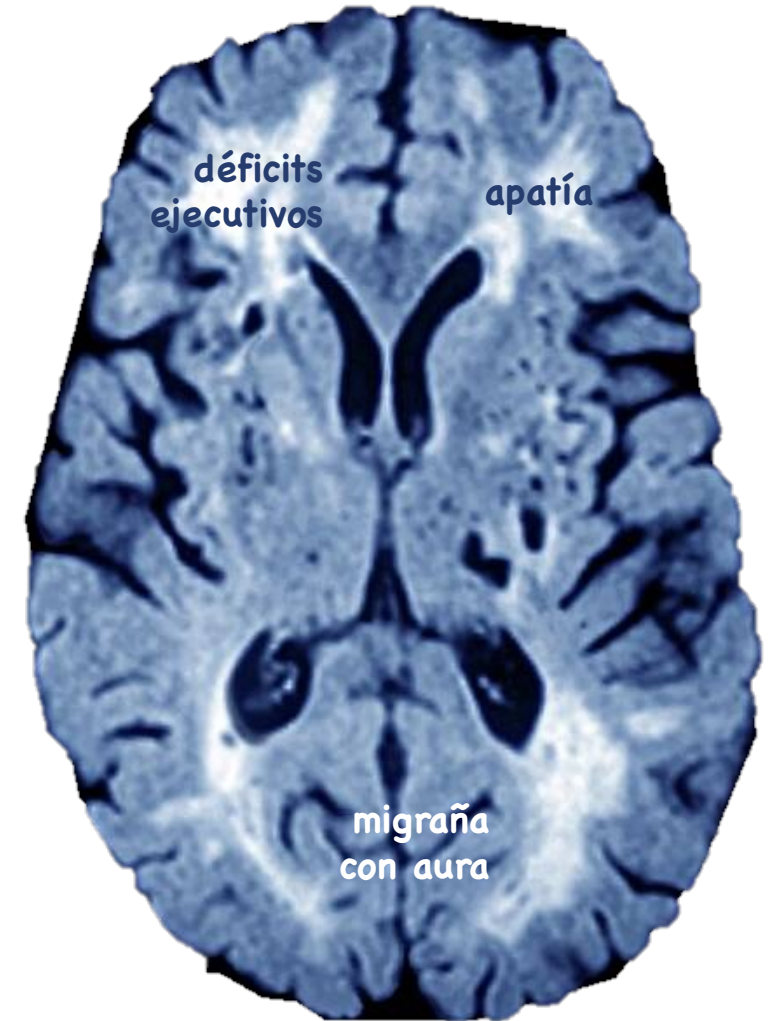


CADASIL

enfermedad cerebrovascular hereditaria autosómica dominante



déficits
ejecutivos

apatía

migraña
con aura

Dr. Javier G. Hernandez-Justiniano
Neuropsicólogo Clínico
Ponce Health Sciences University
Puerto Rico

Metas



Definición y Prevalencia



Patofisiología



Manifestaciones Clínicas y Neuropsicológicas

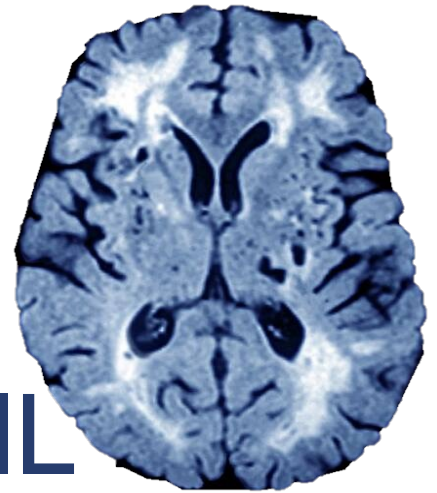


Biomarcadores



Diagnóstico y Tratamiento

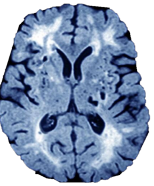
CADASIL



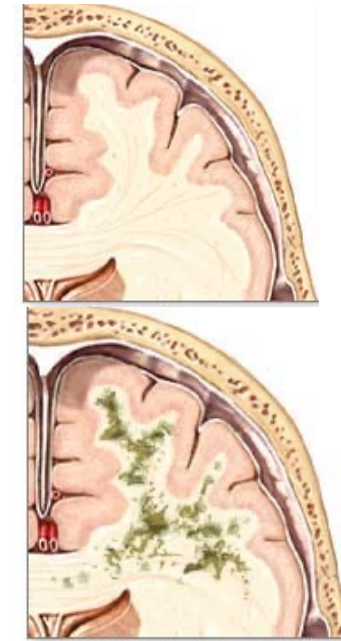
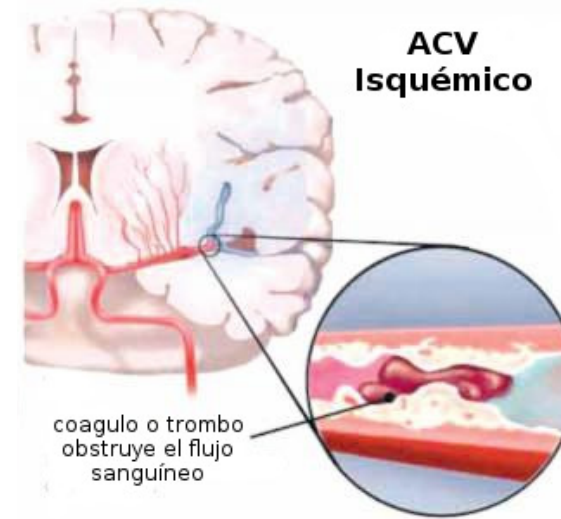
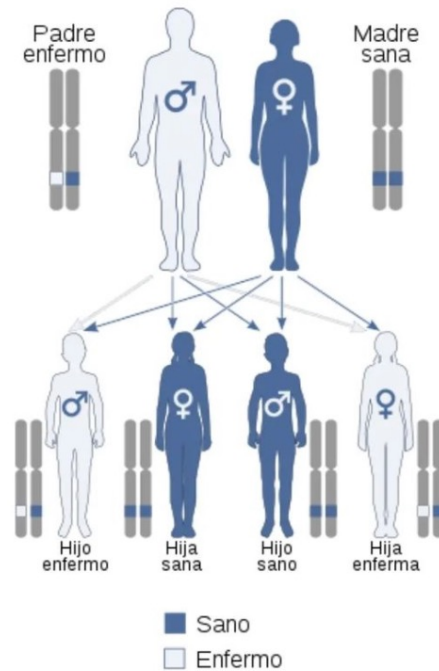
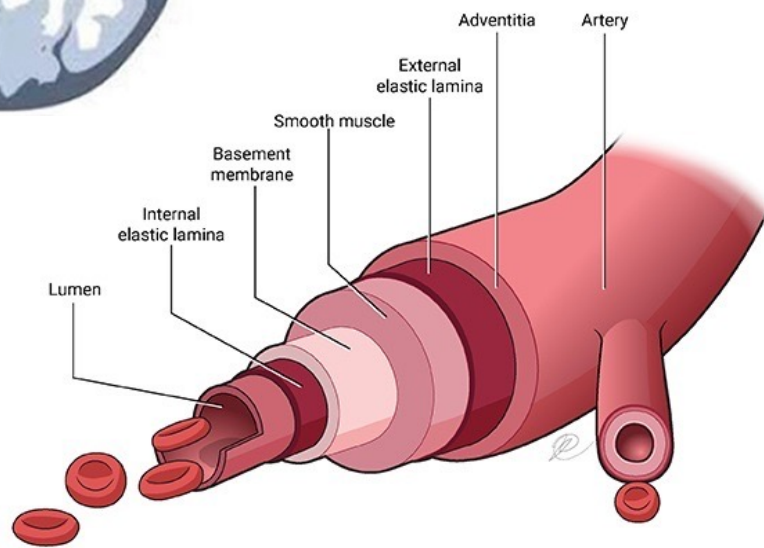


Definición

CADASIL



Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy Subcortical Infarcts Leukoencephalopathy
arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía

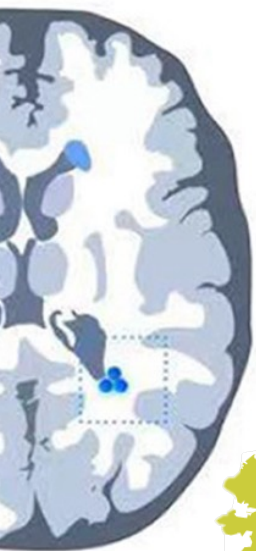


afecta la integridad y flexibilidad del músculo liso de los pequeños vasos

involucra gen de un cromosoma enumerado y una sola copia del progenitor es suficiente para heredar la condición (>50% probabilidad)

múltiples infartos isquémicos progresan con el desarrollo

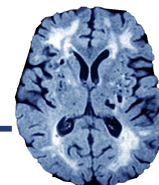
degeneración de la materia blanca cerebral



Prevalencia

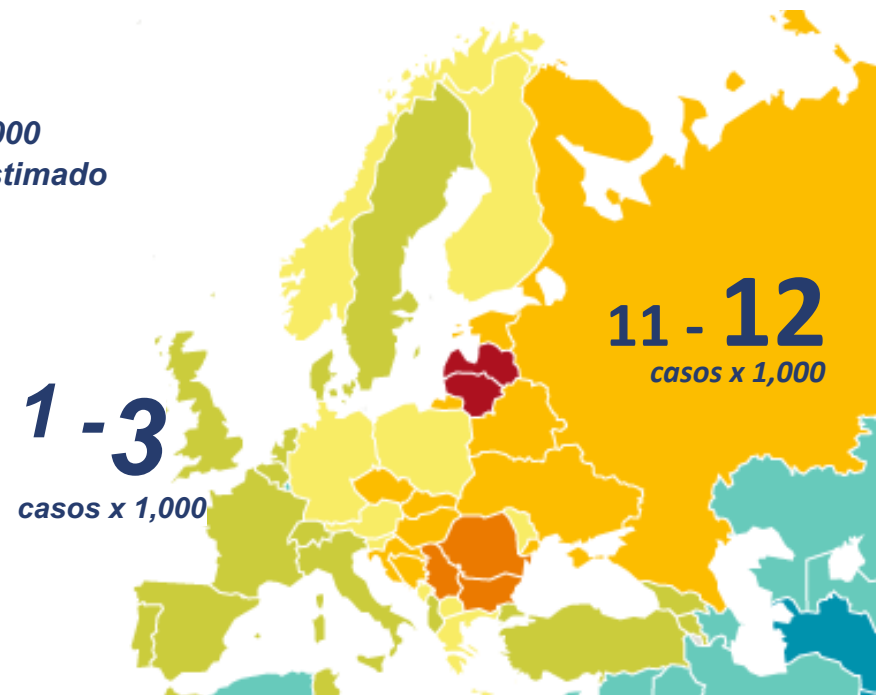
Desorden cerebral atípico “raro” de los vasos sanguíneos

CADASIL



2-5

*casos x 100,000
previamente estimado*



*Asia
Reino Unido
Francia
Alemania*

cifras subestimadas

*National Institute of Health (NIH), 2023
Muiño, E., 2020*

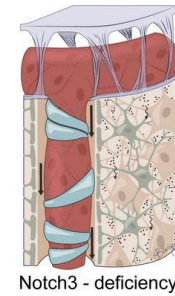
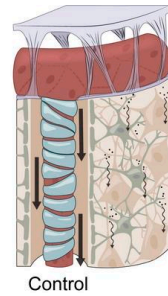
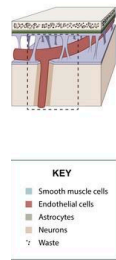
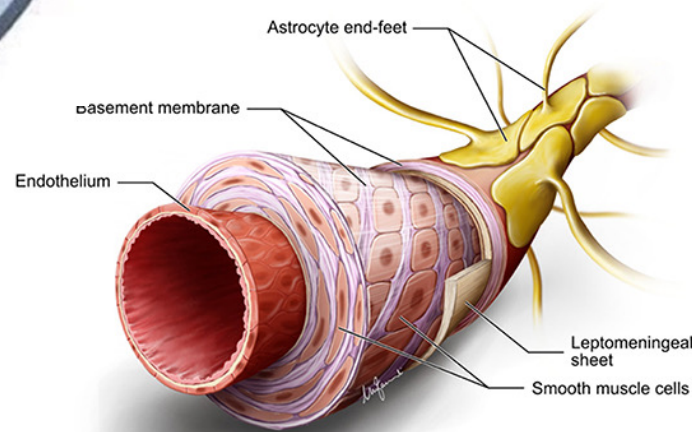
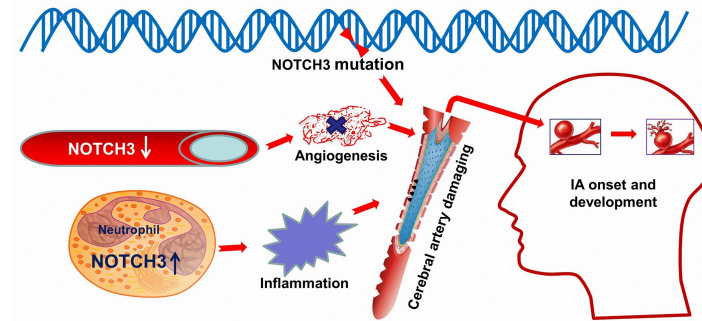
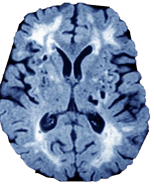
Patofisiología

Desorden cerebral atípico “raro” de los vasos sanguíneos



1996
Localizado en el gen **NOTCH 3**
cromosoma 19

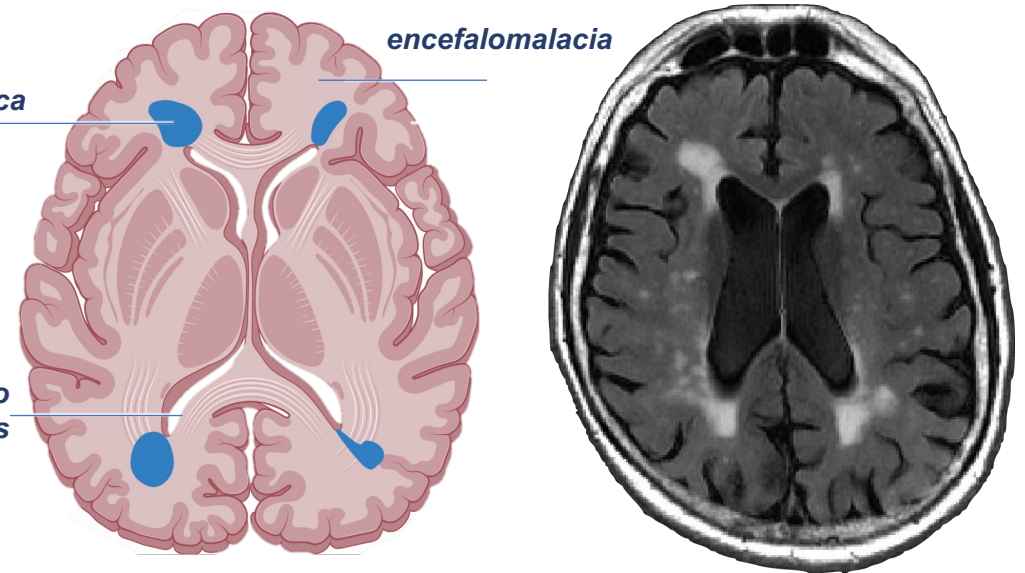
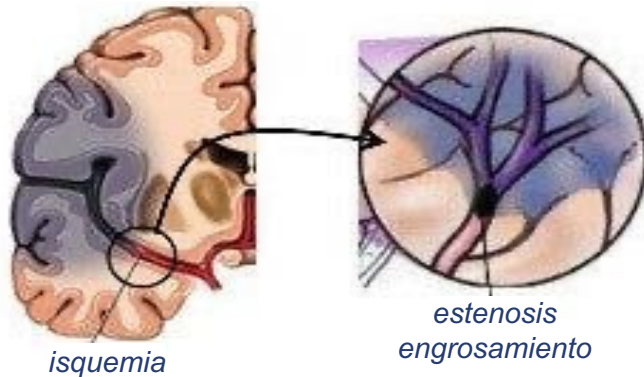
CADASIL



lesiones materia blanca

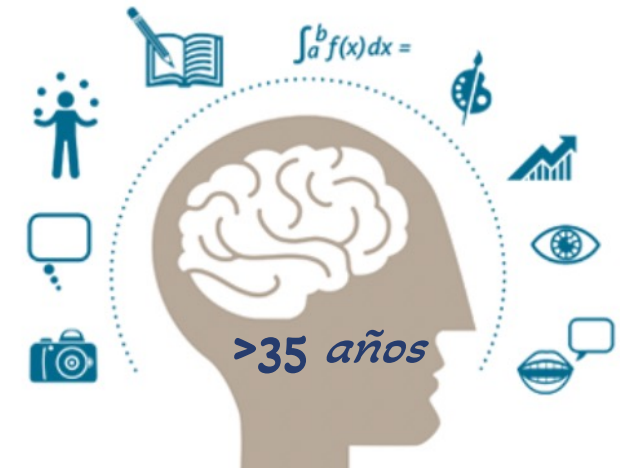
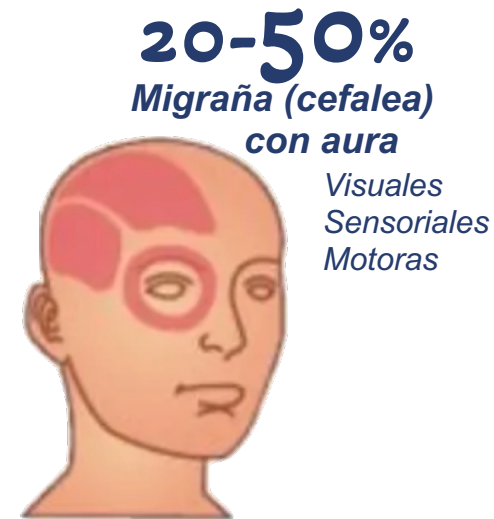
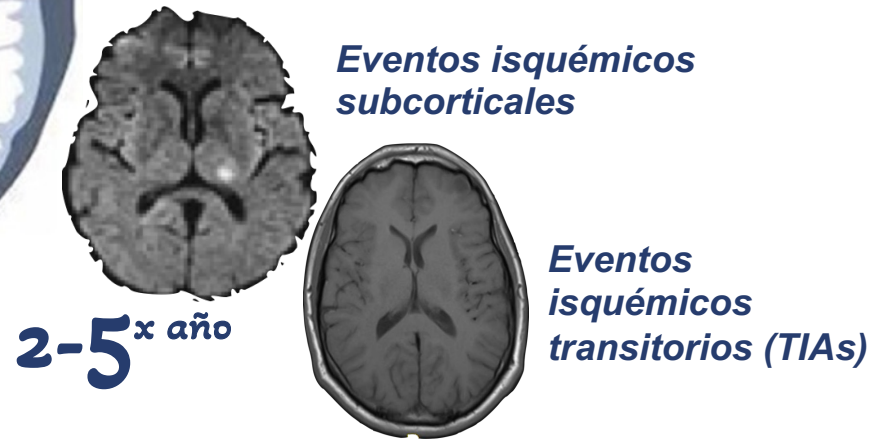
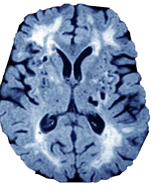
encefalomalacia

agrandamiento ventrículos

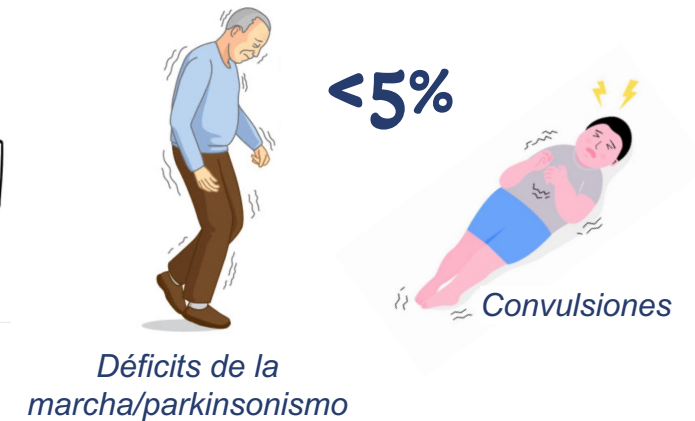
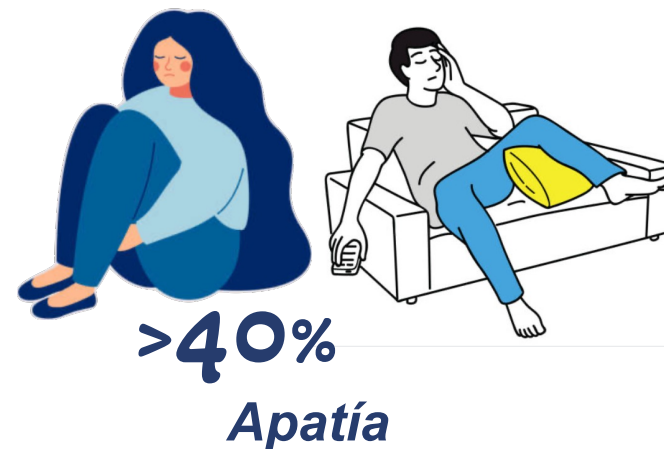


Manifestaciones Clínicas

CADASIL



Compromiso y deterioro neurocognitivo
90% demencia antes de morir



Manifestaciones Neuropsicológicas

Difícil establecer un perfil neurocognitivo debido a lo heterogéneo de la condición.

Compromiso y deterioro neurocognitivo

Funciones ejecutivas



*Déficits de secuenciación
cambio de set*



Fluidez fonética



Monitoreo de errores



*Memoria de trabajo
concentración*

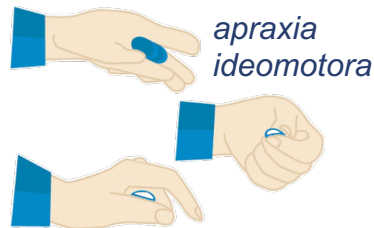


Planificación

**Velocidad
de procesamiento**



desempeño motor



*apraxia
ideomotora*

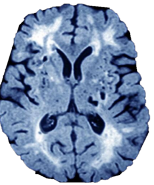
Memoria



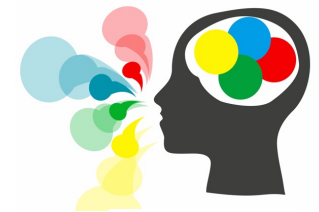
Visoespacial



CADASIL



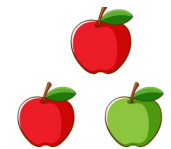
*Funciones
generalmente
preservadas*



Lenguaje



Orientación



Reconocimiento

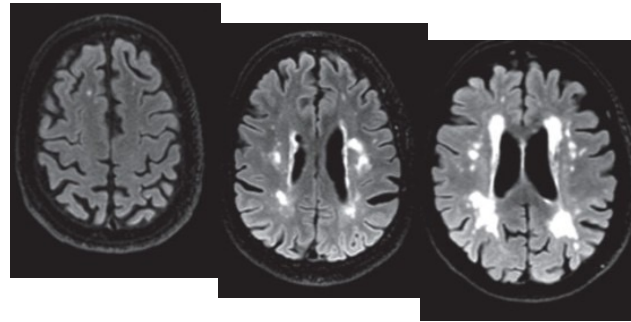
"no puedo pensar bien"

*"no puedo hacer mas de una cosa a la vez"
"soy torpe con todo"*

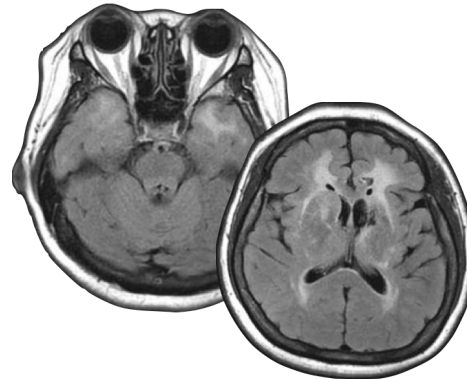
"recuerdo las cosas mal"

Marcolini et al, 2024
Tian et al, 2023
Lee. R, 2020

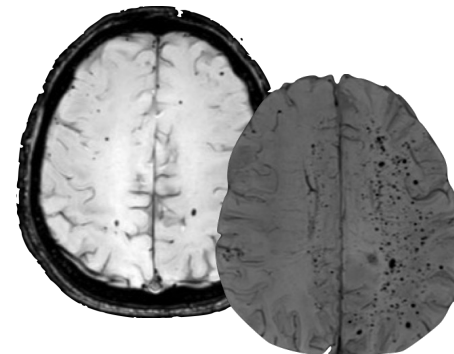
Biomarcadores



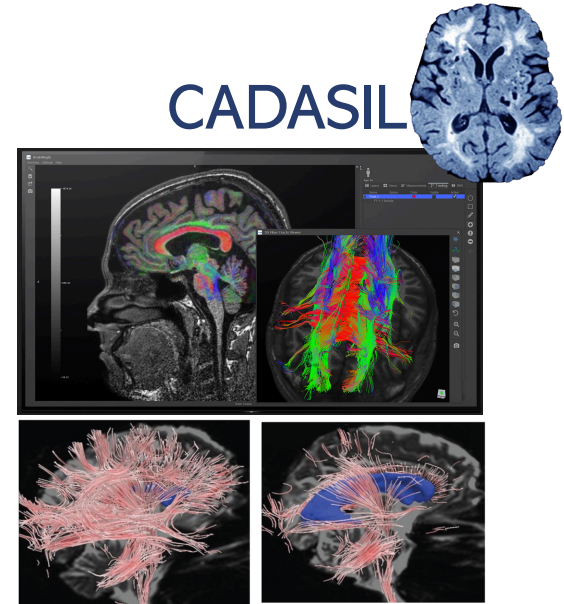
Hiperintensidades / lesiones materia blanca



lesiones en polos temporales anteriores



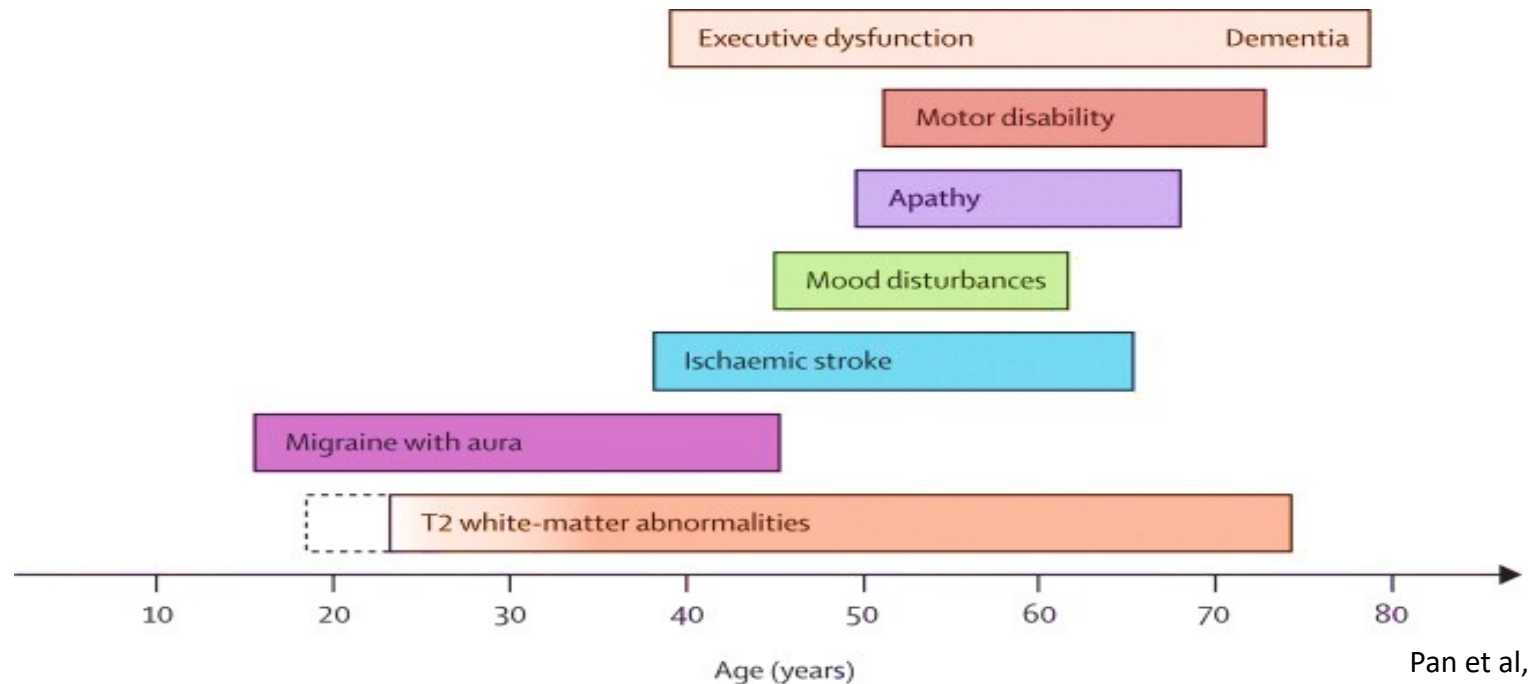
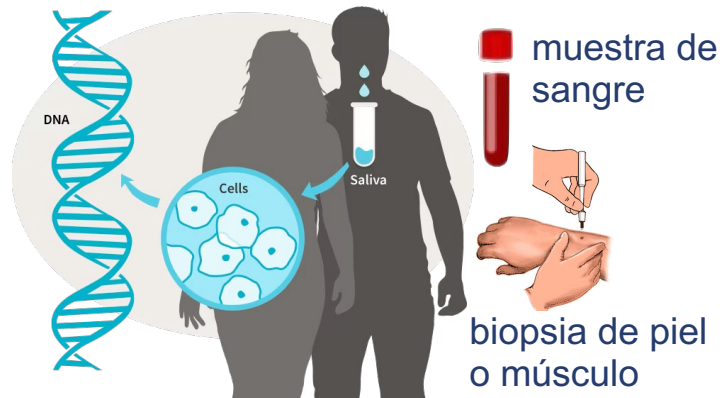
microsangrado



DTI -tractografía

Prueba Genética

secuenciación y evaluación del número de copias (CNVs) del gen NOTCH3



Diagnóstico

Posible/Probable CADASIL



Derrames isquémicos / isquémicos transitorios (TIAs) <45 años



Eventos vasculares recurrentes 2-4 por año



Hallazgos radiológicos + enfermedad pequeños vasos + 2+ ACV x mes



Descartar/ausencia otras etiologías comunes (diabetes, hipertensión, tabaquismo, apnea del sueño).



Historial familiar de CADASIL, ACVs, demencia vascular.



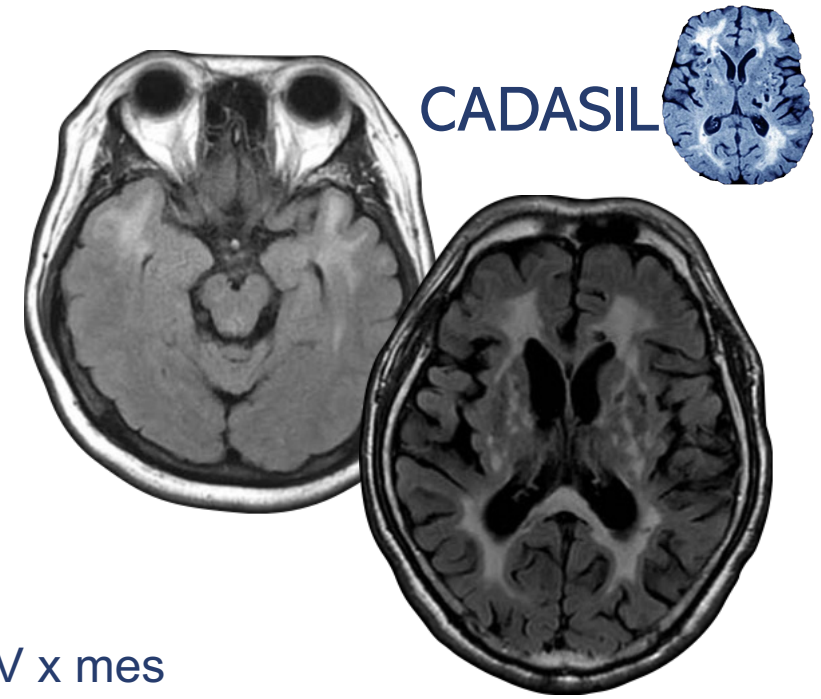
Migraña con aura, disturbios del humor tempranos.



Deterioro neurocognitivo (ejecutivo, velocidad, motor, memoria, visoespacial).



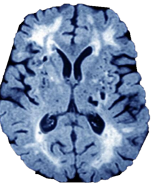
Prueba genética o curso extensamente documentado.





Diagnóstico Diferencial

CADASIL



	CADASIL	Esclerosis Múltiple	Demencia Vascular	Alzheimer
CURSO	Edad temprana + Progresivo 15-45 años	Edad temprana + multifásico 20-40 años	Edad mediana + súbito / progresivo 40-60 años	Edad tardía + gradual progresivo 62-75 años
Características Clínicas	Migraña con aura progresiva + apatía, déficits ejecutivos + velocidad + motor	Síntomas sensoriales, desorden visual, debilidad, fatiga mental y física, velocidad mental.	Compromiso en atención, lenguaje, memoria, motor, visoespacial asociado a ACVs.	Compromiso en memoria reciente, aprendizaje, lenguaje, introspección sin déficits sensoriales ni motores.
Aspectos psicológicos	Depresión moderada temprana, episodios recurrentes, apatía temprana. Mas tarde, manía y eventos psicóticos breves.	Desordenes del humor variables, fatiga confundida con depresión, ansiedad 50%, depresión 50%	Cambios de humor asociados a ACVs. Cambios de conducta a medida que progresa la condición.	Episodios circunscritos de depresión y ansiedad 10 años antes de los síntomas cognitivos.
Neuroimagen	Infartos isquémicos, lacunares, lesiones materia blanca subcortical, frontal y temporal anterior, ganglios basales, capsula externa, centro semioval, tálamo, fibras U.	Lesiones ovoides perpendiculares a los ventrículos laterales en cuerpo calloso, fibras U, lesiones del nervio óptico y espina dorsal, bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo. No microsangrado.	Hiperintensidades corticales y subcorticales, periventriculares, dilatación ventricular, hemorragias e isquemia, lacunares asimétricos.	Atrofia del hipocampo, atrofia cortical temporal, parietal y frontal. No/menos lesiones subcorticales,



Prevención y Tratamiento



- ☐ No existe tratamiento resolutivo / cura.
- ☐ Se puede retrasar el primer evento / sub-eventos.
- ☐ Se puede prevenir el trastorno neurocognitivo rápido / modificar severidad.
- ☐ Es vital un diagnóstico temprano.
- ☐ Identificación factores de riesgo.
- ☐ Historial familiar bien indagado/documentado.
- ☐ Asesoría genética.

- ☐ Monitoreo neurológico, neuropsicológico
- ☐ Fisioterapia
- ☐ Medicamentos para Migraña / analgésicos?
- ☐ Aspirina para prevenir isquemia (20% prevención, pero no probado en CADASIL)
- ☐ Triptanes, sumatriptan (Imigran) puede ser contraindicado por que reduce flujo sanguíneo.
- ☐ Modificación de conducta / cambiar factores de riesgo (tabaquismo, manejo hipertensión, diabetes, colesterol).
- ☐ Actividad física, dieta (alimentos altos en L-arginina, nueces, semillas, carnes magras, legumbres, habichuelas, frijoles secos, lentejas y chícharos).





Prevención y Tratamiento



☐ Terapia antiplaquetaria (controversial).

No recomendada para profilaxis a menos que no haya un riesgo mayor de fibrilación atrial y aun así, se recomienda un filtro atrial para prevenir anticoagulación. Angiografías con catéter contraindicadas.

☐ Rehabilitación neurocognitiva; Estimulación moderada, con retos. Establecer y seguir rutinas. Protocolo; Planificación, Intento, Estudio y Acción Proactiva/Correctiva (PDSA en inglés).

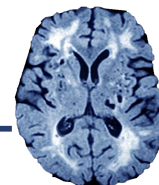
☐ Acetazolamide (Diamox) y ácido valproico (*Depakote*) preferido para profilaxis de migraña. NO se recomienda betabloqueadores por riesgo de encefalopatías.

☐ Donepezil 10mg se puede emplear para reducir el deterioro ejecutivo, pero no el deterioro cognitivo general. Memantina ha sido efectiva en demencia vascular pero no probada en CADASIL



Resumen y exhortación

CADASIL



CADASIL es una condición hereditaria de los vasos cerebrales que impacta a los jóvenes



Identifique los síntomas y potenciales riesgos del CADASIL

lesiones isquémicas subcorticales, migrañas con aura, disturbios del humor, deterioro cognitivo ejecutivo, historial familiar de isquemia, ausencia factores de riesgo, neuroradiografía positiva.



Oriente al paciente y los familiares

necesidad de prueba genética, evaluación neuropsicológica de base.



Refiera

Neurólogo, cardiólogo, neuropsicólogo, geneticista competente.

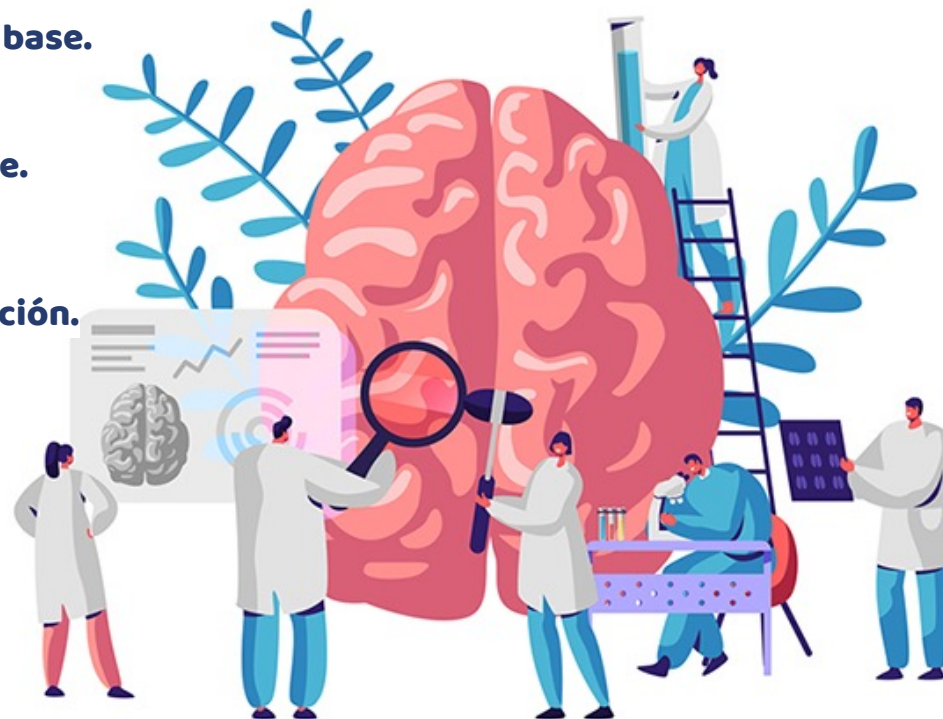


Reafirme

Diagnóstico temprano = mejor pronóstico y manejo de la condición.

Se puede prevenir el deterioro súbito, rápido y severo.

Todos los días aprendemos más sobre como diagnosticar.
y tratar mejor la condición de CADASIL.





Referencias



Benisty, S., & Chabriat, H. (2020). The Neurovascular Neuropsychology of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) and Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS). In *Neurovascular Neuropsychology* (pp. 139-159). Cham: Springer International Publishing.

do Nascimento Carvalho, M. D. S., de Oliveira Santos, J. A., da Rocha Carvalho, M., Barbosa, N. D., de Melo, L. C., da Costa, F. H. M., ... & Trindade Filho, E. M. (2022). Clinical manifestations, laboratorial findings and mechanisms of CADASIL: An integrative review. *Research, Society and Development*, 11(5), e21311528005-e21311528005.

Caeiro, L., & Ferro, J. M. (2006). Cognitive profile in CADASIL patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(2), 144–145. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074583>

Guo, Y., Hao, J., Zhu, R., Bai, L., Shan, Y., Sun, Y., ... & Ling, C. (2024). Decreased retinal vascular density is associated with cognitive impairment in CADASIL: an optical coherence tomography angiography study. *Neurological Sciences*, 1-9.

Irizarry, W. R., Arango-Lasprilla, J. C., & Vélez, R. S. (2022). *Envejecimiento y las demencias*. Editorial El Manual Moderno.

Karlsson, W. K., Sørensen, C. G., & Kruuse, C. (2017). L-arginine and L-NMMA for assessing cerebral endothelial dysfunction in ischaemic cerebrovascular disease: A systematic review. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 44(1), 13–20. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12679>

Khan, A., Abedi, V., Li, J., Malik, M. T., Esch, M., & Zand, R. (2020). CADASIL vs. Multiple Sclerosis: Is It Misdiagnosis or Concomitant? A Case Series. *Frontiers in neurology*, 11, 860. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00860>

Li, P., Huang, Q., Ban, S., Qiao, Y., Wu, J., Zhai, Y., ... & Su, J. (2023). Altered Default Mode Network Is Associated With Cognitive Impairment. *The Role of Neuroimaging in Cerebral Small Vessel Disease*, 16648714.

Lee, R. M. J. (2020). Executive function and CADASIL in MRI brain scans.



Referencias



Locatelli, M., Padovani, A., & Pezzini, A. (2020). Pathophysiological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Frontiers in pharmacology*, 11, 321. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00321>

Marcolini, S., Mondragón, J. D., Bron, E. E., Biessels, G. J., Claassen, J. A., Papma, J. M., ... & De Deyn, P. P. (2024). Small vessel disease burden and functional brain connectivity in mild cognitive impairment. *Cerebral circulation-cognition and behavior*, 6, 100192.

Meschia, J. F., Worrall, B. B., Elahi, F. M., Ross, O. A., Wang, M. M., Goldstein, E. D., ... & Gutierrez, J. (2023). Management of inherited CNS small vessel diseases: the CADASIL example: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*.

Muiño, E. (2020). Análisis de la etiopatogenia del cadasil mediante estudios transcriptómicos y estimación del pronóstico tras el ictus isquémico en el cadasil.

Pan, A. P., Potter, T., Bako, A., Tannous, J., Seshadri, S., McCullough, L. D., & Vahidy, F. S. (2023). Lifelong cerebrovascular disease burden among CADASIL patients: analysis from a global health research network. *Frontiers in neurology*, 14, 1203985. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1203985>

Taylor, M. H., & Doody, G. A. (2008). CADASIL: a guide to a comparatively unrecognized condition in psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment*, 14(5), 350–357. doi:10.1192/apt.bp.107.004655

Tian, R., Zhang, Y., Liu, F., Xue, X., Zhang, Y., Tian, Z., ... & Zhang, N. (2023). A neuropsychological profile and its correlation with neuroimaging markers in patients with subcortical ischaemic vascular dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 38(3), e5900.