

**seram 34**

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

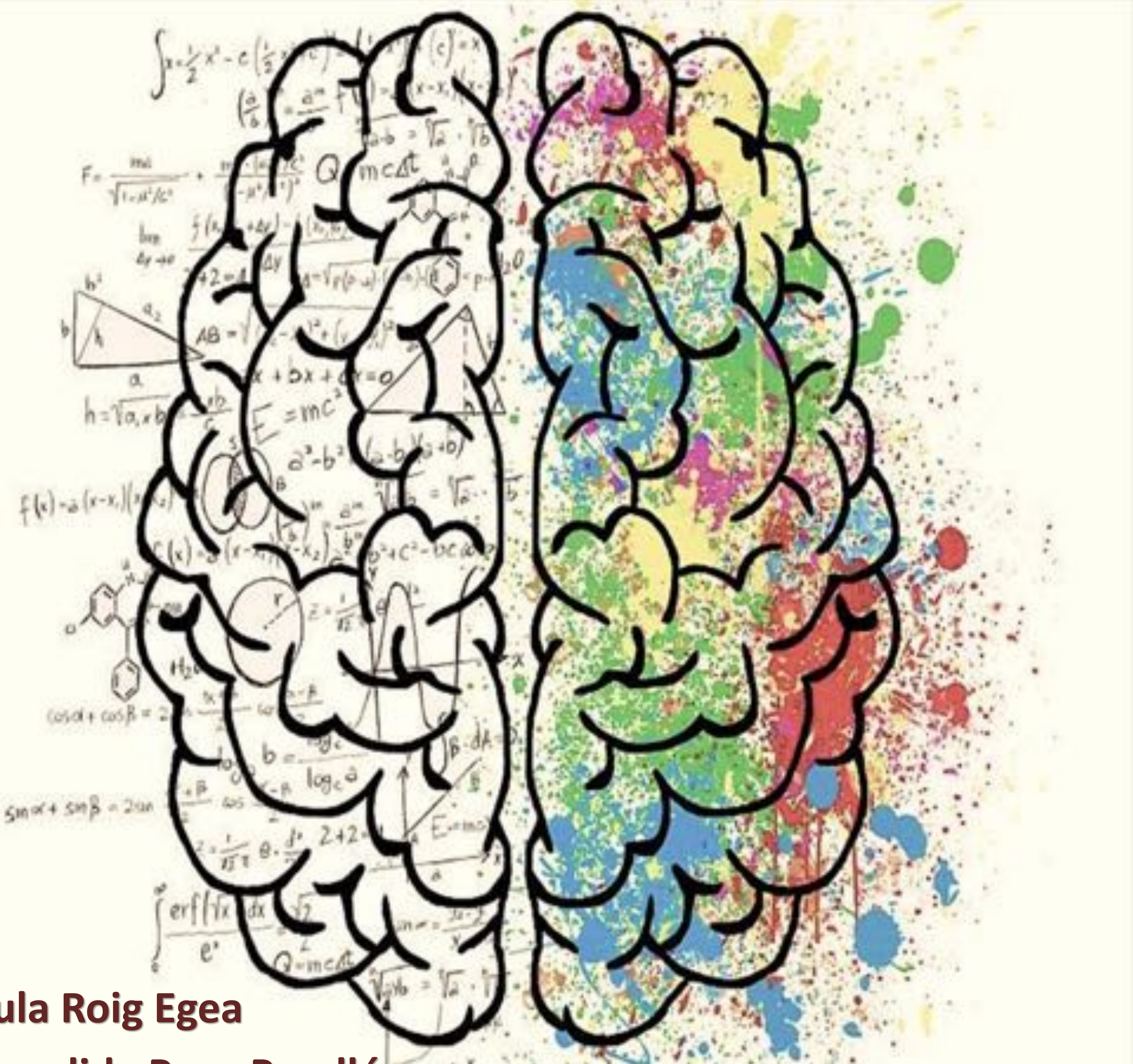
PAMPLONA 24 MAYO  
27 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

# CONOCIENDO EL CADASIL

## HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE UNA ENFERMEDAD RARA



**Paula Roig Egea**

**Margalida Pons Perelló**

**Beatriz Miriam Rodríguez Chikri**

**Josep Castell Aulet**

**Rosalina Grau Sola**

**María José Picado Valles**

# Objetivos docentes

Describir los hallazgos característicos en resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC) de pacientes con diagnóstico de arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL).

# Revisión del tema

- El síndrome CADASIL es una **demencia vascular con herencia autosómica dominante** causada por la mutación del gen NOTCH 3.
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**
  - ✓ Las manifestaciones clínicas incluyen migraña con aura, accidente cerebrovascular isquémico transitorio recurrente, trastornos psiquiátricos, ataques epilépticos y demencia.
  - ✓ Los pacientes típicamente se vuelven sintomáticos en la edad adulta (30-50 años de edad).
- **GENÉTICA:**
  - ✓ El CADASIL está causado por mutaciones dentro del dominio de repetición del factor de crecimiento epidérmico del **gen NOTCH3** localizado en el cromosoma 19p13.
  - ✓ Se han descrito más de 150 mutaciones, y casi todas implican una ganancia o pérdida de un residuo de cisteína.
  - ✓ El exón 4 es la ubicación más frecuente de la mutación del gen NOTCH3 en la población europea, seguida de los exones 8 y 3.
  - ✓ Las mutaciones de novo del gen NOTCH3 son muy raras.
- **HISTOLOGÍA:**
  - ✓ La lesión vascular que causa CADASIL es una arteriopatía no arteriosclerótica no amiloide.
  - ✓ Se produce una acumulación de sustancias granulares y osmófilas en la membrana basal del músculo liso vascular (MBMLV) como hallazgo histopatológico básico.
  - ✓ Las arterias cerebrales perforantes pequeñas son las más frecuentemente afectadas. También pueden estar afectadas, aunque en menor medida, las arterias extracerebrales, como las arteriolas de la piel.
  - ✓ Inicialmente, se produce un engrosamiento y un aumento de la matriz extracelular de la MBMLV, gradualmente sufrirá una degeneración con fibrosis mural que acabará provocando una estenosis de la luz del vaso. Además, las arteriolas cerebrales pierden la capacidad de autorregulación, volviéndose así funcionalmente dependientes de la presión arterial. Estos cambios en los vasos son los que provocan los infartos en la sustancia blanca, la sustancia gris profunda y la protuberancia.
- **DIAGNÓSTICO:**
  - ✓ El diagnóstico de CADASIL se realiza con los síntomas típicos y hallazgos característicos de imagen y se confirma mediante un análisis genético.
  - ✓ Los hallazgos en RM son hiperintensidades confluentes de la sustancia blanca (HSB) predominantemente en polo anterior del temporal y a nivel fronto-parietal, infartos lacunares y microhemorragias.
  - ✓ En pacientes sintomáticos, vamos a encontrar RM patológicas siempre, pero también se han detectado anomalías en individuos asintomáticos con presencia de la mutación. Los resultados de varios estudios han establecido una asociación entre las anomalías en la RM y la gravedad clínica de la enfermedad.

# Hallazgos en RM

## • HIPERINTENSIDADES EN SUSTANCIA BLANCA (HSB)

- ✓ Se ven como regiones de mayor intensidad de señal en las secuencias T2W y FLAIR.
- ✓ Las HSB tienden a ser simétricas y bilaterales, y generalmente se encuentran en la sustancia blanca de la región periventricular, en la sustancia blanca subcortical y profunda.
- ✓ Las regiones predominantemente afectadas son la **frontal, parietal y temporal anterior**, seguidas de las cápsulas externas. El lóbulo occipital está notablemente menos afectado.
- ✓ Hay una relativa preservación de las fibras arqueadas (sustancia blanca yuxtacortical), la corteza, el cuerpo caloso y las áreas infratentoriales.
- ✓ Estudios recientes han reconocido al **lóbulo temporal anterior y a las cápsulas externas** como sitios de predilección por las HSB. Estas zonas, cuando están afectadas, son muy útiles para diferenciar esta entidad de otras enfermedades de pequeño vaso. Según Marcus et al., la afectación del lóbulo temporal anterior tiene una especificidad mucho mayor para el diagnóstico de CADASIL que la afectación de las cápsulas externas, siendo la especificidad del 100% en comparación con el 45% respectivamente, mientras que la sensibilidad es aproximadamente la misma (90% frente al 93%). La afectación del lóbulo temporal anterior puede estar ocasionalmente ausente, especialmente en la población asiática de CADASIL.
- ✓ Otras regiones, como la sustancia blanca temporal posterior y occipital, los ganglios basales, el tálamo y la cápsula interna, así como la protuberancia, están menos afectadas.
- ✓ Tratar de diferenciar entre las hiperintensidades causadas por CADASIL de las causadas por otras enfermedades de pequeño vaso o causadas por esclerosis múltiple (EM) mediante la RM puede ser muy difícil.

ENFERMEDAD PEQUEÑO VASO	CADASIL	ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Hiperintensidades inespecíficas a nivel periventricular, frontal, parietal, occipital y en tronco del encéfalo, sin observar una clara predilección por el polo anterior del temporal ni por la cápsula externa	Prevalencia característica con mayor carga significativa de lesiones en el <b>lóbulo temporal anterior y por la cápsula externa</b>	La médula espinal está afectada con frecuencia, mientras en CADASIL las lesiones están prácticamente ausentes
Suelen ser pacientes de edad más avanzada, mayores de 50 años	Pacientes jóvenes, la clínica comienza hacia los 20-30 años (menores de 50 años)	Las lesiones periventriculares frecuentemente son ovoideas y orientadas perpendicularmente a los ventrículos laterales, no así en el CADASIL
Los infartos lacunares y las microhemorragias también se observan en la microangiopatía, por lo que no son característicos del CADASIL únicamente	También presentan infartos lacunares y microhemorragias similares a los de la microangiopatía pero que no están presentes en pacientes con EM	La afectación del <b>cuerpo caloso</b> es un rasgo característico, mientras en el CADASIL se ve relativamente preservado
		El realce con gadolinio de las HSB se produce con frecuencia, no se ha descrito en pacientes con CADASIL

Tabla resumen del principal diagnóstico diferencial.

# Hallazgos en RM

- **INFARTOS LACUANRES**

- ✓ Los infartos lacunares son defectos del parénquima que no comprometen a la sustancia gris cortical.
- ✓ Los infartos lacunares en CADASIL se localizan en los centros semioviales, en el tálamo, los ganglios basales y la protuberancia.
- ✓ Presentan la misma intensidad de señal que el líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias de RM, con un diámetro mayor de 2 mm.
- ✓ En las lesiones de menos de 2 mm de diámetro hay que hacer el diagnóstico diferencial con los espacios de Virchow-Robin dilatados.

- **MICROSANGRADOS**

- ✓ Se representan como áreas focales de pérdida de señal en secuencias potenciadas en T2, que aumentan de tamaño en T2 \* (eco de gradiente) con un diámetro inferior a 10 mm.
- ✓ Las zonas más afectadas son las áreas corticales/subcorticales, la sustancia blanca, el tálamo y el tronco del encéfalo. Por lo general, siempre se encuentran fuera de las lesiones isquémicas.
- ✓ Pacientes con una alta carga lesional en la RM presentan un **mayor riesgo de progresión** de la enfermedad, pudiendo requerir de una monitorización clínica y un seguimiento por RM más frecuente. Mientras que un paciente con baja carga lesional probablemente tenga un pronóstico relativamente bueno durante los próximos 5-10 años y requerirá una monitorización menos frecuente.

# Casos

- Incluimos cuatro pacientes, dos mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre los 26 y 44 años.
- Los estudios se realizaron con una RM de 1,5T y una de 3T. El protocolo incluía las secuencias SET1, SET2, FLAIR y DWI. No requirieron la administración de contraste intravenoso.
- Todos los pacientes mostraron hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular, subcortical y profunda en el temporal anterior y a nivel fronto-parietal bilateral.

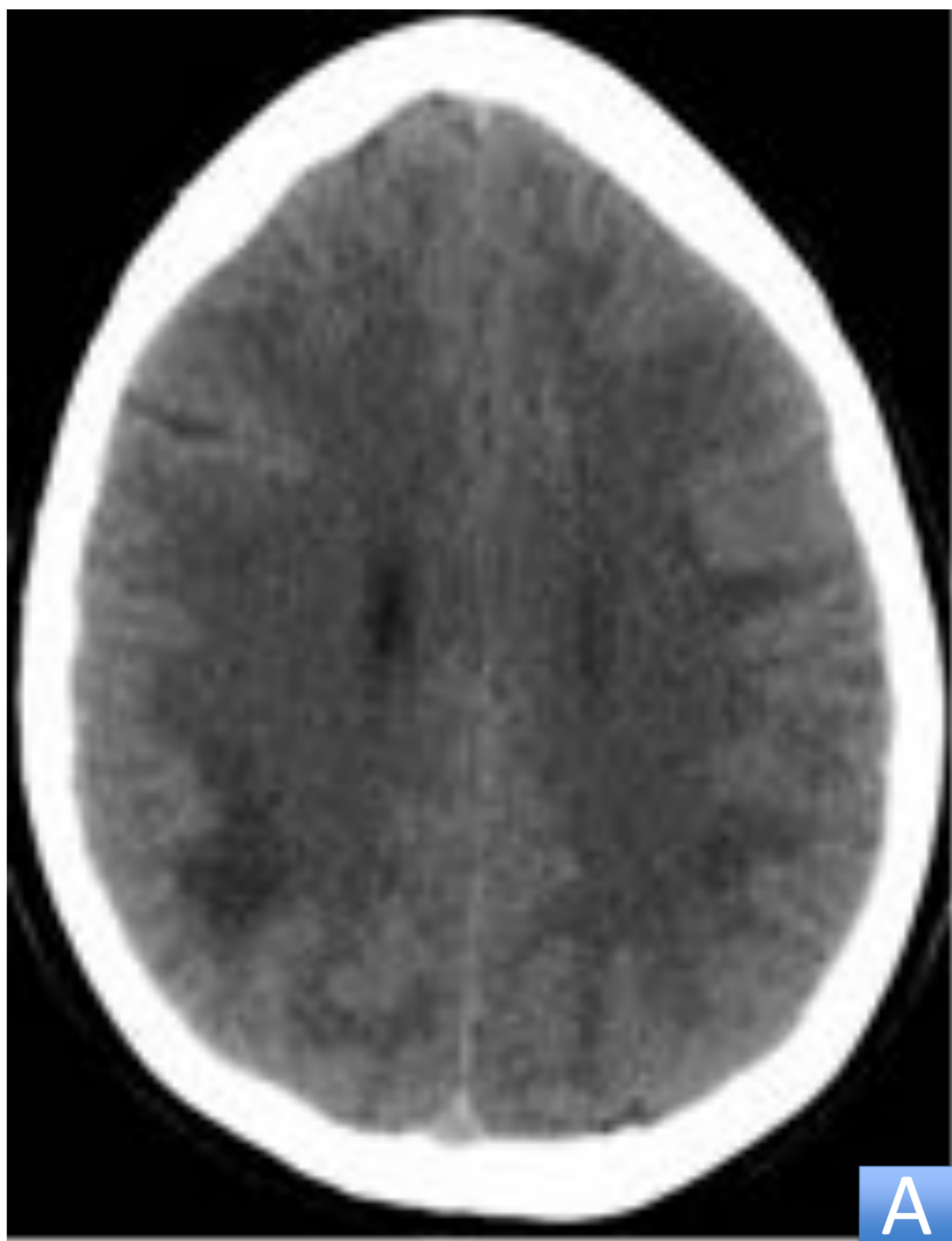
# Casos

- **CASO 1**

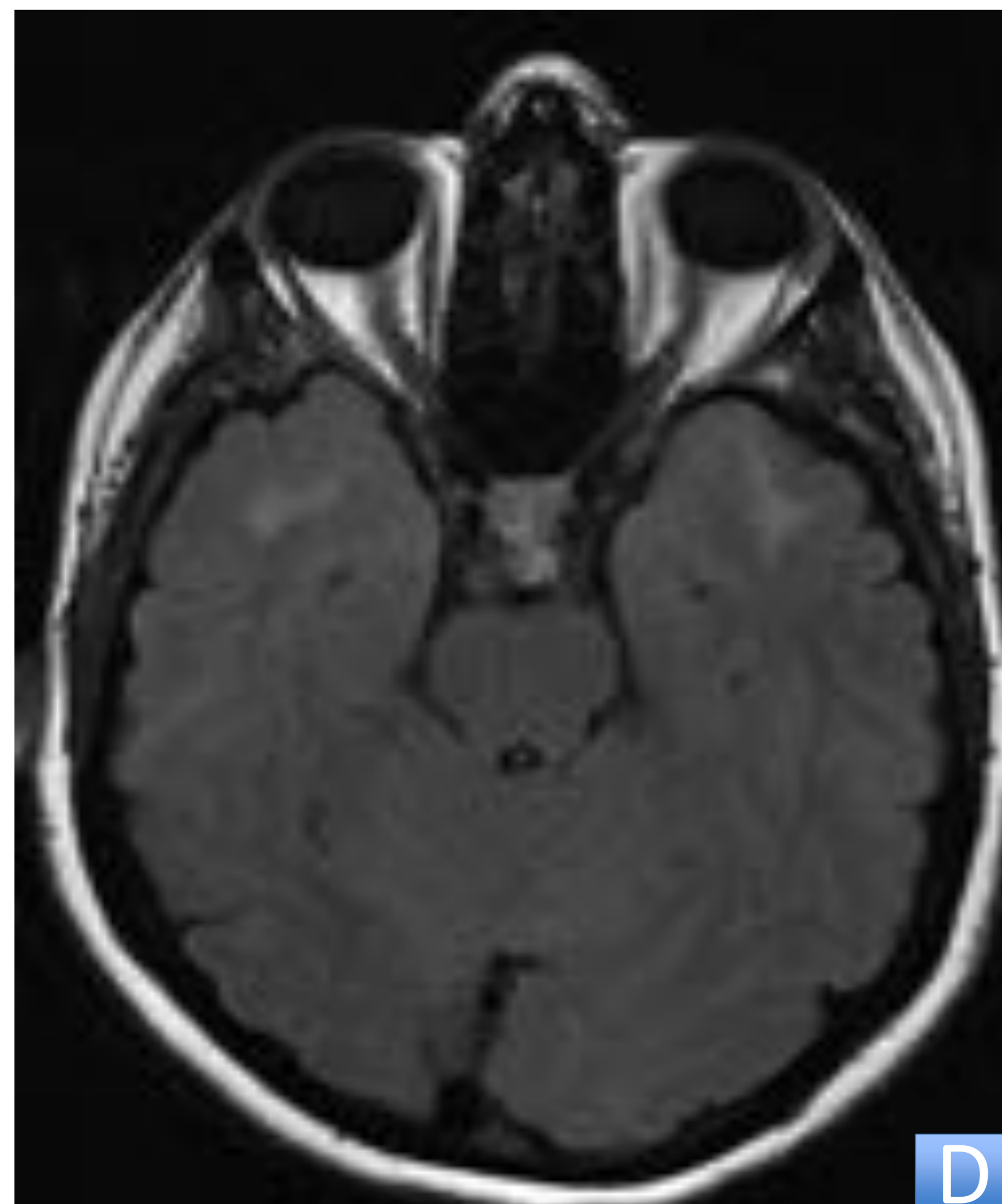
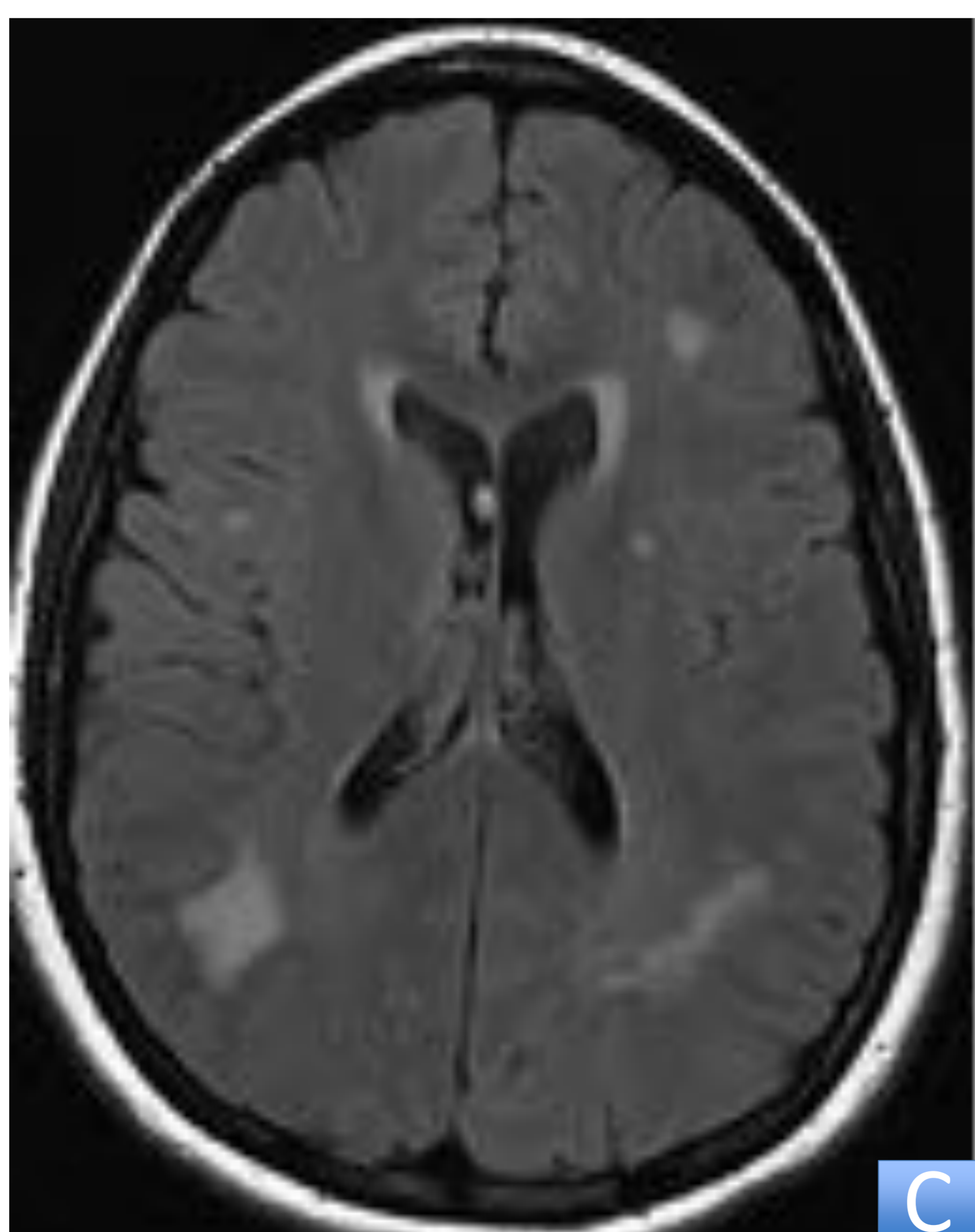
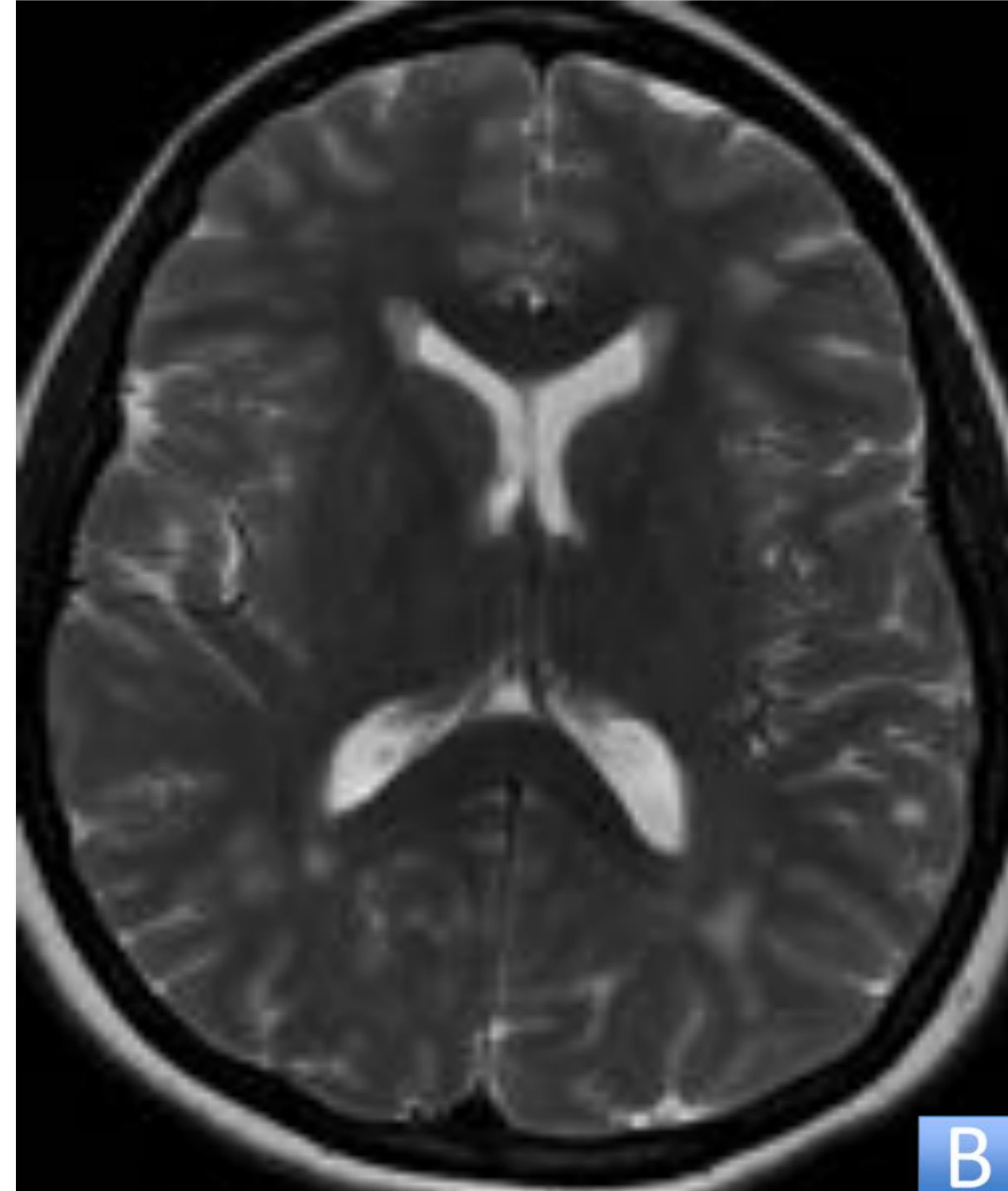
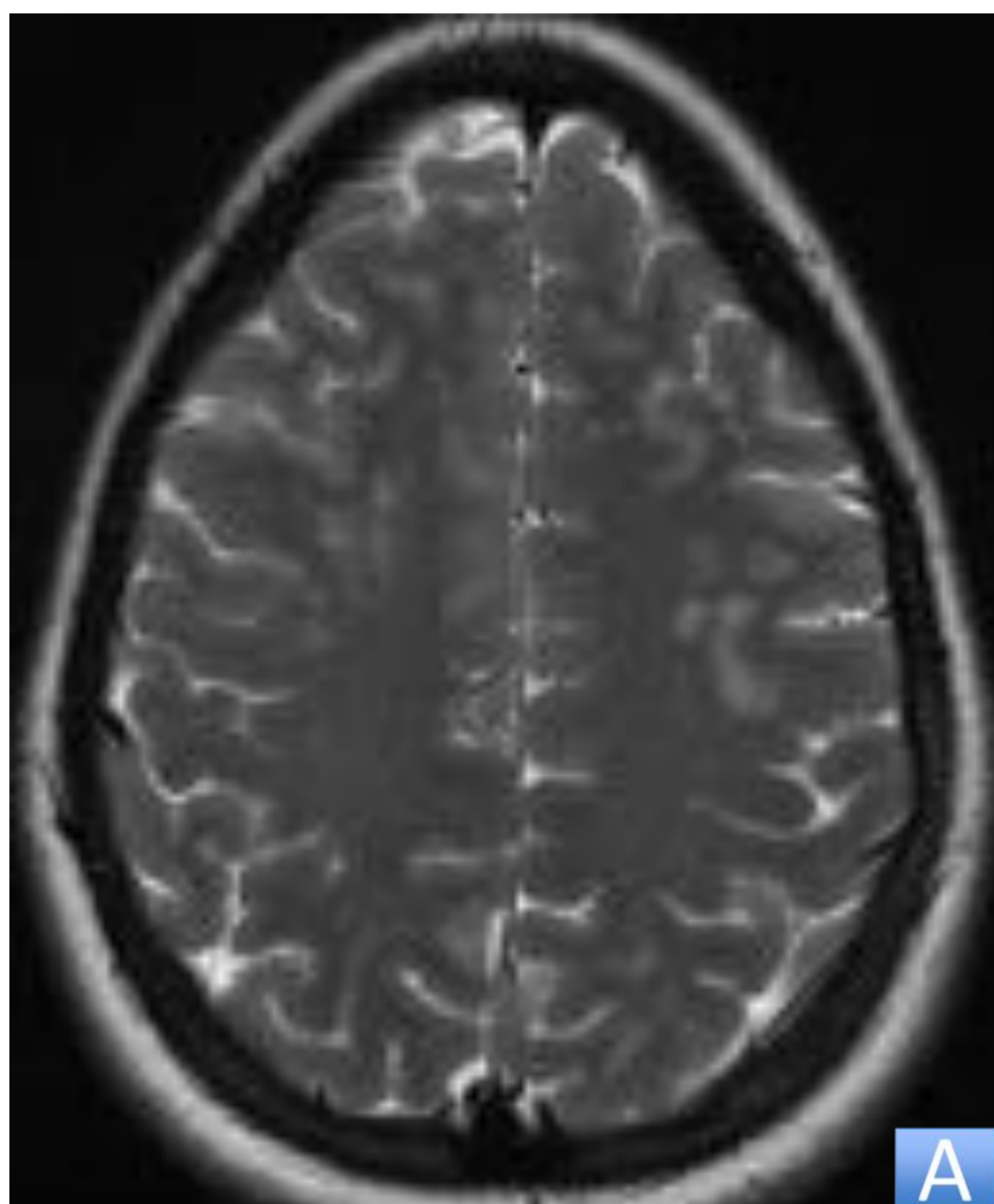
- ✓ Mujer de 21 años que consultó por cefalea de características migrañosas y vómitos intensos.
- ✓ En la exploración física se objetivó debilidad y parestesias en miembro superior derecho.
- ✓ Antecedentes familiares: Padre murió a los 44 años debido a un accidente cerebrovascular. También sufría de migraña.
- ✓ El estudio genético mostró que era portadora de la mutación Cys128> Gly en el exón 4 del gen NOTCH3.

## Casos

- CASO 1**



TC axial sin contraste muestra: A) hipodensidades en la sustancia blanca subcortical frontal derecha y parietal bilateral; B) hipodensidades en la sustancia blanca subcortical en el polo anterior del temporal.



Imágenes axiales T2 y FLAIR muestran cambios característicos del CADASIL: A) hiperintensidades confluentes en sustancia blanca subcortical y profunda fronto-parietal bilateral; B) hiperintensidad periventricular y pequeños infartos lacunares en GB.  
Imágenes FLAIR axial muestra: C) hiperintensidades periventriculares, en la sustancia blanca subcortical y profunda; D) hiperintensidades confluentes en sustancia blanca del polo anterior del temporal anterior.



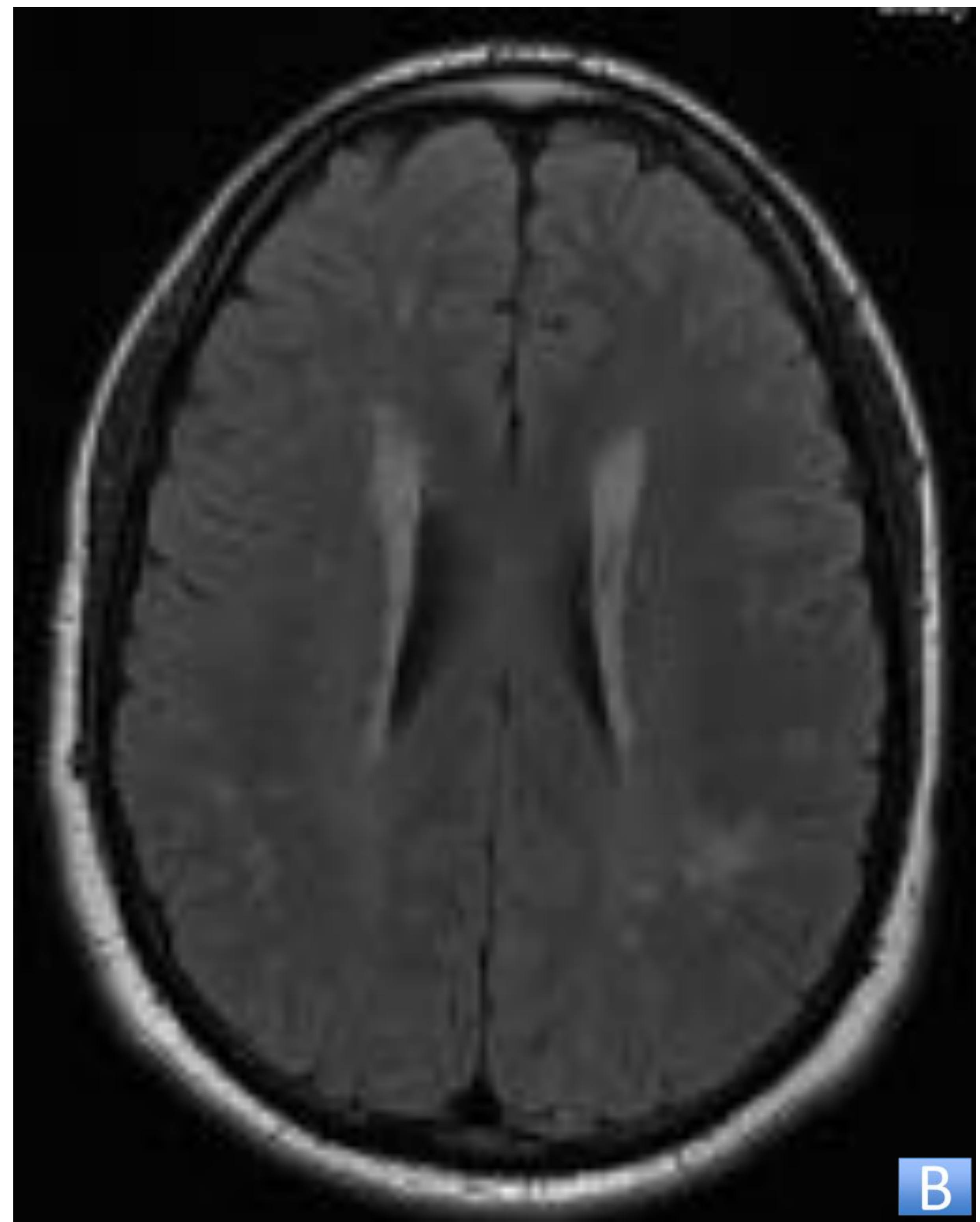
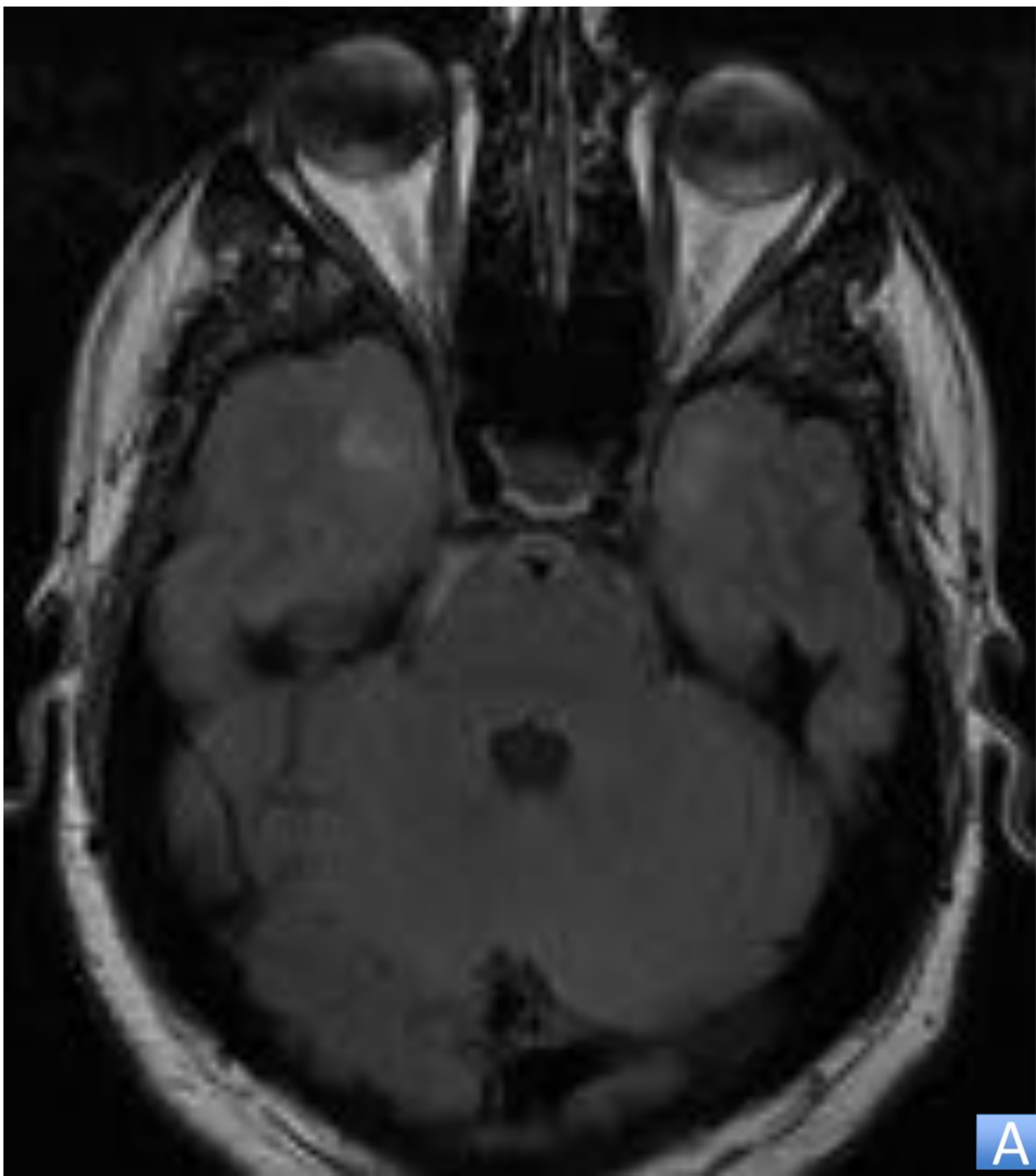
# Casos

- **CASO 2**

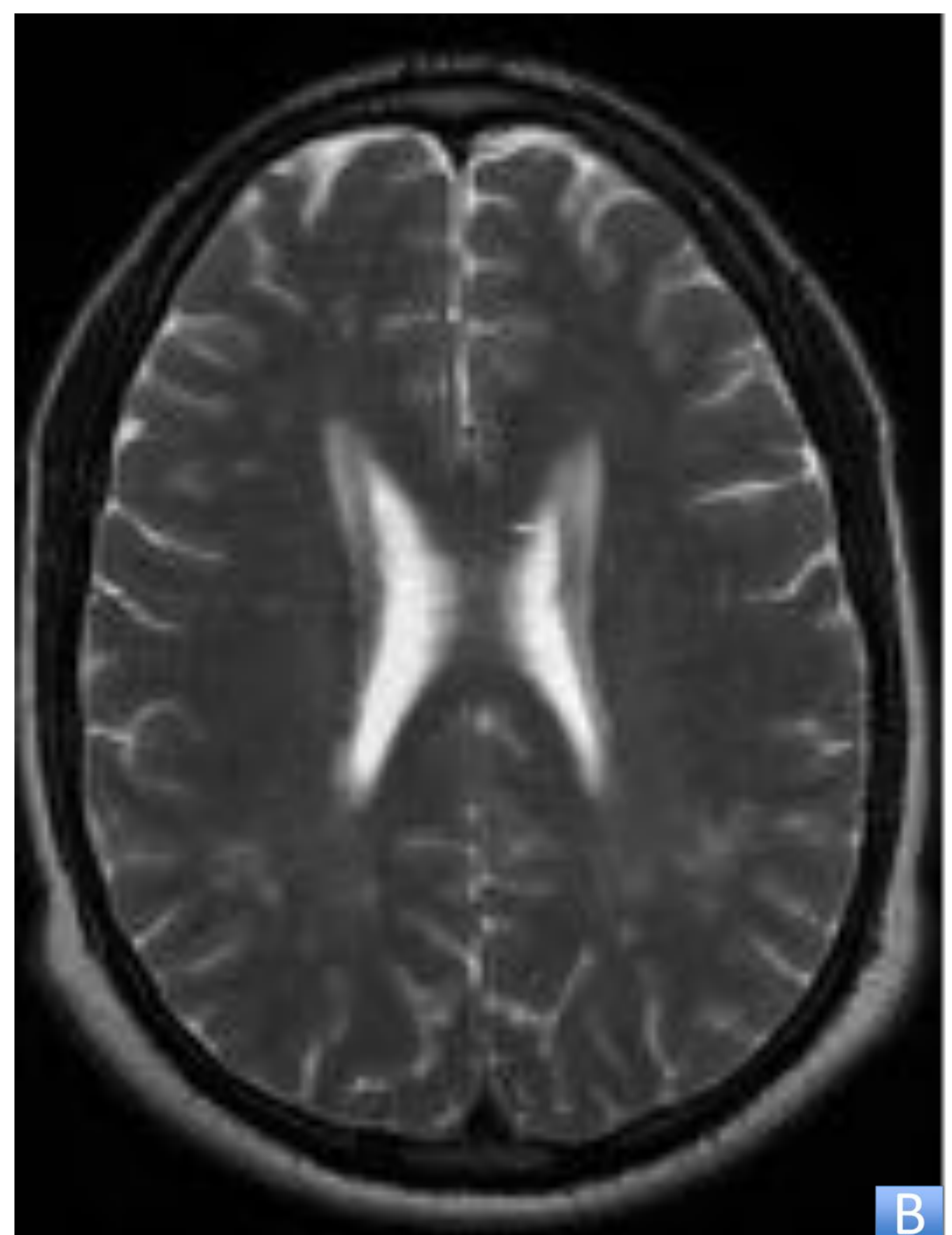
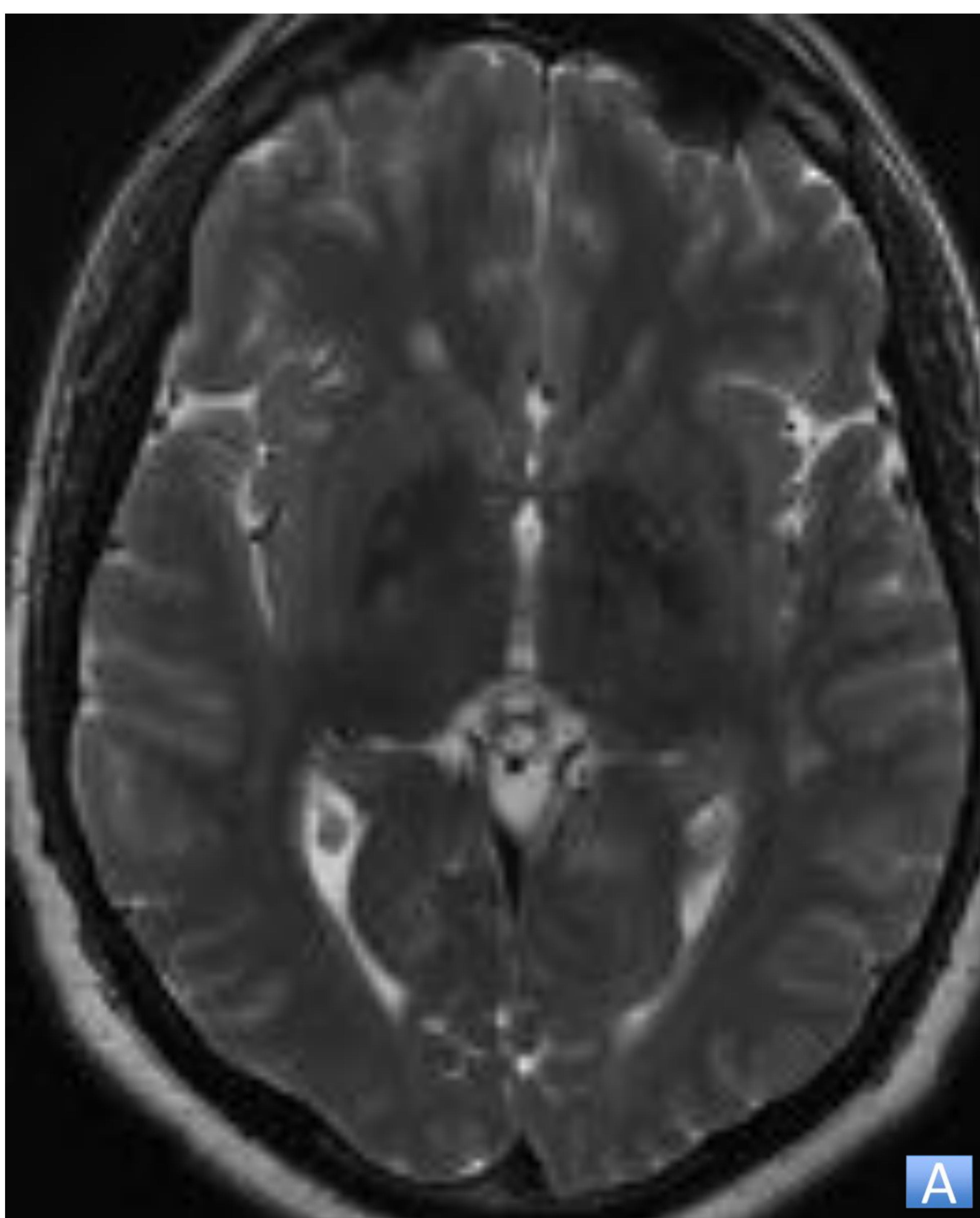
- ✓ Varón de 23 años que se encontraba en estudio porque a la hermana gemela se le diagnosticó de enfermedad de CADASIL (mutación en el gen NOTCH3).
- ✓ Únicamente había presentado ocasionalmente algún dolor de cabeza punzante de segundos de duración sin otra sintomatología asociada.
- ✓ El examen neurológico fue normal.
- ✓ Antecedentes familiares: Padre, que también sufría de migrañas, murió a los 44 años debido a un accidente cerebrovascular.
- ✓ El estudio genético mostró que era portador de la mutación Cys128> Gly en el exón 4 del gen NOTCH3.

# Casos

- CASO 2**



Axial FLAIR muestra: A) hiperintensidad en sustancia blanca del temporal anterior; B) hiperintensidades periventriculares y en sustancia blanca subcortical y profunda frontal y parietal bilateral.



Axial T2 muestra: A) hiperintensidades características en ambas cápsulas externas; B) hiperintensidades periventriculares y en sustancia blanca subcortical y profunda fronto-parietal bilateral.  
No presentaba microsangrados ni infartos lacunares.

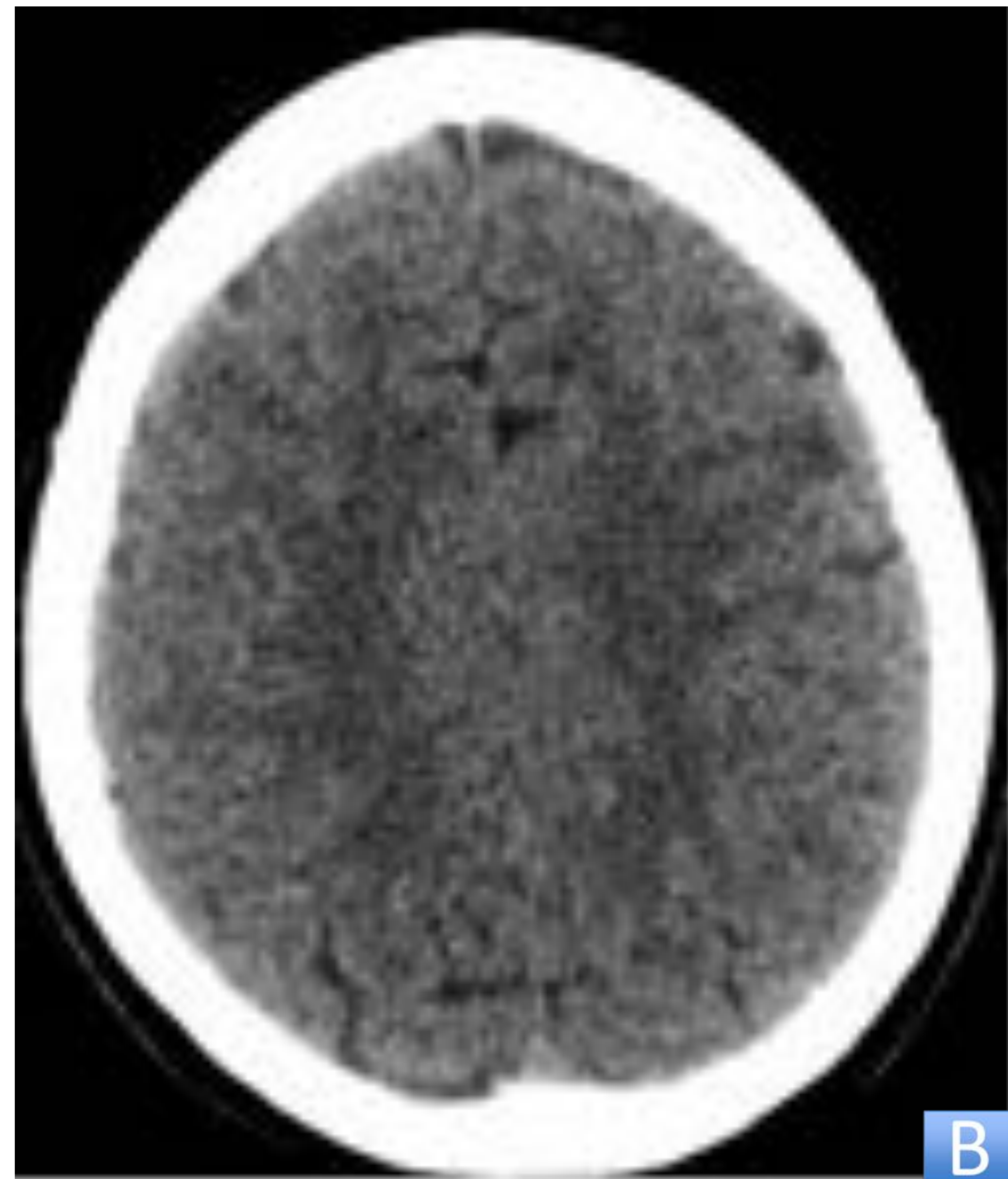
# Casos

- **CASO 3**

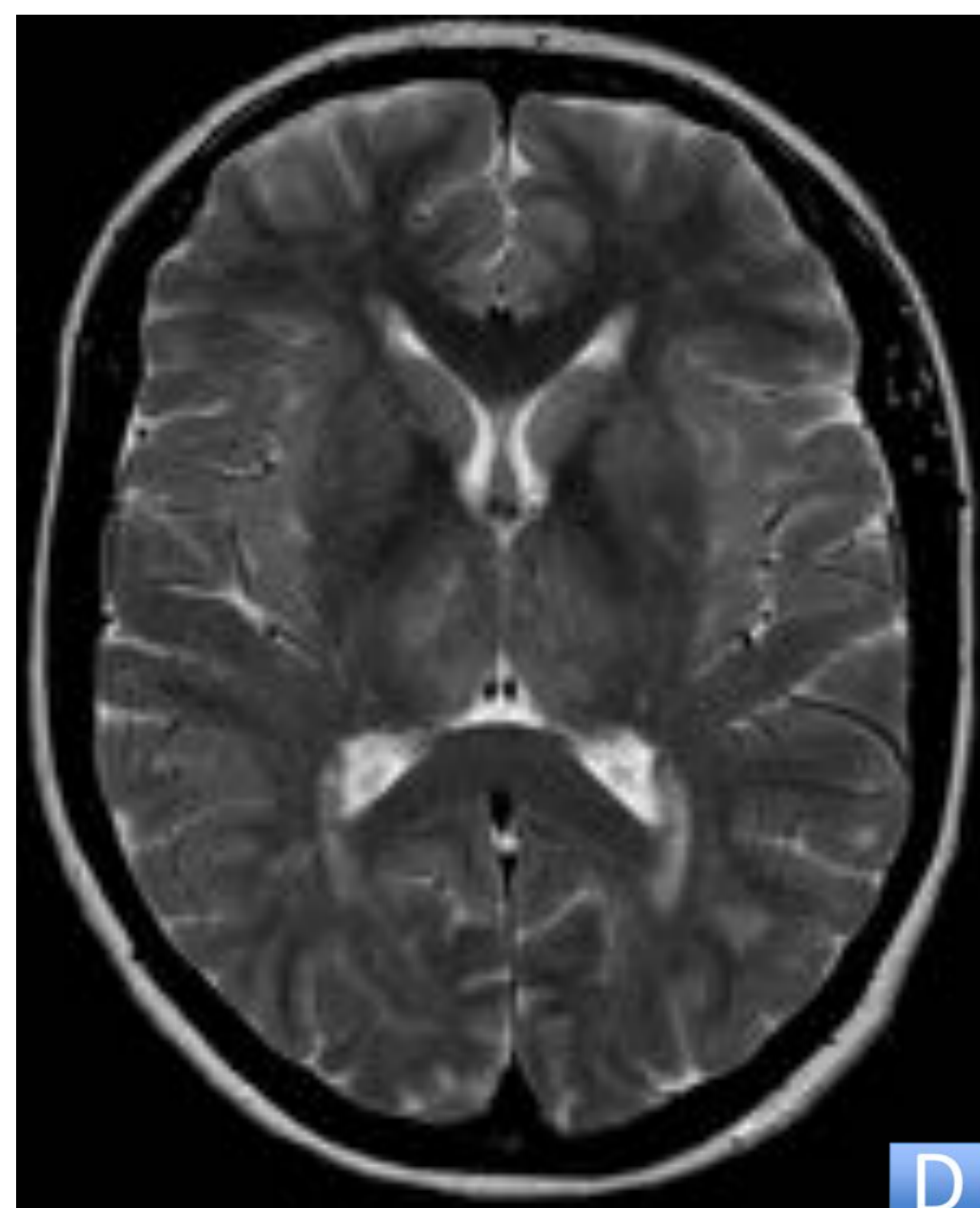
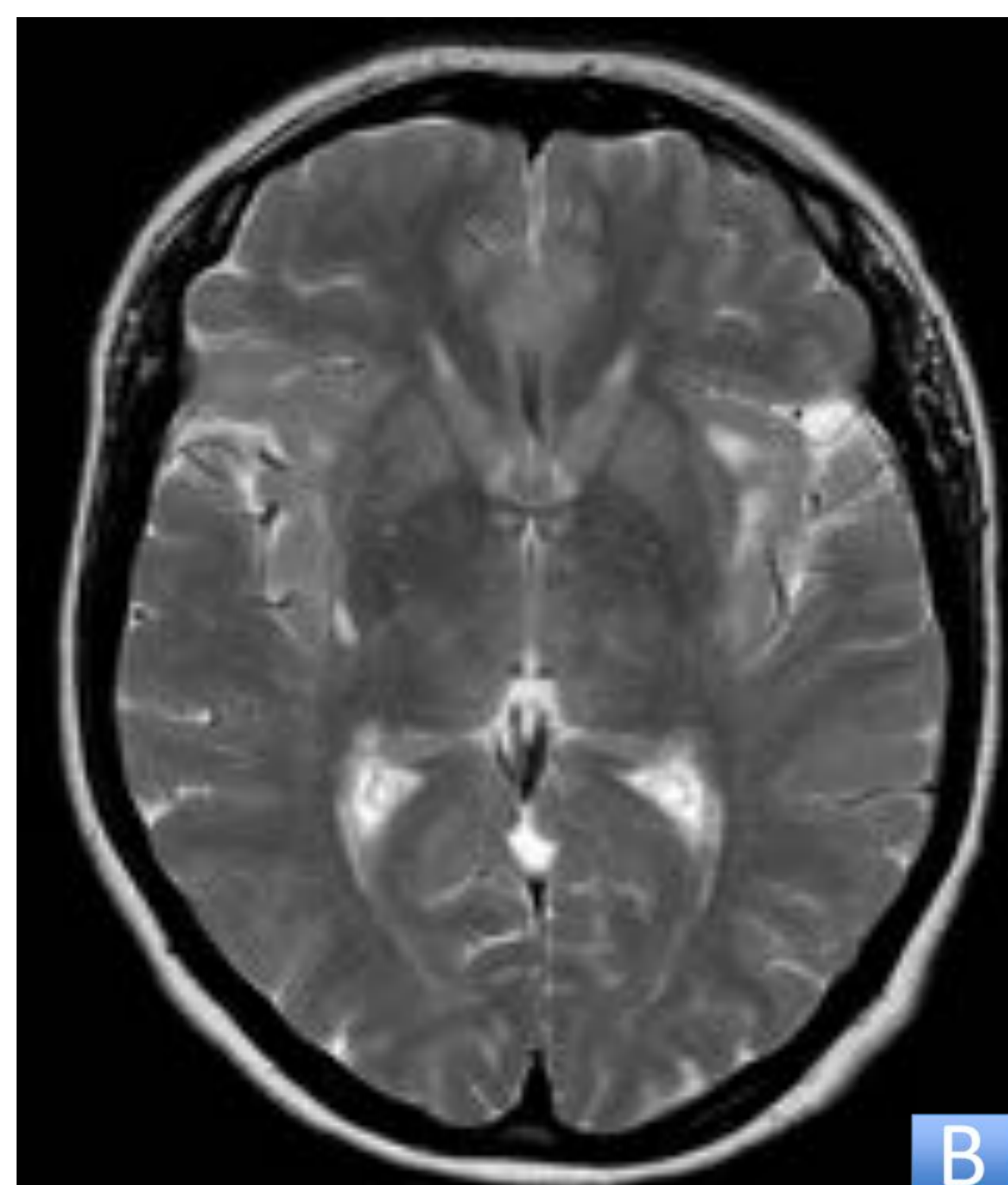
- ✓ Mujer de 35 años de edad que consultó por un déficit neurológico focal y transitorio con características sugestivas de migraña.
- ✓ Sin antecedentes familiares.
- ✓ El estudio genético mostró que era portadora de la mutación c227G> T (p. Cys76Phe) en el exón 4 del gen NOTCH3.

# Casos

- CASO 3**



TC axial sin contraste muestra: A) hipodensidad en el polo anterior de ambos temporales; B) hipodensidad en la sustancia blanca subcortical frontal izquierda.



Axial T2 muestra: A) hiperintensidades confluentes en sustancia blanca subcortical de ambos polos anteriores del temporal; B) hiperintensidades en capsulas externas; C) hiperintensidad en protuberancia; D) hiperintensidades periventriculares, en el tálamo y en sustancia blanca profunda.

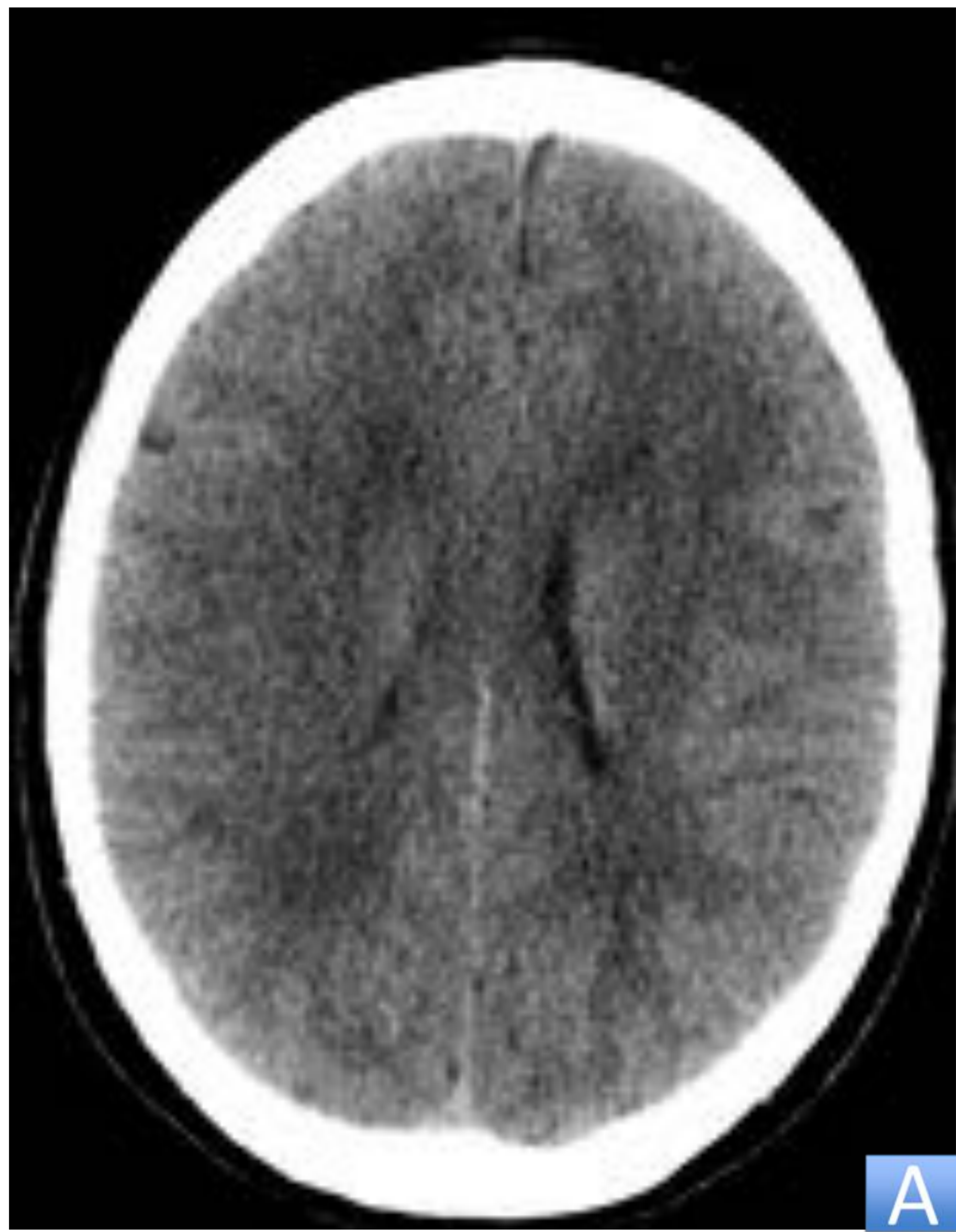
# Casos

- **CASO 4**

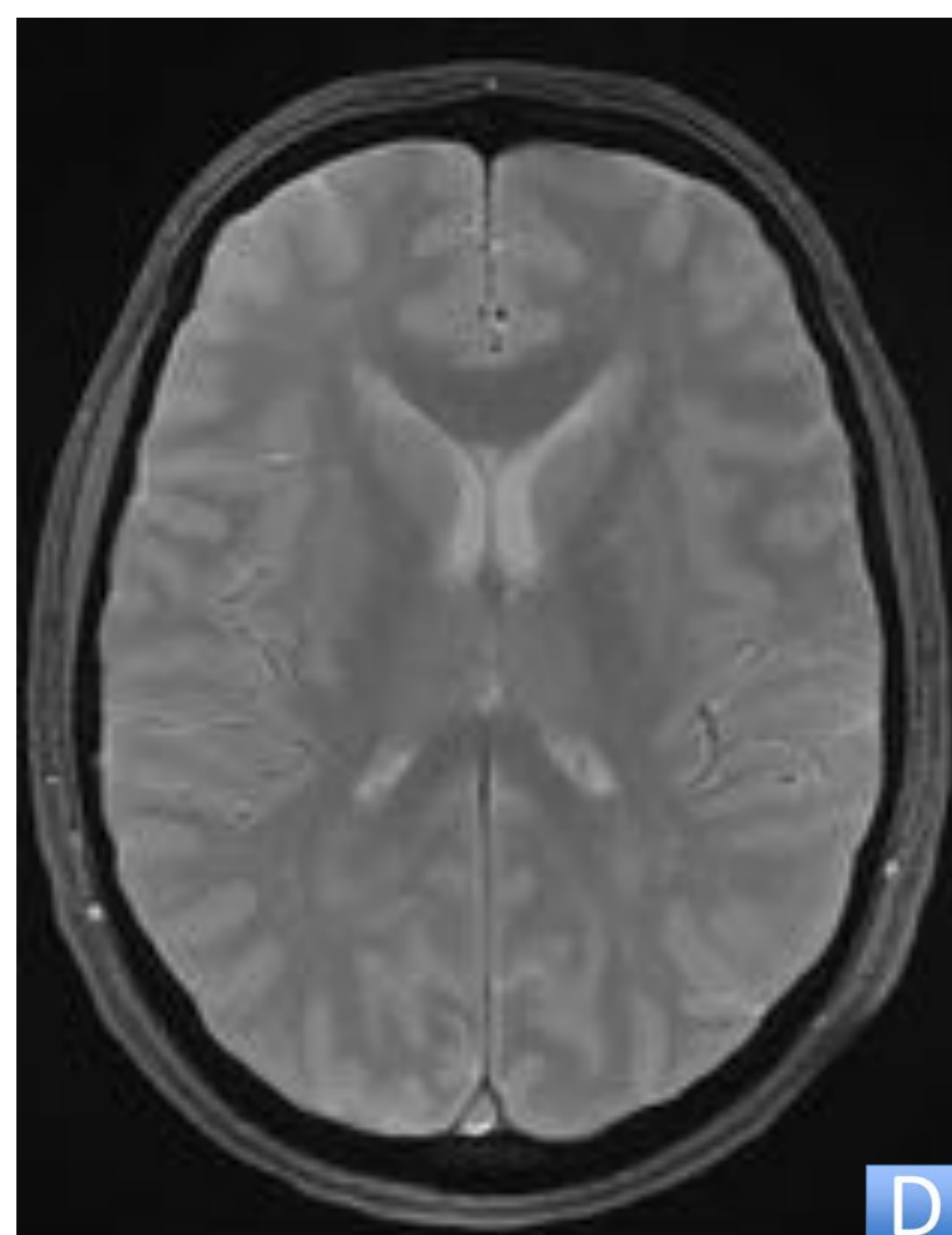
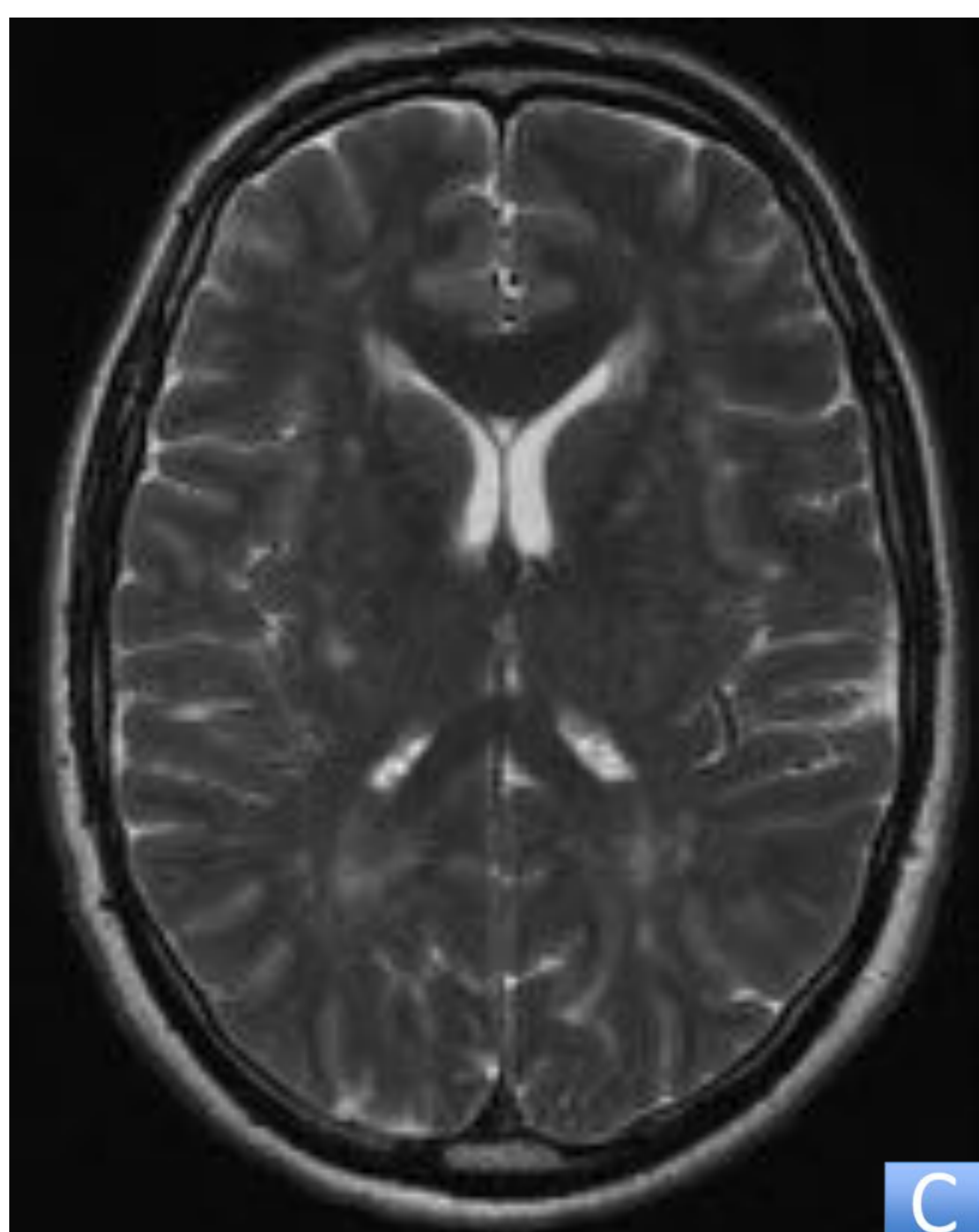
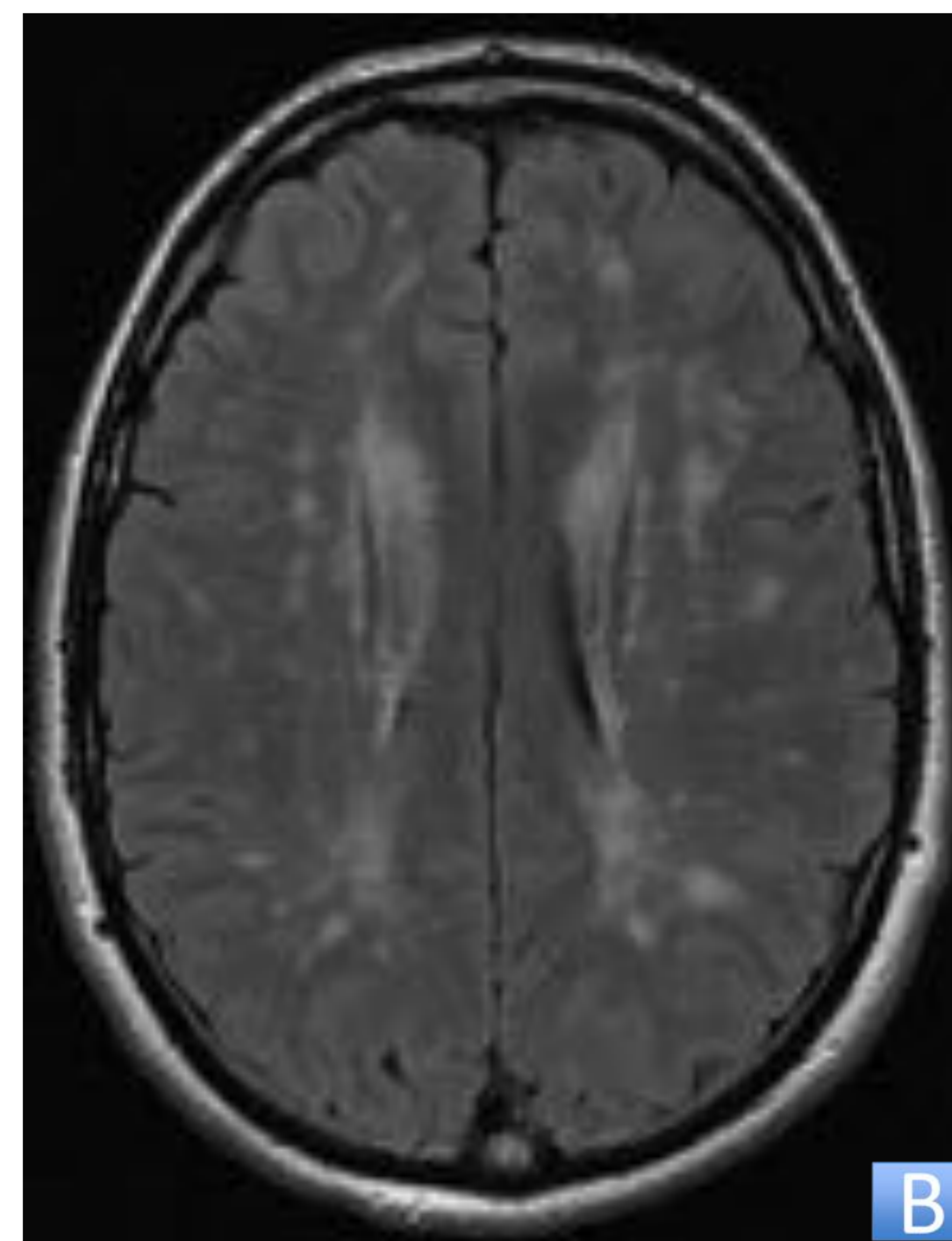
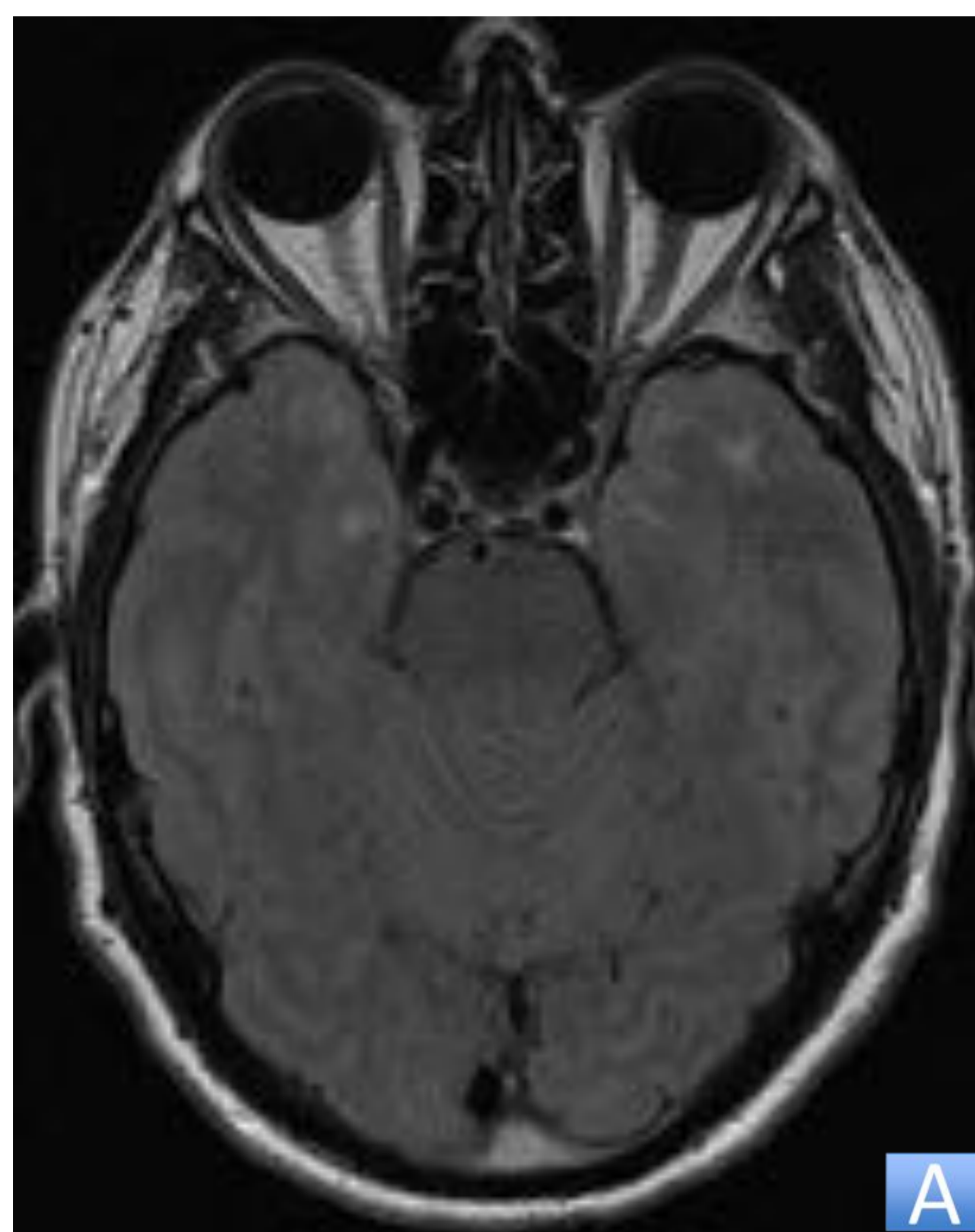
- ✓ Varón de 44 años con un aura atípica prolongada que fue diagnosticada como posible AIT en territorio indeterminado.
- ✓ No tiene antecedentes familiares.
- ✓ El estudio genético mostró que era portador de la mutación c.2953 C> T (p. Arg985Cys) en el gen NOTCH3.

# Casos

- CASO 4**



TC axial sin contraste muestra: hipodensidades periventriculares y lesiones confluentes de materia blanca.



Axial FLAIR muestra: A) lesiones hiperintensas de sustancia blanca subcortical temporal anterior bilateral; B) hiperintensidades periventriculares, en sustancia blanca subcortical y profunda fronto-parietal bilateral. Axial T2 muestra: C) hiperintensidades en sustancia blanca y pequeños infartos lacunares en GB. Axial GRE: D) no se observan microsangrados.

## Nuestros casos

- RESUMEN DE HALLAZGOS**

HALLAZGOS EN RM	HIPERINTENSIDADES SUSTANCIA BLANCA	OTRAS HIPERINTENSIDADES	INFARTOS LACUNARES	MICROSAGRADOS
Paciente 1	Periventricular, SB subcortical y profunda temporal anterior y fronto-parietal	-	Ganglios basales	-
Paciente 2	Periventricular, SB subcortical y profunda temporal anterior y fronto-parietal Cápsulas externas	-	-	-
Paciente 3	Periventricular, SB subcortical y profunda temporal anterior y fronto-parietal	Protuberancia y tálamo	-	-
Paciente 4	Periventricular, SB subcortical y profunda temporal anterior y fronto-parietal Cápsulas externas	-	Ganglios basales	-

# Conclusiones

- En la enfermedad de CADASIL se observa una predilección característica por el lóbulo temporal anterior y por las cápsulas externas. La afectación del temporal anterior tiene una alta especificidad para su diagnóstico.
- Todos nuestros pacientes presentaron hiperintensidades en sustancia blanca periventricular, subcortical y profunda a nivel temporal anterior y fronto-parietal bilateral.
- En dos de nuestros pacientes observamos pequeños infartos lacunares y en ninguno de ellos vimos microsangrados. Esto podría explicarse porque estos dos tipos de lesiones aparecen a partir de la 4ª o 5ª década de la vida y nuestros pacientes fueron diagnosticados antes (no mayores de 45 años), con lo que no se encontrarían en una etapa tan avanzada de la enfermedad.
- La resonancia magnética es la técnica de elección en pacientes con sospecha de enfermedad CADASIL.
- El cribado de CADASIL debe ser considerado en pacientes jóvenes sin factores de riesgo vascular conAIT recurrentes, migrañas o deterioro cognitivo.



# Bibliografía

- Rivka van den Boom, MD Saskia A. J. Lesnik Oberstein, MD Michel D. Ferrari, MD, PhD Joost Haan, MD, PhD Mark A. van Buchem, MD, PhD. **Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: MR Imaging Findings at Different Ages—3rd–6th Decades.** Radiology 2003; 229:683–690.
- -Dorothee P. Auer, MD Benno Pu"tz, PhD Christoff Go"ssl, MSc Gregor-Konstantin Elbel, MD Thomas Gasser, MD Martin Dichgans, M. **Differential Lesion Patterns in CADASIL and Sporadic Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy: MR Imaging Study with Statistical Parametric Group Comparison.** Radiology 2001; 218:443–451.
- Yumi Yamamoto, MRes; Masafumi Ihara, MD; Carina Tham, MRes; Roger W.C. Low, PhD; Janet Y. Slade, BSc; Tim Moss, FRCPath; Arthur E. Oakley, MBiol; Tuomo Polvikoski, MD; Raj N. Kalaria, FRCPath. **Neuropathological Correlates of Temporal Pole White Matter Hyperintensities in CADASIL.** Stroke. 2009;40:2004-2011.
- R. van den Boom S.A.J. Lesnik Oberstein E.C.G.J. Schafrat F. Behloul H. Olofson M.D. Ferrari E.L.E.M. Bollen J. Haan M.A. van Buchem. **Radiological distinction between patients with CADASIL and MS.** Submitted Radiology.

# Bibliografía

- Dragan Stojanov, Aleksandra Aracki-Trenkic, Slobodan Vojinovic, Srdjan Ljubisavljevic, Daniela Benedeto-Stojanov, Aleksandar Tasic, Sasa Vujnovi. **Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).** Bosn J Basic Med Sci. 2015;15(1):1-8.
- Rivka van den Boom, MD Saskia A. J. Lesnik Oberstein, MD Sjoerd G. van Duinen, MD, PhD Marjolijn Bornebroek, MD, PhD Michel D. Ferrari, MD, PhD Joost Haan, MD, PhD Mark A. van Buchem, MD, PhD. **Subcortical Lacunar Lesions: An MR Imaging Finding in Patients with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy.** Radiology 2002; 224:791–796.
- Michael K. Liem, MD Saskia A. J. Lesnik Oberstein, MD, PhD Joost Haan, MD PhD Inge L. van der Neut, MSc Rivka van den Boom, MD PhD Michel D. Ferrari, MD PhD Mark A. van Buchem, MD PhD Jeroen van der Grond, PhD. **Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Progression of MR Abnormalities in Prospective 7-year Follow-up Study.** Radiology: Volume 249: Number 3—December 2008.
- Ming Yao, MD; Eric Jouvent, MD, PhD; Marco Doring, MD; Ophélie Godin, PhD; Dominique Hervé, MD; Jean Pierre Guichard, MD; Yi-Cheng Zhu, MD, PhD; Andreas Gschwendtner, MD; Christian Opherk, MD; Martin Dichgans, MD, PhD; Hugues Chabriat, MD, PhD. **Extensive White Matter Hyperintensities May Increase Brain Volume in Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy.** Stroke. 2012;43:3252-3257.
- Author: Martin Dichgans, MD. Section Editor: Scott E Kasner, Deputy Editor: John F Dashe, MD. **Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).** UptDate: Oct 13, 2016.