

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA**

CADASIL:

GENÉTICA Y CLÍNICA EN LA ISLA DE GRAN CANARIA

TESIS DOCTORAL

JORGE DELGADO PÉREZ

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, NOVIEMBRE 2015



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Programa de doctorado: Avances en Medicina Interna Bienio 2007-2009

Título de la Tesis

CADASIL: GENÉTICA Y CLÍNICA EN LA ISLA DE GRAN CANARIA

Tesis Doctoral presentada por D. Jorge Delgado Pérez

Dirigida por el Dr. Alfredo Santana Rodríguez

El/la Director/a,

(firma)

El/la Doctorando/a,

(firma)

Las Palmas de Gran Canaria, a 16 de Noviembre de 2015

AGRADECIMIENTOS

No habría una manera mejor de iniciar que agradeciendo a mi director de tesis doctoral, el Dr. D Alfredo Santana Rodríguez, el querer compartir conmigo este bonito y apasionante proyecto. Ha sido una aventura donde nunca me ha faltado su apoyo y sabios consejos para poder llevarla a buen puerto.

Agradecimientos a todos los servicios que han participado de los dos hospitales universitarios de Gran Canaria. En especial, agradecer al Dr. Otermin y el Dr. Ponce abrirme las puertas del Servicio de Radiología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

A D. Juan Manuel Periañez Hernández, neuropsicólogo del Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil, por su entrega y colaboración sin límites. Al Dr. Limiñana por su ayuda desinteresada y por regalarme horas de su tiempo libre, ha significado mucho para mí.

A todos mis compañeros del Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil. En especial al Dr. Mirdavood, por saber transmitirme su pasión por la patología cerebrovascular. A la Dra. Pinar, por mostrarme innumerables valores con los que un buen médico siempre debe contar. A la Dra. García, por su lucha continua y lo mucho que me ha enseñado sin darte cuenta. Al Dr. Amela, por confiar siempre en mí y seguir formándome cada día. Al Dr. Gutierrez, por su sencillez y compañerismo.

A todos mis amigos por el soporte durante tantos años. En especial a Carlos, Ramiro, Dani, Javier y Airam, sin ellos la Facultad de Medicina nunca hubiera sido tan especial. A David por su apoyo y amistad incondicional.

A mis hermanos porque siempre han sabido esculpir mi personalidad y convertirme en mejor persona. Cada vez que busco un ejemplo a seguir, pienso en cualquiera de ellos. A mis padres, porque aunque pudiera realizar una tesis doctoral cada día, los agradecimientos seguirían siendo pocos. No se imaginan como los quiero.

A Esther, por aparecer para quedarte. Por aportarme tu fuerza, tu vitalidad y tu bondad. Por mil viajes más a tu lado. Te quiero.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. GENERALIDADES	2
1.2. DESCUBRIMIENTO	4
1.3. EPIDEMIOLOGIA	7
1.4. CLÍNICA	8
1.4.1. MIGRAÑA	9
1.4.2. EVENTOS ISQUÉMICOS	13
1.4.3. SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS	15
1.4.3.1. APATIA	16
1.4.4. DETERIORO COGNITIVO	17
1.4.4.1. CORRELACIÓN CON NEUROIMAGEN	20
1.5. RADIOLOGÍA	22
1.5.1. HIPERINTENSIDAD	23
1.5.2. LACUNARES	26
1.5.3. DILATACIÓN DE ESPACIOS DE VIRCHOW-ROBIN	29
1.5.4. MICROSANGRADOS	31
1.6. GENÉTICA	34
1.7. PATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	37
1.8. DIAGNÓSTICO	43
1.9. TRATAMIENTO	45
2. OBJETIVOS	47
2.1. GENERALES	48

2.2. ESPECÍFICOS	48
3. MATERIAL Y MÉTODOS	49
3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	50
3.2. DISEÑO	50
3.2.1. ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA	51
3.2.2. ESTUDIOS GENÉTICOS	52
3.2.2.1. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE ADN GENÓMICO	52
3.2.2.2. SECUENCIACIÓN DEL GEN NOTCH3	53
3.2.2.3. ANÁLISIS GENÉTICO DIRECTO	53
3.2.3. EVALUACIÓN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	53
3.2.4. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	54
3.2.5. EVALUACIÓN RADIOLÓGICA	54
3.2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
4. RESULTADOS	57
4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENOTÍPICAS Y CLÍNICAS	58
4.2. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	65
4.3. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS	75
4.4. PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR	79
5. DISCUSIÓN	83
5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENOTÍPICAS Y CLÍNICAS	84
5.2. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	88
5.3. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS	91
5.4. PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR	92
6. CONCLUSIONES	95
7. BIBLIOGRAFÍA	99

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AITs: Accidentes isquémicos transitorios

BHE: Barrera hematoencefálica

CADASIL: *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*

CHUIMI: Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

CML: Células musculares lisas

cSLO: *Confocal scanning laser ophthalmoscopy*

DC: Déficit cognitivo

DCP: Depresión cortical propagada

DENOTCH3: Dominio extracelular de NOTCH3

DEVr: Dilatación de espacios de Virchow-Robin

DSL: *Delta/Serrate/Lag-2*

DTI: *Diffusion tensor imaging*

DV: Demencia vascular

EA: Enfermedad de Alzheimer

EGFR: *Epidermal growth factor-like repeat*

EM: Esclerosis múltiple

EPV: Enfermedad de pequeño vaso

FRV: Factores de riesgo vascular

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

HB-EGF: *Epidermal growth factor receptor agonist heparin-binding EGF*

HSB: Hiperintensidad de sustancia blanca

HTA: Hipertensión arterial

ICHD: *International Classification of Headache Disorders*

Kv: Canales de potasio dependientes de voltaje

LACI: *Lacunar infarcts*

LC: Lesiones lacunares

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MA: Migraña con aura

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MCS: Microsangrados

MGO: Material granular osmíofilo

PACI: *Partial anterior circulation infarct*

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

PAMD: Presión arterial media diastólica

PAMS: Presión arterial media diurna

PAS: Presión arterial sistólica

PEFA: *Protein Elimination Failure Angiopathies*

POCI: *Posterior circulation infarct*

PP: Presión de pulso

RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*

RMC: Resonancia magnética cerebral

RNFL: *Retinal nerve fibre layer*

SD-OCT: *Spectral-domain optical coherence tomography*

SNC: Sistema Nervioso Central

SPACE: *Sampling perfection with application optimized contrast using different flip angle evolution*

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*

TAC: Tomografía axial computerizada

TIMP3: *Tissue inhibitor of metalloproteinases 3*

UGC: Unidad de Genética Clínica

V-ADAS-cog: Subescala de evaluación cognitiva vascular dentro de la enfermedad de Alzheimer.

VTN: Vitronectina

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

El acrónimo CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) se utiliza por primera vez en 1993¹ para definir un síndrome clínico-patológico de origen genético y herencia autosómica dominante ligado al cromosoma 19. Ulteriores estudios en 13 familias con CADASIL permiten identificar mutaciones en el gen *NOTCH3*² como causante del desarrollo de la enfermedad.

El cuadro clínico de estos pacientes se caracteriza por migraña con aura (20-40%), isquemia subcortical (60-85%), trastornos del ánimo (20%), apatía (40%), deterioro cognitivo y demencia de tipo vascular que afecta hasta al 80% de pacientes antes de su muerte^{3,4}. Aun así, el curso de la enfermedad es muy heterogéneo, incluso dentro de la misma familia, pudiendo encontrar individuos asintomáticos hasta los 70 años y otros con gran discapacidad a los 50 años.

Los hallazgos radiológicos se constituyen como un elemento fundamental en la sospecha diagnóstica. Las lesiones lacunares y la hiperintensidad de sustancia blanca (HSB), con predominio de afectación temporal, son características de la enfermedad. La HSB es apreciable en prácticamente el 100% de los pacientes después de los 35 años, independientemente de su estado sintomático o asintomático^{5,6,7}.

El principal hallazgo patológico es la existencia de una arteriopatía caracterizada por degeneración de la células musculares lisas (CML). Estas alteraciones son observables en las pequeñas arterias penetrantes cerebrales y las arterias leptomeníngicas, aunque han sido descritas en otras localizaciones fuera del Sistema Nervioso Central (SNC)^{8,9}. Adyacente a las CML podemos encontrar depósito de material granular osmiófilo (MGO) prácticamente en todas las pequeñas arterias de cualquier órgano, considerándose su visualización diagnóstica de la enfermedad.

La sospecha diagnóstica se fundamenta en aquellos pacientes con el cuadro clínico característico, historia familiar compatible y alteraciones la resonancia magnética cerebral (RMC). El estu-

dio genético es el *gold standard* para el diagnóstico de la enfermedad, ya que la biopsia de piel para detección de MGO tiene una especificidad del 100% pero una sensibilidad muy variable¹⁰.

En la actualidad no existe tratamiento específico para la enfermedad de CADASIL. El único ensayo clínico realizado hasta el momento en aquellos pacientes que presentaban deterioro cognitivo asociado a la enfermedad¹¹ no consiguió demostrar un beneficio del tratamiento con donepezilo, un inhibidor de la colinesterasa usado en la demencia tipo Alzheimer. El control de los factores de riesgo vascular (FRV) podría tener un efecto beneficioso sobre la expresividad clínica de la enfermedad, por lo que es recomendable su tratamiento al igual que evitar el consumo de tabaco¹².

1.2 DESCUBRIMIENTO

En el año 1894 Otto Binswanger relaciona por primera vez la encefalopatía vascular subcortical lentamente progresiva con déficits neurológicos y lesiones en sustancia blanca¹³. La enfermedad de Binswanger se constituye como un tipo de demencia vascular que comparte muchas características clínicas con varias familias que son descritas en Europa a mediados del siglo XX.

En 1951, Mutrux¹⁴ publica los hallazgos de 5 casos de la enfermedad de Binswanger en 2 generaciones que muestran lesiones típicas en el cerebro, pero alteraciones vasculares no congruentes con dicha entidad. Posteriormente, Bogaert en 1955 describe 2 hermanas afectas por la enfermedad de Binswanger y hace especial hincapié en la agrupación familiar y la rápida evolución a demencia. Estas características no recogidas en el texto original de Binswanger señalan la posible existencia de una nueva enfermedad.

Ya en 1977, Sourander y Walinder publican 5 casos de una misma familia que genera la sospecha de una transmisión dominante de esta nueva entidad que denominan *Hereditary multi-infarct dementia*. Todos los pacientes, a excepción de uno, presentaban afectación piramidal, con síntomas bulbares y cerebelosos, aparición temprana de la enfermedad y ausencia de FRV. El estudio *post-mortem* revela la presencia de pequeños infartos cerebrales localizados tanto en sustancia blanca como gris acompañado de una marcada atrofia cerebral en relación con una arteriopatía intracerebral y leptomenígea¹⁵. Durante este mismo periodo, en Japón se describen hallazgos similares asociados a lumbalgias y alopecia, características que no habían sido documentadas con anterioridad¹⁶. A pesar de que históricamente ambas descripciones se asocian a la enfermedad de CADASIL, recientes estudios demuestran que estos 2 autores describían otras variantes dentro de las enfermedades hereditarias de pequeño vaso^{17,18}.

En 1978, se realiza la primera descripción completa de una familia por parte de HJ Colmant que denomina a esta entidad *Familial cerebro-vascular disease*¹⁹. Se realiza autopsia a dos pacientes y describe en las arterias cerebrales disminución del grosor subintimal y en las arteriolas cerebrales fibrohiyalinosis. Destaca la descripción no sólo de alteraciones vasculares cerebrales, sino también la detección de estas anomalías en arterias del corazón y de la médula lo que sugiere una afectación sistémica. Otros datos de interés en el conocimiento de la enfermedad emergen del estudio realizado en 1987 por Sonninen V y Savontaus ML²⁰ en Finlandia. Describen 16 pacientes

de una misma familia y aportan la visualización de infartos cerebrales en la tomografía axial computerizada (TAC) de cráneo, lo que incorpora la neuroimagen como una ayuda en el diagnóstico.

En 1991, aparece una nueva descripción de un paciente en Francia con características clínicas y patológicas similares a los casos descritos por HJ Colmant o Sonninen V. Por primera vez, se describen las alteraciones en RMC que muestran afectación de la sustancia blanca e infartos lacunares localizados en región subcortical y en ganglios basales. Se postula que no se trata de la enfermedad de Binswanger, ni de la angiopatía amiloide e insisten en el origen autosómico dominante de esta enfermedad, la aparición de ictus y la demencia de tipo vascular como características de esta entidad²¹. Al mismo tiempo, en Francia, Tournier-Lasserre publica la descripción de una familia con 45 miembros, 17 de los cuales sintomáticos, que presentan alteraciones clínicas y radiológicas compatibles con los casos descritos a lo largo de años en el resto de Europa. Se enfatiza el carácter autosómico dominante y se asocia con lipidosis muscular y trastorno inmunológico²².

Continúan apareciendo sospechas de este nuevo síndrome en Francia e Italia hasta que en 1993, Tournier-Lasserre utiliza por primera vez el acrónimo CADASIL¹. Tras estudiar a dos familias no relacionadas, localiza el *locus* cromosómico (19q12) donde mapea el gen causante de la enfermedad. El creciente interés por esta nueva patología consigue reunir en París a los grupos encargados de describir las diferentes familias que a lo largo de Europa habían ido apareciendo con síntomas sugerentes de CADASIL. Las principales conclusiones de esta primera reunión internacional son²³:

1. Realmente no se trata de una enfermedad infrecuente y su prevalencia esta probablemente subestimada.
2. Los principales síntomas de la enfermedad son: infartos cerebrales de localización subcortical recurrentes que conducen a parálisis pseudobulbar y posteriormente demencia de tipo vascular. Se admite la existencia de otros fenotipos con existencia de demencia rápidamente progresiva, episodios maniaco-depresivos y cefalea migrañosa.
3. Los hallazgos en RMC se consideran como fundamentales en el diagnóstico.
4. Se confirman los hallazgos patológicos comunes a todas las familias que muestran afectación de las arterias penetrantes y pequeños infartos unidos a leucoencefalopatía.

5. El descubrimiento del locus 19q12 permitirá: la selección de familias homogéneas como elemento fundamental para entender mejor la evolución de esta patología, la clasificación entre diferentes vasculopatías y la detección del gen afecto en la enfermedad.

El avance en el análisis ultraestructural de los vasos permite realizar otro descubrimiento de gran importancia para el diagnóstico de la enfermedad. Se describe el acúmulo de MGO tanto en la vasculatura cerebral como en la vasculatura de piel y músculo^{8,9,24}, lo que supone el inicio de otro método diagnóstico que no implica estudio genético.

Finalmente, en 1996, Anne Joutel establece que, mutaciones en el gen NOTCH3 son las causantes del CADASIL². Este es el comienzo de una nueva etapa en el diagnóstico y conocimiento de la enfermedad.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de ser CADASIL la enfermedad hereditaria de pequeño vaso más común, se trata de una entidad infradiagnosticada en probable relación con una historia familiar en ocasiones difícil de reconocer unido a la posibilidad de aparición de casos esporádicos^{25,26}. Se estima que a lo largo del mundo existen más de 500 familias. La prevalencia de la enfermedad es desconocida pero hasta un 2% de los infartos lacunares en menores de 65 años podrían deberse a CADASIL²⁷.

El este de Escocia, gracias al registro nacional de CADASIL establecido en 2002, es uno de los pocos lugares del mundo donde se ha conseguido establecer una estimación real de la prevalencia. Para ello, se calcula la población total mayor de 18 años siendo esta de 1.109.481 y el número de pacientes con CADASIL de 22 resultando una prevalencia de 1,98/100.000 habitantes. Posteriormente se realiza un cálculo de prevalencia estimada según descendencia de afectos confirmados en riesgo de padecer la enfermedad, lo que da un resultado final de 4,15 / 100.000 habitantes²⁸. Como principales limitaciones es importante señalar que:

1. La alta prevalencia de enfermedad cerebrovascular y esclerosis múltiple (EM) pueden confundir el diagnóstico y obviar la historia familiar sugerente de CADASIL. Esto sugiere que un importante número de familias y afectos sintomáticos no fueron remitidos al centro de referencia del estudio.
2. El análisis genético se limita a los exones 3, 4, 5 y 6 donde se estima que se encuentra el 90% de las mutaciones en Reino Unido. Aun así, es probable que existieran más pacientes con alteraciones genéticas en otras zonas del gen no estudiadas.

En el noreste de Inglaterra, con un registro de similares características al realizado en el este de Escocia, se desarrolla un estudio poblacional para determinar la prevalencia de CADASIL. Los resultados indican una prevalencia de 1,32 / 100.000 habitantes y de 4,10 / 100.000 habitantes según descendencia en riesgo, hallazgos muy similares a los obtenidos en Escocia²⁹.

Otros estudios realizados en Finlandia e Italia confirman las estimaciones previas de prevalencia de la enfermedad con variaciones entre 2-4 / 100.000 habitantes³⁰, considerándose cifras probablemente extrapolables a otras áreas del mundo.

1.4 CLÍNICA

La sintomatología en la enfermedad de CADASIL es muy variable, tanto entre familias como dentro de una misma familia e incluso entre gemelos monocigóticos³¹, lo que dificulta pronosticar un curso clínico en cada paciente. Los principales síntomas que caracterizan esta enfermedad son cinco y los constituyen: migraña con aura (MA), isquemia subcortical, trastornos del ánimo, apatía y deterioro cognitivo que puede conducir a demencia^{32,33} (figura 1.1). La presentación de estos síntomas varía en relación con la edad y los años de evolución de la enfermedad pero parece existir una serie de factores que modifican la expresividad clínica, como es el consumo de tabaco y la hipertensión¹². Otro factor que modifica la expresividad clínica es el sexo siendo, por ejemplo, la migraña con aura más frecuente en mujeres siguiendo el patrón expresado en la población general³⁴.

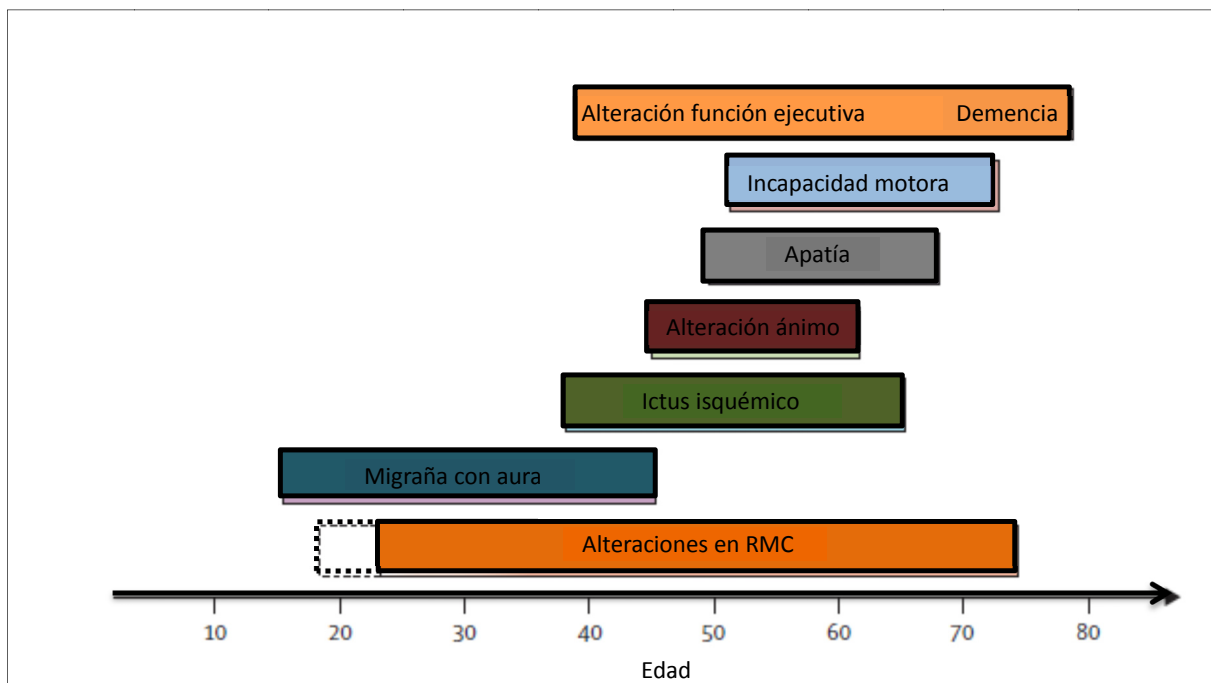


Figura 1.1: Historia natural de los principales síntomas en la enfermedad de CADASIL. La línea punteada señala el origen incierto de las primeras alteraciones en RMC, que van incrementando con el paso de los años y son prácticamente constantes después de los 35 años (modificado de Chabriat et al³)

1.4.1 Migraña con aura

Actualmente la clasificación para cefaleas más aceptada por la comunidad científica es la International Classification of Headache Disorders (ICHD). La primera de las ediciones se remonta a 1988 mientras que las sucesivas aparecen en 2004 y 2013, e incorpora una codificación para la cefalea atribuible a la enfermedad de CADASIL^{35,36,37}.

Por una parte, prácticamente ninguno de los diferentes estudios descriptivos de la enfermedad codifican las cefaleas según los criterios de la ICHD, por lo que realizar una estimación real de la incidencia de MA resulta difícil. Por otra parte, la ICHD en su segunda edición y en la tercera, limita el espectro de posibles cefaleas en la enfermedad al reservar un apartado específico para la cefalea en la enfermedad de CADASIL (codificación 6.7.1):

- A. Crisis migrañosas recurrentes con aura típica, hemipléjica o prolongada que cumplen el criterio C.
- B. Se ha demostrado CADASIL mediante estudios genéticos objetivando la presencia de mutaciones en el gen NOTCH3 y/o biopsia de piel.
- C. Uno o ambos de los siguientes:
 - a. La MA ha sido la primera manifestación clínica del CADASIL.
 - b. Las crisis migrañosas con aura mejoran o cesan cuando aparecen o empeoran otras características de CADASIL (ictus isquémico, alteraciones del estado anímico y/o disfunción cognitiva).
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

En 2010 se publica una revisión³⁸ de todos los artículos de CADASIL entre 1993-2008. Se seleccionan aquellos que contienen la palabra “cefalea” o “migraña” con el objetivo de describir las características de este síntoma dentro de la enfermedad. Las conclusiones son las siguientes³⁸:

- 1.- La aparición de la MA se encuentra en una media de edad de $32,2 \pm 13,1$ años.
- 2.- Aproximadamente el 51,7% de los pacientes con CADASIL presentan cefalea. Un 92% de estos pacientes sufren migraña con la siguiente división: 35,1% MA, 2% migraña sin aura, 43,8% migraña sin definir y un 19,1% migraña de diferentes tipos.

3.- Dentro de los pacientes con MA encontramos: 19,2% presentan MA típica, 5,6% MA prolongada, 4% migraña hemipléjica familiar, 1,6% migraña basilar y 69,6% migraña sin especificar el aura.

A pesar de incluir algunos estudios asiáticos, estos cuentan con un escaso número de pacientes; en todo caso insuficiente para determinar si el comportamiento de este síntoma es igual en todas los grupos poblacionales. Si se limita el estudio de cefaleas a poblaciones asiáticas, se encuentran características diferentes en comparación con las series caucásicas. Se encuentra una prevalencia de MA máxima de un 4% en China³⁹, mientras que en países como Corea⁴⁰ o Japón su existencia es prácticamente anecdótica. Se observan las mismas limitaciones que en estudios de población caucásica ya que, por ejemplo, en Japón se encuentran un 33% de pacientes con migraña sin clasificar⁴¹. Destaca uno de los estudios asiáticos⁴² donde la codificación se ajusta a la ICHD, incluyendo un cuestionario estandarizado para caracterizar las cifras de cefalea en una población homogénea respecto a una mutación prevalente (p.R544C) en la isla de Jeju (Corea). Este grupo de 53 pacientes portadores de esta mutación, muy común en Asia⁴³, muestra una prevalencia de MA de un 0% y de migraña de un 4%.

Esta baja prevalencia de MA en la población asiática con CADASIL sigue el patrón de presentación de la MA en la población general⁴⁴, donde se estima que la migraña se presenta en sólo un 6,1%. Por ejemplo, en España⁴⁵ existe una prevalencia anual de MA cifrada en un 12,6%, con alta variabilidad por comunidades, con Navarra que presenta el porcentaje más bajo y Canarias el más alto con un 18%.

Cuando existe cefalea, esta suele ser el primer síntoma de la enfermedad hasta en un 81.5% de pacientes, con una posible relación entre la aparición temprana de la cefalea y niveles de homocisteína en sangre⁴⁶. La edad media de aparición ocurre entorno a los 32 años aunque existe una gran variabilidad en diferentes poblaciones estudiadas³². Hasta un 14% de pacientes presentan un incremento en la frecuencia de ataques de migraña antes del primer ictus y un 54% refieren mejoría o cese de los ataques posteriormente al mismo³³.

El aura típica consiste en síntomas visuales, sensitivos o del lenguaje, pero no debilidad motora. Estos síntomas se desarrollan de manera progresiva con una duración inferior a una hora. Es necesario considerar el diagnóstico en pacientes que presentan auras atípicas, ya que se puede tratar de hasta un 29% de los casos⁴⁷, llegando incluso a producir cuadro clínicos complejos como

estatus migrañoso o “CADASIL coma”^{48,49}. Este último se caracteriza por una encefalopatía aguda, muchas veces clasificada como encefalitis, que se suele acompañar de fiebre con recuperación completa en 7-14 días y posibilidad de recurrencia en el curso de la enfermedad. Su caracterización ha llevado a la identificación de varios casos⁵⁰ y su prevalencia puede estar entorno a un 10% según alguno de los pocos estudios que han investigado su aparición¹².

El mecanismo por el cual la enfermedad de CADASIL incrementa la frecuencia de aparición de MA es desconocido⁵¹. Sin embargo, se postula que el incremento de la susceptibilidad de presentar depresión cortical propagada (DCP) es el mecanismo por el cual la enfermedad de CADASIL produce un aumento en la frecuencia de MA⁵². Esta alteración en la DCP podría también explicar las auras más frecuentes y severas respecto a la población general. A su vez, las modificaciones vasculares propias de la enfermedad que generan una alteración en la vasoreactividad podrían explicar este aumento de la susceptibilidad de presentar depresión cortical propagada⁵³. En modelos animales podemos observar que, incluso antes de darse los cambios morfológicos vasculares típicos de la enfermedad, ya existe alteración en la respuesta miogénica, la autoregulación y la hiperemia secundaria a hipercapnia^{54,55}.

Otra posible explicación para entender la frecuencia del aura visual es la morfología del cortex. Se ha demostrado que los pacientes con CADASIL que presentan MA visual tienen una morfología del cortex diferente respecto a aquellos pacientes sin síntomas visuales⁵⁶. La asimetría de la corteza visual primaria, en concreto el surco calcarino y el cortex occipital, parecen prevenir que se desencadene la DCP (Figura 1.2). Este hecho sigue la línea de otros estudios que demuestran que la morfología del surco central impide la extensión de la DCP a la corteza frontal motora en la población general⁵⁷. No existe evidencia de que la presencia de MA tenga una influencia directa en la presencia de las lesiones típicas de CADASIL en los estudios de RMC, por lo que su aparición no tiene relación con el pronóstico de la enfermedad en lo que respecta a marcadores de neuroimagen⁴⁷.

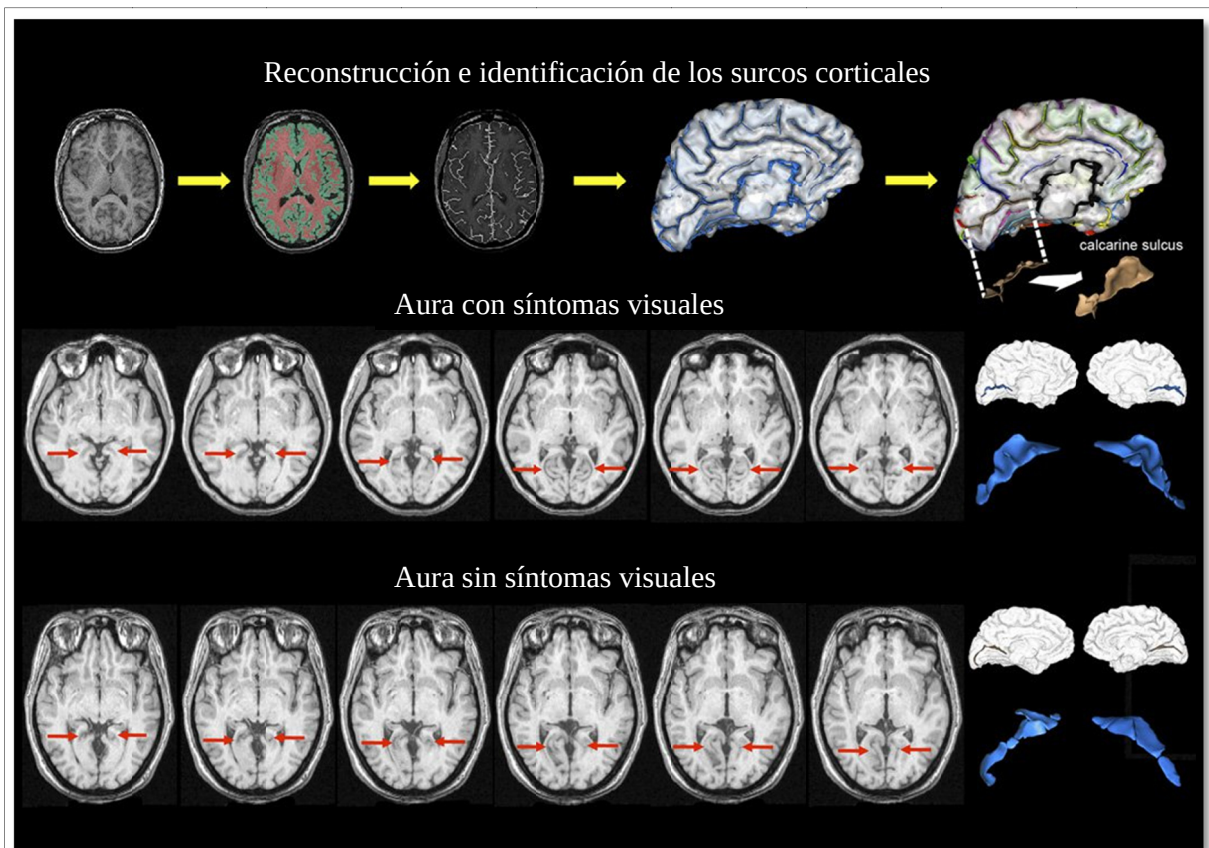


Figura 1.2: Reconstrucción e identificación de surcos corticales. Tras segmentación por voxels de la sustancia gris y blanca se realiza reconstrucción en 3D de los surcos. Se seleccionan dos pacientes donde se localiza el surco calcarino (flecha roja) y se realiza reconstrucción en 3D de este surco. Observamos cómo en el paciente con aura y síntomas visuales existe una simetría entre ambos hemisferios durante un ataque, mientras en el paciente con aura sin síntomas visuales existe asimetría (modificado de Jouvent et al⁵⁶)

En lo que respecta al tratamiento agudo, se utilizan las mismas opciones terapéuticas que en la población general, a excepción de los triptanes. Estos fármacos de uso común en migraña, tienen un efecto vasoconstrictor⁵⁸ mediado por su acción sobre los receptores 5-HT_{1b}. A su vez, ese efecto vasoconstrictor podría tener un resultado deletéreo en el lecho vascular de los pacientes con CADASIL debido a la alteración de su vasoreactividad.

Cuando la frecuencia de los ataques requiere el uso de tratamientos preventivos, se puede indicar cualquiera de los usados en la población general. Hay que tener en cuenta los efectos secundarios de las diferentes opciones terapéuticas ya que, por ejemplo, los antiépilépticos pueden mermar la capacidad cognitiva y empeorar los déficits ya existentes en los pacientes con CADASIL.

Otra opción terapéutica, no utilizada de manera habitual en la población general con migraña, sería el uso de acetazolamida^{59,60,61}. La acetazolamida penetra la barrera hematoencefálica lentamente, causando acidosis mediante la inhibición de la anhidrasa carbónica lo que produce, en sujetos sanos, un aumento del flujo cerebral mediante vasodilatación⁶². Este efecto podría estar en relación con una disminución del pH perivascular e incremento de la concentración de óxido nítrico, o por un efecto directo en la pared de arterias y arteriolas cerebrales⁶². En el caso de los pacientes con CADASIL, se ha demostrado el aumento de la perfusión cerebral en respuesta a la acetazolamida mediante doppler, RMC de perfusión y por *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)^{62,63,64}. Si se considera la oligohemia como un desencadenante de la migraña, el efecto vasodilatador de la acetazolamida podría explicar la mejoría de la migraña en los pacientes con CADASIL. Si, por otra parte, se valora como desencadenante de la migraña la alteración en los canales iónicos, el efecto de la acetazolamida ya ha sido demostrado en otras enfermedades genéticas con alteración de canales iónicos como la migraña hemipléjica⁶². Aun así, la contribución de estas dos teorías al desarrollo de la migraña en los pacientes con CADASIL sigue siendo objeto de debate y estudio.

1.4.2 Eventos isquémicos

Los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los ictus isquémicos son los síntomas más frecuentes en la enfermedad de CADASIL^{33,65}. Estos aparecen en un 60-85% de pacientes con una incidencia aproximada de 10,4/100 pacientes por año con una alta tasa de recurrencia que puede llegar al 24,5%. La edad media de aparición varía en los diferentes estudios en probable relación con el momento de la evaluación, pero la podemos situar entre los 41-52 años^{12,32,33,66}.

No se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a la edad de aparición de este síntoma, aunque sí respecto a la edad en la que dejan de caminar, la edad a la que sufren encamamiento y la edad a la que mueren que es menor en el caso de los hombres⁶⁶. Otra diferencia observada entre ambos sexos es que el ictus es menos frecuente en mujeres en el periodo previo a la menopausia³⁴. Esta diferencia se debe al efecto de los estrógenos que pueden producir incremento en el flujo cerebral y aumento de la vasoreactividad, junto con una acción antioxidante, antiinflamatoria y antiapoptótica demostrada tanto en modelos animales como en humanos^{67,68,69}.

Clásicamente, no se han relacionado los eventos isquémicos con los FRV, pero existe evidencia de que el consumo de tabaco se asocia a una aparición temprana de eventos y que la hipertensión arterial (HTA) se asocia con aumento del riesgo de ictus¹². Estos datos sugieren que el tratamiento agresivo de estos factores puede disminuir la incidencia de ictus y, por tanto, mejorar el pronóstico. Otro dato que ha mostrado tener una influencia en la aparición de ictus y la edad de presentación es el tipo de variante genética presente. En series de pacientes caucásicos podemos ver indicios a favor de una relación genotipo-fenotipo⁶⁶ con menor tiempo de supervivencia y aparición precoz de ictus en la mutación p.C174Y respecto a otras variantes. Esta tendencia se muestra con mayor fuerza en las series de pacientes asiáticos debido al alto número de casos que portan la misma mutación, lo que facilita la comparación entre diferentes genotipos^{41,70}.

Las características clínicas de los eventos isquémicos en CADASIL se corresponden con las del ictus de tipo lacunar (LACI)⁷¹, y son las siguientes :

1.- Motor puro: Trastorno motor que afecta a dos de tres áreas corporales que dividimos en cara, miembros superiores y miembros inferiores.

2.- Sensitivo puro: Trastorno sensitivo que afecta a dos de las tres áreas corporales.

3.- Sensitivo-motor: Afectación mixta de dos de las tres áreas corporales.

4.- Disartria-mano torpe: Disartria y afectación motora de la mano.

5.- Ataxia-hemiparesia: Ataxia y hemiparesia simultáneas.

A pesar de que los pacientes presentan esta clínica en la mayoría de las ocasiones, también podemos encontrar casos con déficit como disartria aislada, monoparesias, parestesias de un solo miembro, ataxia aislada, afasia no fluente y hemianopsia⁷². En estos casos, una correcta historia clínica permite diferenciarlos de posibles auras migrañosas atípicas.

Este síntoma cardinal de la enfermedad se relaciona con la alteración en la vasoreactividad ya descrita en la MA. Esta alteración no solo existe en la enfermedad de CADASIL ya que ha sido demostrada en la enfermedad de pequeño vaso (EPV) esporádica la cual comparte muchas características en común con el CADASIL. En los pacientes con EPV se encuentra una menor vasoreactividad al CO₂ mediante espectroscopía y doppler respecto a controles sanos. A su vez esta reducción se correlaciona con la hiperintensidad periventricular y en sustancia blanca profunda; ambos

marcadores en RMC pueden ser observados también en los pacientes con CADASIL⁷³. No sólo relacionamos la alteración en la vasoreactividad cerebral con la aparición de la hiperintensidad en RMC⁷⁴; también se ha demostrado que aquellos pacientes con menor vasoreactividad muestran un mayor riesgo de presentar lesiones lacunares (LC)⁷⁵. De hecho, en aquellos pacientes que muestran la vasoreactividad alterada, existe correlación positiva entre el grado de la alteración y el número de LC⁷⁶. Este hallazgo podría ser extrapolable al caso de los pacientes con CADASIL.

1.4.3 Síntomas psiquiátricos

La aparición de síntomas psiquiátricos en la enfermedad de CADASIL es apreciable en prácticamente todas las series de pacientes publicadas hasta el momento. Aun así, los estudios que incluyen una evaluación sistemática de estos síntomas son escasos y, por tanto, se desconoce la prevalencia real de este tipo de patología en CADASIL.

En base a las grandes series se puede estimar que entre un 7%-50% de los pacientes padecen algún trastorno psiquiátrico^{12,33,34,40,39}. Esta variabilidad se explica porque, con frecuencia, la sintomatología es recogida de manera retrospectiva, los criterios diagnósticos no se establecen de forma precisa y la evaluación clínica no suele estar realizada por psiquiatras.

Los trastornos del estado de ánimo suponen hasta un 24 % de los casos, siendo los trastornos depresivos su principal exponente⁷⁷. Al realizar estudios estructurados con una evaluación específica de trastornos psiquiátricos, se aprecia que estas cifras se elevan y hasta un 47,8% de pacientes presentan trastorno depresivo mayor y un 26,1% trastorno bipolar⁷⁸. De los pacientes diagnosticados de depresión mayor, hasta un tercio no tenían diagnóstico previo. Todo estos datos ponen de manifiesto la necesidad de profundizar más en el diagnóstico y tratamiento de esta sintomatología. Otro aspecto importante es la aparición de somatizaciones a los síntomas clásicos de depresión, lo que puede ayudar a subestimar la presencia de depresión en los pacientes con CADASIL valorados por un médico sin experiencia en esta patología.

No se conoce con certeza el mecanismo por el cual algunos pacientes pueden desarrollar estos síntomas. La principal teoría relaciona el daño vascular con la disrupción de importantes vías reguladoras mediante la afectación de áreas críticas como podría ser la cabeza del caudado⁷⁹ o el polo frontal izquierdo en un ictus. También podría ser el acumulo de lesiones “silentes” hasta que

se supera un límite que conduce a la aparición de síntomas⁸⁰. Esta teoría es conocida como la hipótesis de “depresión vascular” y se constituye como la principal explicación de esta sintomatología en los pacientes con CADASIL⁸¹. De hecho, el estudio LADIS⁸² demostró que en población con EPV esporádica la HSB profunda y en localización frontal sumada a temporal presentaban una asociación significativa con la depresión. Y aún más, el volumen de HSB inicial se relacionaba con el desarrollo de depresión en el seguimiento a largo plazo.

En el caso del trastorno bipolar se ha conseguido relacionar HSB con la aparición de esta enfermedad⁸³, por lo que su aparición en CADASIL mantendría relación con la disrupción de circuitos implicados en el comportamiento al igual que en el caso de la depresión, explicable por la HSB y lesiones lacunares típicas de la enfermedad. Incluso se ha investigado en una familia sin CADASIL, pero con alta incidencia de trastorno bipolar, el papel que podría tener *NOTCH3* en el desarrollo de esta patología sin encontrar datos que creen un nexo con este gen⁸⁴.

Los cambios en el volumen de diversas áreas del cerebro pueden relacionarse con el trastorno depresivo o bipolar en población sin CADASIL⁸⁵. La depresión mayor se asocia con reducción del volumen en ganglios basales e hipocampo mientras que el trastorno bipolar se relaciona con reducción en el tamaño del cuerpo calloso. Al mismo tiempo podemos apreciar que ambas patologías presentan ensanchamiento del volumen ventricular respecto a la población general. Estos hallazgos no han sido demostrados, hasta el momento, en los pacientes que presentan estas patologías asociadas a la enfermedad de CADASIL.

1.4.3.1 Apatía

Merece una mención aparte la aparición de apatía dentro de la enfermedad. La apatía definida como la falta de motivación no atribuible a disminución del nivel de consciencia, alteración cognitiva o estrés emocional^{86 87}, puede presentarse independientemente de la aparición de trastornos del ánimo, por lo que se constituye como un síntoma cardinal del CADASIL⁸⁸. La frecuencia es similar a la observada en otras enfermedades neurodegenerativas^{89 90}, lo que establece un vínculo con aquellas enfermedades que afectan los ganglios basales. Su aparición se relaciona con disminución de la calidad de vida de manera independiente al estado cognitivo y a la aparición de depresión a lo largo del curso de la enfermedad, por lo que su identificación cobra mayor importancia.

La aparición de esta sintomatología guarda relación con disfunción de las redes que conectan la corteza prefrontal con los ganglios basales (núcleo caudado y parte interna del *globus pallidus*), tálamo y sistema límbico⁹¹. Estudios neuroanatómicos relacionan la apatía en enfermedades neurodegenerativas con alteraciones en la corteza frontal, en concreto en el giro frontal superior ventromedial adyacente a la corteza cingulada anterior derecha⁹². Cuando estos estudios se realizan en pacientes con CADASIL⁹³, se observa que la profundidad del surco cingulado posterior se relaciona de manera significativa con la apatía, al igual que la corteza mediofrontal y orbitofrontal (Figura 1.3).

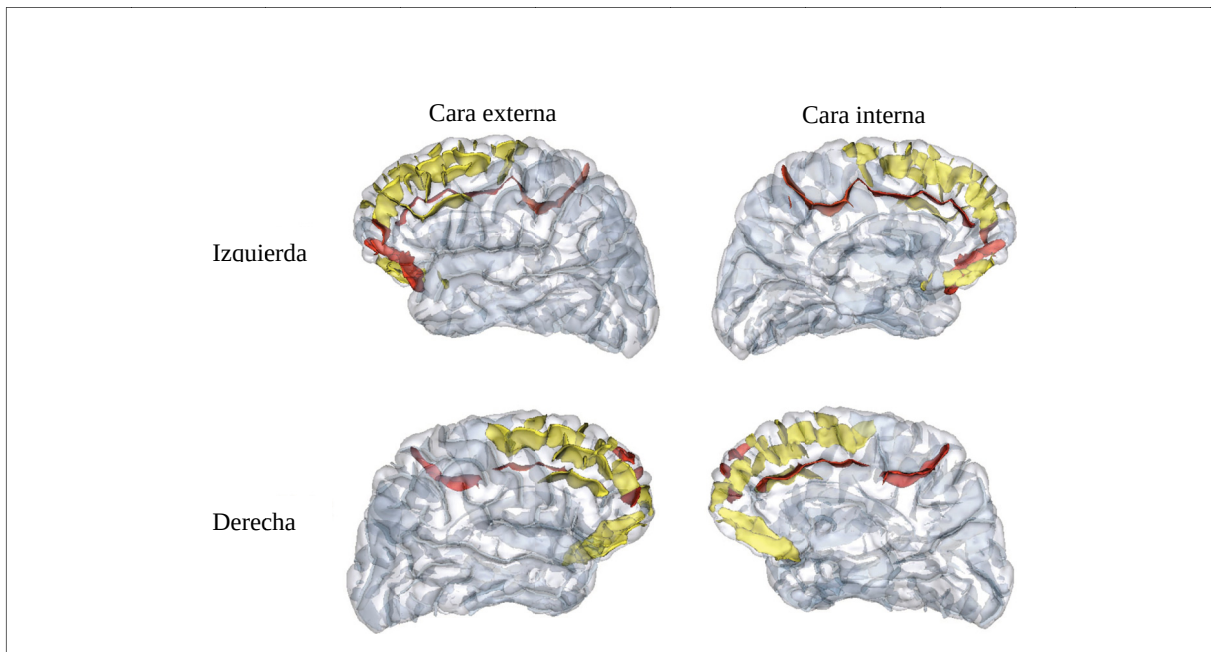


Figura 1.3: Se muestran surcos corticales asociados significativamente con la apatía (en rojo) y surcos que no muestran relación significativa (amarillo). Se observa el mismo patrón en ambos hemisferios con afectación predominante en corteza mediofrontal y orbitofrontal (modificado de Jouvent et al⁹³)

Estos cambios morfológicos son independientes de la atrofia cerebral global, lo que sugiere que existen otros factores desconocidos, aparte de la pérdida de sustancia blanca, que condicionan la aparición de apatía. El cambio en la profundidad de surcos y volumen de corteza se observan de manera bilateral aunque con predominio de afectación en hemisferio derecho. Estos hallazgos van en la línea de las observaciones en la población no afecta de CADASIL donde se objetiva que el hemisferio derecho tiene mayor relevancia respecto al izquierdo en lo que a toma de decisiones y comportamiento emocional se refiere⁹⁴.

1.4.4 Deterioro cognitivo

Se desconoce con exactitud la edad en la cual inician las alteraciones neuropsicológicas que pueden conducir a la demencia en la enfermedad de CADASIL, que afecta hasta a un 77% de pacientes antes de su muerte⁶⁶. Los estudios de pacientes por debajo de los 35 años son prácticamente inexistentes. El único estudio realizado⁹⁵ compara un grupo de 6 pacientes con CADASIL y edad inferior a 35 años con 7 controles de similares características. Se recogen parámetros clínicos, radiológicos y neuropsicológicos que determinan que no existen diferencias cognitivas en los 2 grupos a pesar de que la RMC muestra alteraciones en todos los pacientes con CADASIL. Por encima de esta edad se pueden observar alteraciones incluso en aquellos pacientes que no han presentado ningún evento isquémico⁹⁶. De hecho, un estudio realizado en Finlandia demuestra que, en pacientes con una edad media de 39 años sin antecedente de ictus, están presentes alteraciones neuropsicológicas respecto a los controles con la misma edad media⁹⁷. En este estudio, se compara un grupo de pacientes con CADASIL portadores de la misma mutación p.R133C (13 pacientes preictus, 13 postictus, 8 dementes) y 15 controles sin la enfermedad. El resultado de mayor interés, es la aparición en el grupo preictus de alteraciones en la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y función ejecutiva de manera significativa respecto al grupo control.

El estudio con mayor número de pacientes donde se ha explorado el perfil cognitivo de CADASIL, permite obtener los datos de mayor relevancia hasta el momento⁹⁸. Un número total de 65 pacientes con CADASIL y 30 controles, de edad media de 47 años en ambos grupos, constituye la muestra. Aplicando una amplia batería neuropsicológica se valora la función cognitiva global, la subescala de evaluación cognitiva vascular dentro de la enfermedad de Alzheimer (V-ADAS-cog) y tests específicos para las funciones frontales con especial énfasis en la función ejecutiva. Los resultados (Figura 1.4) muestran que las principales alteraciones aparecen tanto en el *Trail Making Test* como en el *Stroop test* acompañado de otras tareas encargadas de medir la velocidad de procesamiento. Por tanto, la alteración de la función ejecutiva y velocidad de procesamiento se muestran como las alteraciones cognitivas características de la enfermedad de CADASIL. Estas alteraciones se observan incluso en los sujetos con DC leve.

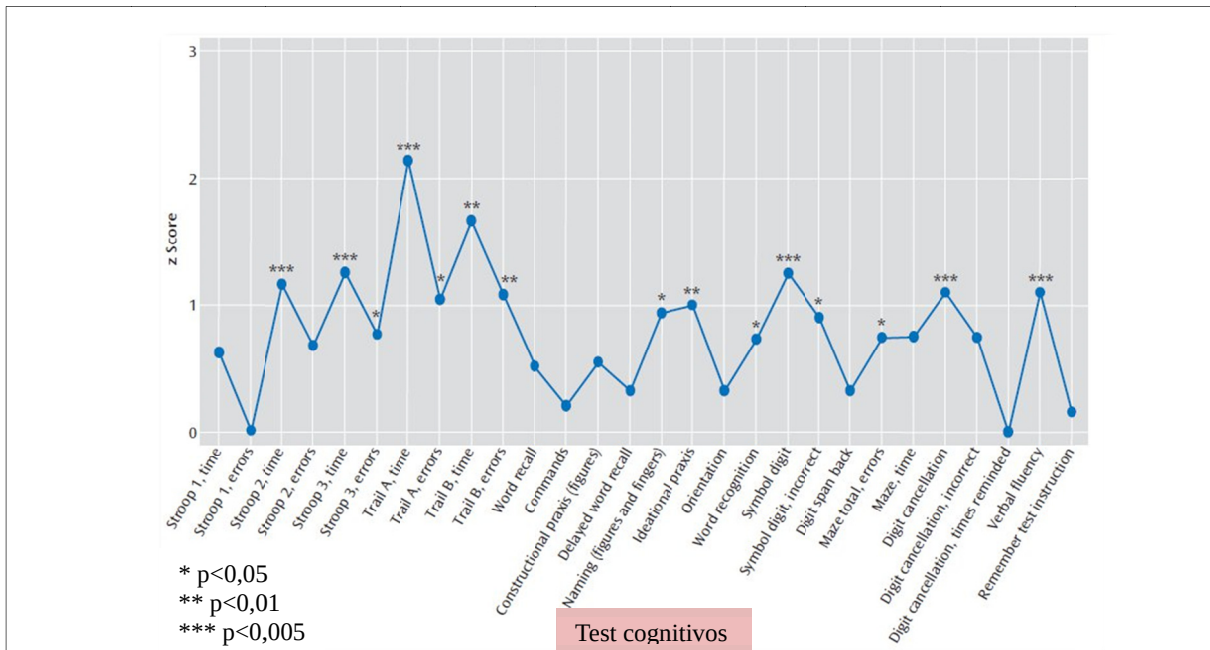


Figura 1.4: Test cognitivos realizados a pacientes con CADASIL. Valor de z calculado respecto a grupo control donde una Z=1 corresponde con una desviación estandar en relación con la puntuación del grupo control en los mismos test (modificado de Peters et al ⁹⁸)

La evolución de este DC en grupos de edad más avanzados y con mayor grado de discapacidad dentro de la enfermedad se recoge en un único estudio⁹⁹. Se estudian 42 pacientes divididos en 3 grupos de edad <50 años, 50-60 años y >60 años con características basales similares, salvo puntuación en la escala de Rankin y presencia de demencia que era más prevalente en el grupo >60 años. Mediante test neuropsicológicos se evalúa la función ejecutiva, razonamiento, atención, memoria y capacidad visoespacial. Se observa un patrón similar al de estudios previos en el grupo <50 años donde hasta el 90% de pacientes presentan alteración en la función ejecutiva. En el grupo mayor de 60 años (15 pacientes de los cuales 9 presentaban demencia) se aprecian alteraciones en todos las áreas cognitivas valoradas, hecho que apoya la disfunción cortical difusa más allá de redes frontosubcorticales en fases avanzadas de la enfermedad. Otro aspecto interesante de este estudio es la existencia de pacientes con demencia sin antecedente de ictus, lo que pone de manifiesto la importancia de las llamadas lesiones “silentes”.

Las características de este déficit cognitivo (DC) son similares a las que se presentan en aquellos pacientes con EPV esporádica, lo que supone un modelo de demencia vascular (DV) pura de gran importancia para conocer mejor la DV relacionada con la EPV esporádica¹⁰⁰. La mayoría de estudios que se centran en describir patrones cognitivos en la EPV esporádica cuentan con el

inconveniente de la coexistencia en edades avanzadas de la enfermedad de Alzheimer (EA)¹⁰¹, hecho que en la enfermedad de CADASIL, donde el déficit cognitivo es precoz, se evita.

Otro aspecto que debe considerarse es el efecto de la “reserva cognitiva” en el deterioro de estos pacientes, ampliamente estudiado en otros tipos de demencia¹⁰². Este concepto explica cómo pacientes con nivel educacional superior y misma carga lesional que otros pacientes con menor nivel educacional, compensan mejor el daño reflejado en las pruebas neuropsicológicas. Dicho concepto se puede observar igualmente en pacientes con CADASIL, pero sólo con cargas lesionales bajas o moderadas. Esto sugiere la existencia de mecanismos compensatorios en sujetos con nivel educacional superior hasta un límite, a partir del cual estos mecanismos dejan de ser significativos¹⁰³.

1.4.4.1 Correlación con neuroimagen

La búsqueda de marcadores que permitan predecir la evolución clínica de los pacientes con CADASIL ha propiciado constantes avances en técnicas de RMC que aportan un mayor conocimiento del daño cerebral que la enfermedad produce y su repercusión. En este sentido, la aparición de lesiones isquémicas de tipo lacunar se ha mostrado como un factor pronóstico de deterioro cognitivo en la enfermedad tanto en pacientes caucásicos como asiáticos^{104,105,106}. Esta relación se mantiene de manera independiente en modelos multivariante aun cuando se considera el volumen de HSB, la presencia de microsangrados y la edad.

Junto con las LC, se ha descrito que tanto el aumento del volumen ventricular como la presencia de microsangrados se relaciona con el declive cognitivo de estos pacientes¹⁰⁷. Los microsangrados se caracterizan histológicamente por depósitos de hemosiderina localizados al lado de pequeños vasos anómalos, con necrosis e infarto del tejido circundante¹⁰⁸ lo que explica como su aparición en zonas estratégicas puede desembocar en una alteración cognitiva. Esta hipótesis ya ha sido demostrada en la población no afecta de CADASIL por lo que extrapolarlo a los pacientes con CADASIL explicaría el mismo efecto^{109,110}. Pero estos resultados son controvertidos, ya que existen estudios que apoyan esta relación negativa sobre la capacidad cognitiva^{111,112}, como estudios que no encuentran dicha relación^{104,105}. Probablemente próximos estudios con un tamaño muestral mayor y una clasificación de los microsangrados según localización, permitirá dilucidar este aspecto.

La relación de la HSB con el deterioro cognitivo es más compleja. Por una parte, los diferentes estudios llevados a cabo en la población no afectada de CADASIL muestran una asociación entre el volumen de HSB y la presencia de déficit cognitivo^{113,114}. Por otra parte, todos los estudios realizados hasta el momento de neuroimagen y deterioro cognitivo en CADASIL no consiguen demostrar esta asociación de manera independiente¹¹⁵. En la búsqueda de la mejora por determinar daños microestructurales que puedan explicar estas diferencias, surge la utilización de nuevas técnicas radiológicas como la *diffusion tensor imaging* (DTI), que ha permitido detectar daño en sustancia blanca y gris subcortical y relacionarla con alteraciones cognitivas¹¹⁶. Incluso la DTI ha permitido detectar alteraciones en zonas donde la RMC convencional no muestra anomalías, lo que relaciona estas áreas con el grado de afectación cognitiva¹¹⁷.

Respecto al volumen cerebral, existe una clara relación entre la atrofia cerebral global y la del hipocampo con el DC^{118,119,120}. Esta atrofia, a su vez, se relaciona con edad y volumen de lesiones de tipo lacunar, pero no con la HSB. Sorprendentemente, el volumen de HSB se asocia a un incremento del volumen global cerebral¹²¹ en probable relación con edema en la sustancia blanca¹²², lo que abre la puerta a una fisiopatología diversa a la EPV asociada a la edad.

1.5 RADIOLOGÍA

La utilización de la RMC se ha convertido en un elemento fundamental tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad. A pesar de que las lesiones que observamos pueden aparecer en otras patologías como EM, migraña o la EPV asociada a la edad, su localización junto con las características clínicas del paciente pueden permitir diferenciarlas. Sin embargo, lo que es más importante es que su conocimiento puede alertar y plantear la sospecha de CADASIL en pacientes sin diagnóstico¹²³. El profundizar en el conocimiento de CADASIL, en especial su evolución radiológica, aporta datos de suma importancia para entender la EPV esporádica y la contribución de cada una de las lesiones características de esta patología a su evolución¹²⁴.

La constante mejoría de las técnicas de RMC abre una nueva etapa para conocer tanto la evolución como la fisiopatología de la enfermedad. El uso de secuencias como DTI han supuesto un nuevo enfoque en la enfermedad, ya que detectan daño en la sustancia blanca no apreciable por otras técnicas¹²⁵. A su vez, la evolución de estas técnicas permite demostrar que estos cambios se pueden correlacionar con el estado clínico de los pacientes y, por tanto, convertirse en un factor pronóstico de gran importancia dada la alta variabilidad de expresividad clínica de esta patología^{126,127,128}. Los equipos de RMC de última generación han permitido incluso documentar daños corticales y pérdida de la arquitectura venosa, cuyo significado en relación con la fisiopatología de la enfermedad está por dilucidar^{129,130}.

Las alteraciones que predominan en RMC de los pacientes con la enfermedad de CADASIL serían: la hiperintensidad de predominio en sustancia blanca, lesiones lacunares, microsangrados y dilatación de los espacios de Virchow-Robin (DEVR).

1.5.1 Hiperintensidad

La hiperintensidad se localiza habitualmente en la sustancia blanca pero es apreciable en región de ganglios de la base según el momento evolutivo de la enfermedad. Se trata del hallazgo radiológico que con mayor frecuencia se encuentra en los pacientes que padecen la enfermedad de CADASIL y que es una constante en todos los pacientes mayores de 35 años⁴. La edad a la cual inician estas alteraciones es difícil de determinar debido al escaso número de pacientes con diag-

nóstico precoz, aunque existen varios casos con diagnóstico de CADASIL en edad pediátrica que ya muestran hiperintensidad^{131,132,133}.

En términos globales, hasta en un 85% de los casos la hiperintensidad es simétrica; con mayor frecuencia afecta a la región periventricular, sustancia blanca profunda y subcortical por este orden. La hiperintensidad es igualmente frecuente en la cápsula externa, ganglios basales y troncoencéfalo, pero no es habitual encontrar afectación cortical o en cerebelo⁵ (Figura 1.5).

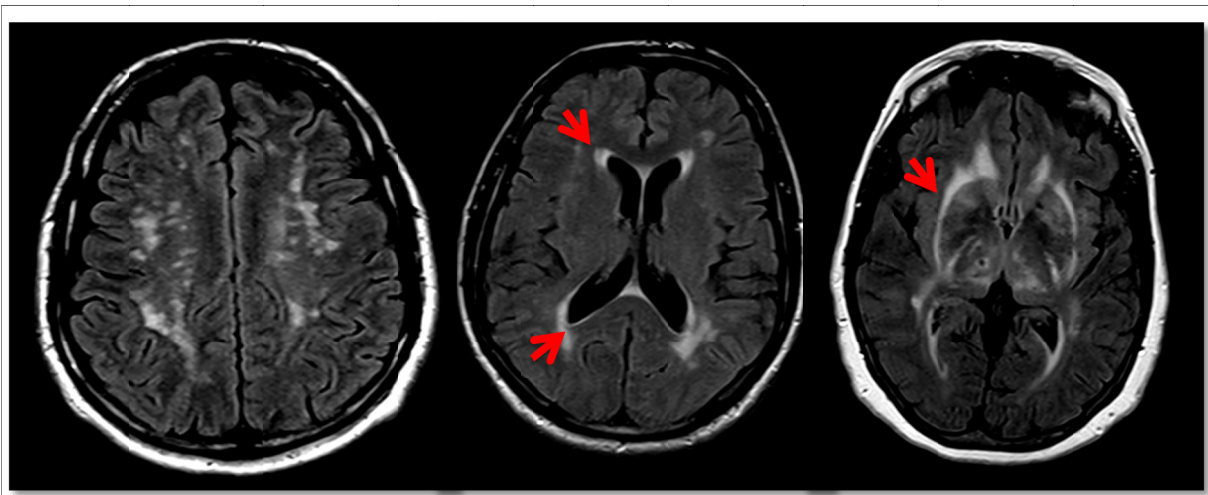


Figura 1.5: RMC con cortes axiales en secuencia FLAIR. (A) Hiperintensidad subcortical simétrica en paciente varón de 55 años. (B) Hiperintensidad periventricular en paciente mujer de 43 años (flecha roja). (C) Hiperintensidad en región de ganglios de la base en mujer de 62 años. Afectación significativa de cápsula externa (flecha roja) característica de la enfermedad.

La explicación a estos hallazgos se deriva de la diferente vulnerabilidad de las regiones afectas en relación con las arterias que irrigan estas zonas. Las arterias perforantes de mayor longitud irrigan la región periventricular, las de mediana longitud irrigan los ganglios basales y finalmente las más cortas irrigan el troncoencéfalo acorde con la frecuencia de afectación encontrada en la enfermedad de CADASIL¹²⁴. Existe un hallazgo característico de la enfermedad: se trata de la HSB de localización en región temporal con preferencia temporopolar y en cápsula externa-ínsula, con cifras entorno a un 90% de pacientes en el caso de la HSB temporal¹³⁴ (figura 1.6).

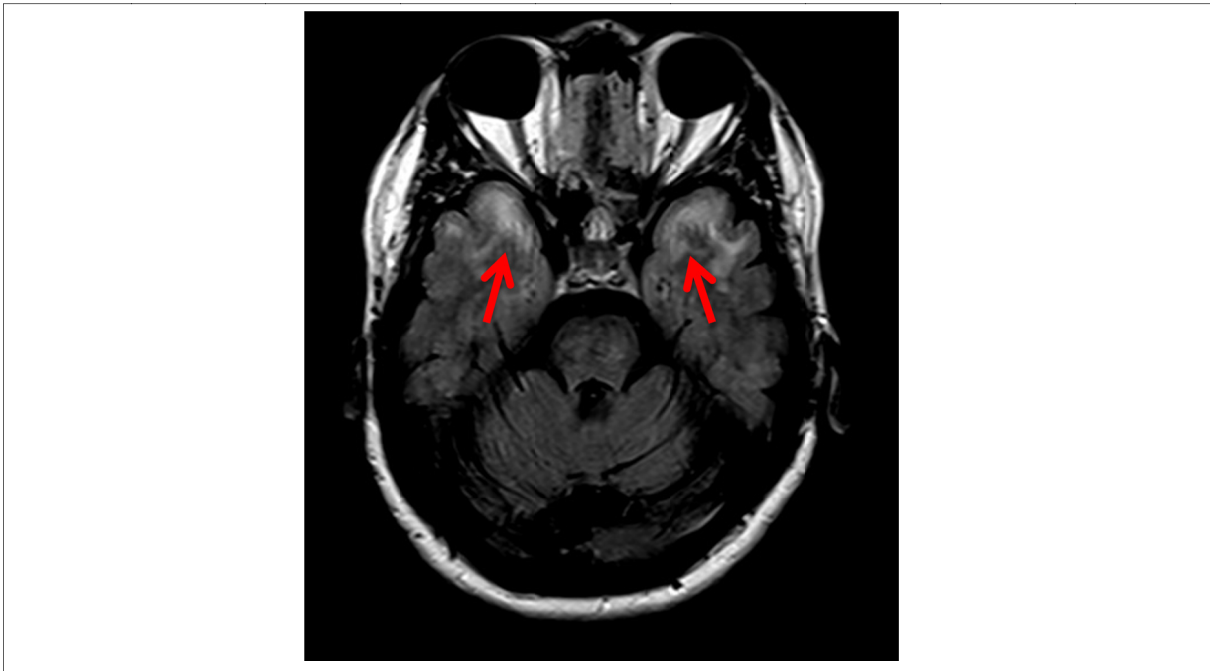


Figura 1.6: RMC con corte axial en secuencia FLAIR. Se observa HSB en región temporal característico de la enfermedad de CADASIL

En estudios que comparan los hallazgos de pacientes con diagnóstico de CADASIL y pacientes con EPV esporádica, se puede ver como la afectación temporal permite diferenciarlos con un alto grado de fiabilidad. Sumado a la afectación temporopolar, se puede encontrar una mayor afectación de las fibras arcuatas de la región temporal y la sustancia blanca frontal paramediana como elementos diferenciadores respecto a la EPV esporádica¹³⁵ (Figura 1.7). Tomando en cuenta sólo estos parámetros radiológicos, el 90% de los casos es correctamente clasificado como CADASIL. En el momento actual, se desconoce la causa por la cual se produce con mayor frecuencia la HSB en región temporopolar en la enfermedad de CADASIL. Al igual que las arterias que irrigan la sustancia blanca en la EPV se han mostrado con mayor afectación en región frontal y menor afectación en región temporal¹³⁶, podría ser que la enfermedad de CADASIL tenga preferencia en la afectación de las arterias que irrigan la zona temporopolar que explique las diferencias en neuroimagen existentes.

En pacientes asiáticos con CADASIL destacan los hallazgos de neuroimagen, donde la HSB en región temporal no llega a un 45%^{39,43}. En concreto, al igual que con la baja frecuencia de MA, la mutación p.R544C muestra afectación temporopolar en tan solo un 28,4% poniendo de manifiesto las posibles diferencias en la expresividad radiológica de la enfermedad según el área donde

se estudie. Se desconoce la causa que podría explicar esta baja frecuencia de HSB en dicha región, aunque podría tener relación con los 34 *epidermal growth factor-like repeat* (EGFR) que componen el dominio extracelular de *NOTCH3* y cuál de ellos se ve afectado por cada mutación¹³⁷.

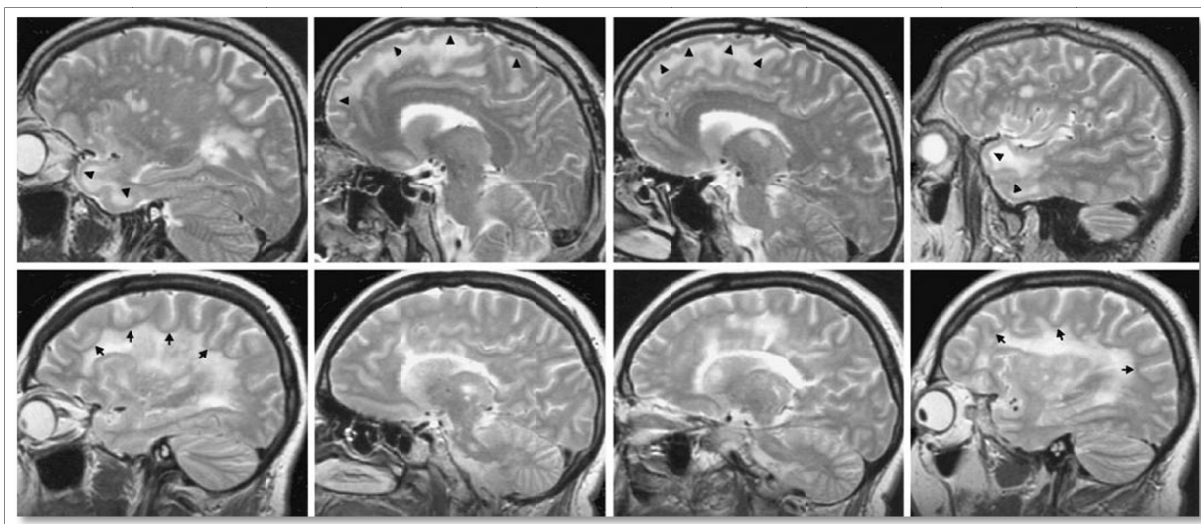


Figura 1.1:RMC con cortes sagitales en secuencia T2. En fila superior observamos imágenes de un paciente con CADASIL mientras que en fila inferior corresponden a un paciente con EPV esporádica. Observamos la afectación de fibras arcuatas en region temporal y frontal paramediana (puntas de fleche) en el paciente con CADASIL al contrario del paciente con EPV esporádica donde estas áreas se encuentran libres de afectación (flechas) (modificado de Auer et al¹³⁵)

La aparición de hiperintensidad y su localización varían con la edad. En el grupo de pacientes de 20-30 años, se encuentra HSB supratentorial con predominio por región periventricular, temporopolar, frontal, parietal, occipital y temporal posterior⁷. Posteriormente, el grupo de edad de 31-40 años añade la afectación de cápsula externa. Los grupos de edad mayores de 40 años suman la afectación de cápsula interna. Las características morfológicas evolucionan desde lesiones puntiformes o nodulares hasta lesiones confluentes en edades avanzadas.

La hiperintensidad se presenta en otras localizaciones como ganglios de la base e incluso en regiones subcorticales con preferencia por troncoencéfalo. Las alteraciones en ganglios basales no son frecuentes en edades inferiores a los 30 años, pero su aparición se incrementa con la edad, al igual que en troncoencéfalo. La hiperintensidad mostrada en troncoencéfalo presenta una preferencia por la protuberancia que recuerda la afectación descrita en pacientes con EPV asociada a

la edad ¹³⁸. Aunque la afectación de troncoencéfalo puede presentarse en pacientes asintomáticos, en su mayoría la encontramos en pacientes con una afectación clínica severa ¹³⁹.

La alta variabilidad en la aparición de la hiperintensidad en pacientes de la misma edad supone un continuo campo de estudio dentro de la enfermedad. Actualmente existen datos que indican la existencia de otros factores genéticos independientes del gen *NOTCH3* que condicionan una heredabilidad de carga lesional, por lo que futuros estudios deben determinar variantes genéticas que modifiquen la progresión de esta enfermedad ¹⁴⁰. En esta línea, recientemente se ha demostrado que la presencia del alelo *e2* (gen *APOE*) se relaciona de manera significativa con el volumen de HSB en los pacientes con CADASIL ¹⁴¹. Este efecto, ya conocido en la EPV esporádica ¹⁴², podría explicarse por un déficit en el drenaje de proteínas que suponga un daño en la microvasculatura o por una acción proinflamatoria derivada de la presencia de *e2* que favorece el daño de la sustancia blanca y la aparición de hiperintensidad. Además el alelo *e2* se ha relacionado con hallazgos como dilatación vascular, microaneurismas y necrosis fibrinoide, algunos de las cuales han sido demostradas en la enfermedad de CADASIL ¹⁴³.

1.5.2 Lacunares

Las LC aparecen con una alta variabilidad de forma, tamaño y número que se manifiestan como lesiones de comportamiento en RMC similar al líquido cefalorraquídeo (LCR) (Figura 1.8). En la población general se encuentran habitualmente en la sustancia blanca o gris profunda, con un tamaño que varía de 3-15mm.

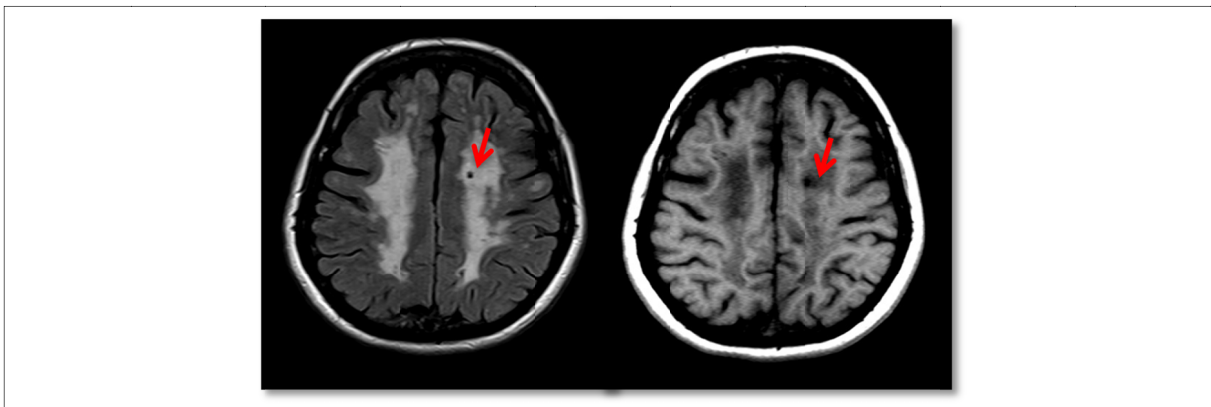


Figura 1.8: Corte axial en secuencia FLAIR y T1. Observamos LC (fleche roja) y su comportamiento en ambas secuencias

El porcentaje de infartos lacunares que evolucionan a LC en RMC varía entre un 28-94%, con lo que hasta un tercio de infartos lacunares pueden manifestarse en estudios de RMC como hiperintensidad^{144,145,146}. Esto quiere decir que cabe la posibilidad de que pacientes que clínicamente han tenido un infarto de perfil lacunar, con una correlación en secuencias de RMC que permiten ver lesiones agudas, no muestren en RMC al tiempo de este evento ninguna LC (Figura 1.9). Esto conduce a la conclusión de que contando solo LC se puede subestimar el número de infartos lacunares que ha tenido un paciente¹²⁴.

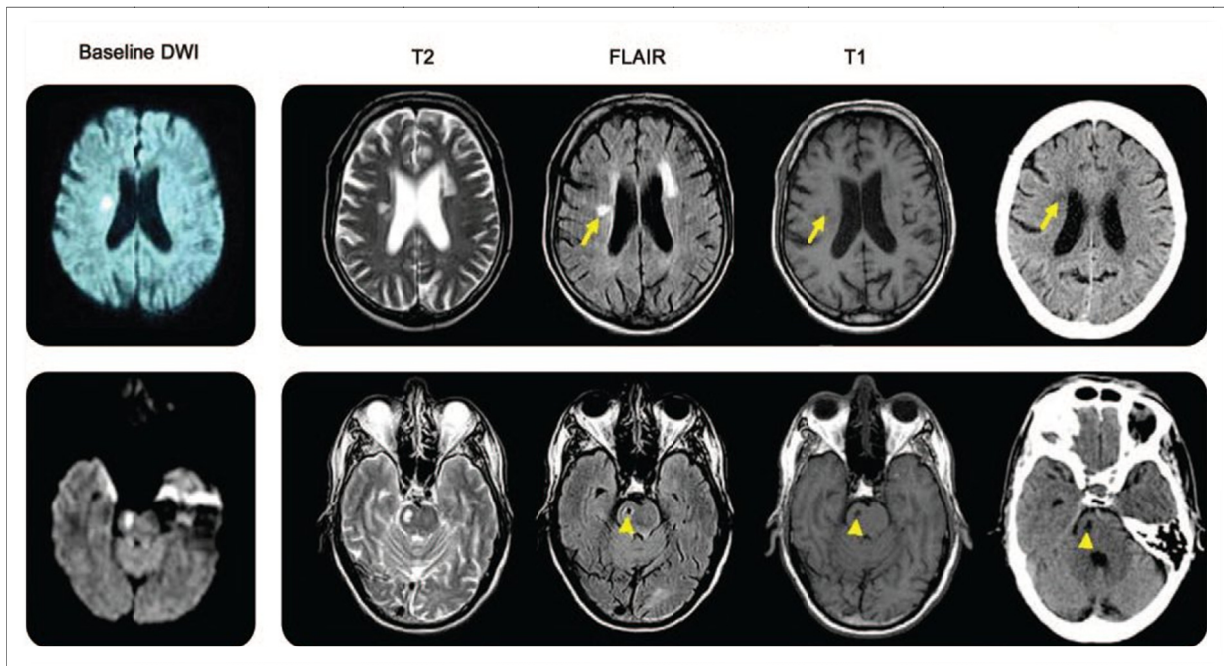


Figura 1.9: Evolución de ictus agudo en RMC y TAC-craneal. En fila superior observamos que tras ictus isquémico agudo la imagen a los 42 meses no se transforma en una cavitación (flechas amarillas), mientras que en imagen inferior si observamos la caviatación a los 12 meses (flechas amarillas)(modificado de Koch et al¹⁴⁶)

En el caso de la enfermedad de CADASIL, su aparición es posterior a la de la hiperintensidad y se sitúa aproximadamente en el grupo de edad superior a los 30 años con aumento a medida que pasan los años. Este tipo de lesiones se encuentran inicialmente en región subcortical y ganglios de la base, mientras que la afectación de tálamo y región infratentorial se observa desde los 40 años⁷. En pacientes por encima de 50 años la prevalencia puede llegar a un 81% de pacientes, con igual porcentaje en aquéllos mayores de 60 años. En este último grupo la prevalencia de LC en la región infratentorial llega a un 53%.

El tamaño de las LC no se relaciona con la edad, con FRV ni con otros marcadores en RMC, pero sí con el tamaño del resto de LC existentes en un mismo paciente¹⁴⁷. Se demuestra en el estudio de 113 pacientes con la enfermedad de CADASIL donde se identifican 1568 LC y se determina el volumen mediante valoración en tres dimensiones. Se observa que la gran mayoría de LC en CADASIL tienen un volumen menor de un tercio del volumen en una esfera con un diámetro de 15 mm, límite superior que habitualmente se utiliza en estudios de dos dimensiones para definir LC. A su vez, se constata que el tamaño de las LC de manera individual, se correlacionan con la media y mediana de volumen de todas las LC del mismo paciente. La explicación a estos hallazgos podría tener relación con la alta variabilidad entre pacientes en el número, distribución de las arterias perforantes y los territorios a los que irrigan¹⁴⁸.

Una identificación característica de la enfermedad es la presencia de LC de localización subcortical¹⁴⁹. Este hallazgo se constata tras estudiar las RCM de 34 pacientes con la enfermedad de CADASIL y 20 controles. Se observa LC de localización subcortical hasta en un 59% de los pacientes con la enfermedad y en ninguno de los pacientes controles, lo que determina una especificidad del 100% y una sensibilidad del 59% de este hallazgo en el diagnóstico de CADASIL. Su localización se sitúa preferentemente en la región temporopolar, en la unión de la sustancia gris con la sustancia blanca. Esta localización se corresponde con las LC laminares que se encuentran entre la corteza y sustancia blanca subcortical descritas en estudios *postmortem* de pacientes con CADASIL²⁴. La ausencia de estudios previos donde se haya descrito este hallazgo puede derivarse de las características no habituales de este estudio de neuroimagen, donde el grosor de corte fue de 3mm. Otra técnica que permite mostrar esta alteración con mayor facilidad es la secuencia 3D *Sampling perfection with application optimized contrast using different flip angle evolution (SPACE)*. Esta secuencia aumenta la señal del agua y la grasa permitiendo un contraste mayor entre el LCR y otras estructuras adyacentes lo que facilita la visualización de esta alteración respecto a secuencias clásicas¹⁵⁰ (Figura 1.10).

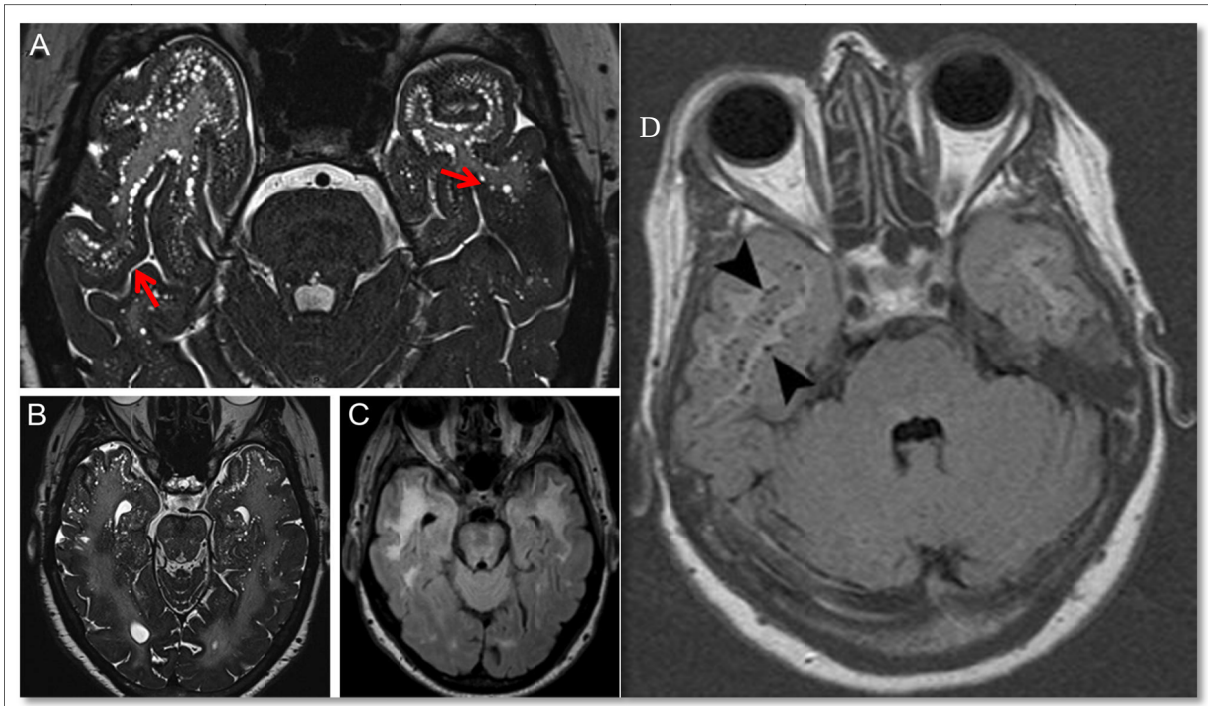


Figura 1.10: RMC con cortes axiales en secuencia SPACE (A y B) y en secuencia FLAIR (C y D). (A-B) En la región cortico-subcortical diferenciamos con claridad la presencia de LC subcorticales (flecha roja). (C) Contrasta la práctica ausencia de estos hallazgos en secuencias clásicas del mismo paciente. (D) En otro paciente con CADASIL utilizando cortes de 3 mm podemos apreciar LC subcorticales (cabeza de flecha) (modificado de Mendes et al ¹⁵⁰)

1.5.3 Dilatación espacios de Virchow-Robin

Los espacios de Virchow-Robin son espacios virtuales entre la pared de los vasos cerebrales y el parénquima que se encuentran separados por las leptomeninges. Pueden estar dilatados debido al acúmulo de líquido intersticial y ser detectables en la RMC, por lo que su identificación se ha convertido en objeto de interés como posible marcador de EPV (Figura 1.11).

Se ha demostrado que su aparición es frecuente en la población general, y que, su vez, esta se asocia con la edad y la presencia de HTA. Podemos vincular la severidad de este hallazgo con otras dos alteraciones habituales en la RMC en edad avanzada como serían el volumen de HSB y la presencia de LC¹⁵¹. La localización habitual de la DEVR es en la sustancia blanca y los ganglios basales. Estas dos localizaciones pueden tener implicados diferentes mecanismos fisiopatológicos, ya que la aparición de la DEVR en ganglios basales tiene una importante relación con la HTA, mientras que la aparición de la DEVR en sustancia blanca se ha relacionado de manera independiente con la

incidencia de demencia en población sana^{152,153}. Por tanto, la asociación de la DEVR con FRV, marcadores en neuroimagen de EPV e incluso su presencia en otras enfermedades vasculares hereditarias¹⁵⁴ indica que su estudio puede ser de interés en los pacientes con CADASIL y aportar mayor información sobre su fisiopatología.

En los pacientes con CADASIL la DEVR parece presentar características distintivas que no se encuentran en la población general. En un estudio que incluye 50 pacientes con la enfermedad de CADASIL, se compara las características clínicas y posibles asociaciones con FRV en aquellos pacientes que presentaban DEVR respecto a los que no lo presentan¹⁵⁵. La aparición de DEVR afecta al 70% de pacientes, con una preferencia por núcleo lentiforme, centro semioval y sustancia blanca en región temporal. En el caso de la sustancia blanca en región temporal, su aparición se muestra con una alta especificidad ya que, hasta el 66% de los pacientes tienen afectación en esta región poco común en la población general con DEVR. La severidad clínica no se ve influenciada por la presencia de la DEVR, ni se observa relación con la HSB o la presencia de microsangrados lo que sugiere que su presencia no depende de la aparición de lesiones isquémicas ni hemorrágicas.

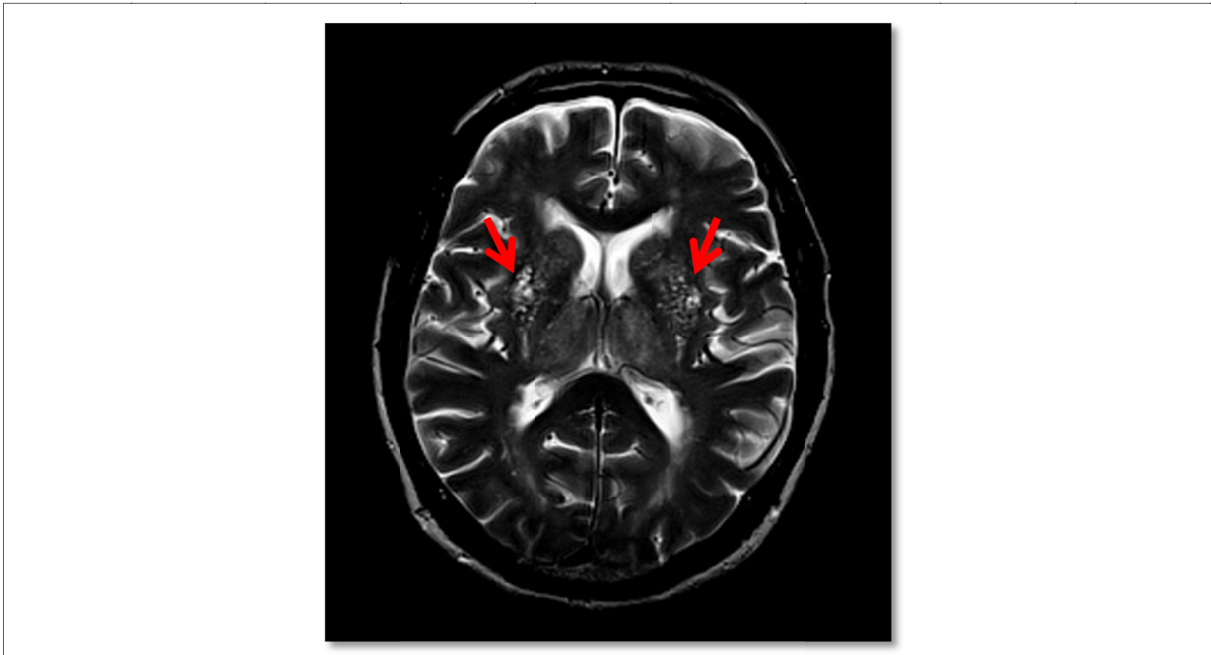


Figura 1.11:RMC con corte axial en T2 en un paciente con CADASIL. En región de ganglio de la base se observa DEVR con status cribosus (flecha roja).

El estudio con mayor número de pacientes realizado sobre DEVR en pacientes con CADASIL trae consigo nuevos aspectos de interés para la enfermedad¹⁵⁶. En una muestra con 344 pacientes con la enfermedad de CADASIL, el 100% de pacientes muestra la presencia de DEVR. El análisis revela que la afectación severa de la DEVR aparece antes en la sustancia blanca de los lóbulos temporales o región subinsular que en otras regiones cerebrales. Esta afectación, se correlaciona de manera significativa con el grado de alteración de la sustancia blanca en región temporal, hecho distintivo de la enfermedad en series no asiáticas. En el resto de regiones con presencia de DEVR, no se encuentra esta relación con la alteración de sustancia blanca. A su vez, la frecuencia de aparición de DEVR severa en sustancia blanca fue similar a otro estudio en población general con una media de 21 años mayor¹⁵¹ y se muestra que en ganglios basales la severidad de la DEVR es 2,4 veces superior. La presencia de DEVR, tanto en sustancia blanca como en ganglios de la base, se asocia de manera significativa con la presencia de demencia de manera independiente respecto a la edad. Incluso ajustando el resultado con la presencia de microsangrados, HSB y LC, esta asociación se mantiene, lo que supone la primera vez que se describe la asociación de demencia con DEVR en la enfermedad de CADASIL. Por tanto, la presencia de DEVR alerta sobre aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo y finalmente demencia.

1.5.4 MICROSANGRADOS

Los microsangrados (MCS) son pequeñas lesiones ovaladas de comportamiento hipointenso en la secuencia T2* gradiente-eco de la RMC (Figura 1.12). Este comportamiento en neuroimagen se debe al depósito de hemosiderina consecuencia de alteraciones vasculares que precipitan la extravasación de sangre al parénquima cerebral. Su repercusión clínica ha sido ampliamente estudiada en relación con el deterioro cognitivo asociado a la edad, lo que demuestra una asociación con el deterioro cognitivo independiente de la HSB o del antecedente de ictus^{110,157}. Otro dato importante es que la presencia de MCS se asocia con incremento en el riesgo de ictus isquémico e ictus hemorrágico, y que dicho riesgo incrementa a medida que aumentan los MCS durante el seguimiento¹⁵⁸. Existe una asociación con la edad avanzada, por lo que se aprecia que hasta un 6,5% de pacientes entre 45-50 años presentan MCS y hasta un 35,7% en pacientes mayores de 80 años¹⁵⁹.

La asociación con FRV como la HTA, niveles bajos de colesterol, uso de terapia antiagregante y el alelo e4 (gen APOE) también ha sido demostrada¹⁶⁰ lo que pone de manifiesto la compleji-

dad de este hallazgo en neuroimagen y los múltiples factores que influyen su aparición¹⁶¹. Incluso se ha demostrado que la presencia de MCS de localización cortical tiene relación con el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en reposo, por lo que en los pacientes con menor FSC existe mayor número de MCS¹⁶². Este aspecto es de interés en la enfermedad de CADASIL ya que se ha comprobado un estado de hipoperfusión que puede aparecer en pacientes muy jóvenes y sin FRV⁶³.

En los pacientes con CADASIL, la aparición de MCS puede variar desde un 31%-69% lo que supone un claro incremento respecto a la población general^{163,164}. El riesgo de presentar MCS se relaciona con la edad al igual que en la población general, con un inicio sobre los 40 años. Múltiples asociaciones significativas, de mucha importancia para el seguimiento de la enfermedad, se han derivado del estudio con mayor número de pacientes sobre CADASIL y MCS realizado hasta el momento¹¹¹. En una muestra de 147 pacientes con la enfermedad de CADASIL y una media de edad de 52 años, se recogen tanto datos clínicos como datos de neuroimagen. Al analizar la RMC, se detecta la presencia de MCS en un 35% de pacientes y se observa en la mayoría de ellos múltiples lesiones.

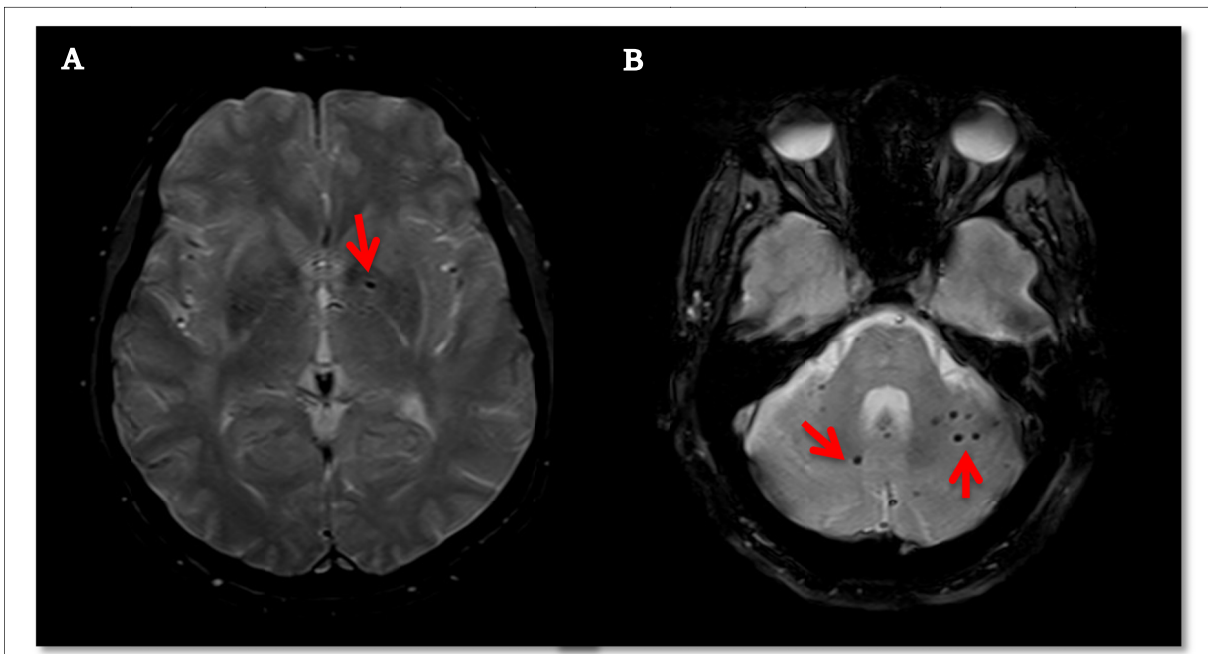


Figura 1.12: RMC con cortes axiales en secuencia T2 gradiente-eco de dos pacientes con CADASIL.(A-B) Las flechas rojas muestran la presencia de MCS en región de ganglios de la base (A) y en cerebelo (B).*

La presencia de MCS se asocia de manera significativa con cifras de hemoglobina glicosilada, cifras de presión sistólica, volumen de LC y volumen de HSB. En cuanto a las cifras de presión sistólica, hay que señalar que el incremento del riesgo se mantiene incluso en aquellos pacientes que dentro del rango de la normalidad tienen cifras superiores. La relación existente con las cifras de hemoglobina glicosilada sorprende, ya que nunca antes se había reportado en relación con la enfermedad de CADASIL. Sí que se sabe por los modelos animales que el incremento de los niveles de hemoglobina glicosilada puede alterar la deformabilidad eritrocitaria, y por tanto, aumentar la viscosidad y cizallamiento en la microvasculatura lo que explicaría este hallazgo¹⁶⁵. Otro hallazgo relevante supone la relación entre la presencia de MCS y peor capacidad funcional, hecho que es de importancia de cara a controlar factores que puedan modificar la presencia de MCS y por tanto mejorar el pronóstico.

La localización de MCS presenta preferencia por el tálamo (61,5%), troncoencéfalo (38,5%), ganglios de la base (38,5%), región cortical o unión cortico-subcortical (36,5%) y región occipital (26,9%). Su aparición en cerebelo se observa hasta en un 25% de los casos, región en la cual la aparición de HSB o LC es prácticamente inexistente. Estos datos varían si comparamos cifras y localización con otros estudios, aunque el tálamo se mantiene como la principal zona afectada en las diferentes series⁷.

En pacientes asiáticos, el estudio de la mutación p.R544C ha permitido encontrar algunas características distintivas¹⁶⁶. Este estudio analiza, en una muestra de 51 pacientes, la presencia de MCS en RMC y sus posibles asociaciones con variables clínicas. Se observan MCS en el 54,9% de pacientes lo que no difiere de manera significativa respecto a los hallazgos en series no asiáticas. Sí sorprende el alto número de pacientes sintomáticos para la enfermedad de CADASIL que había presentado un ictus hemorrágico (12,5%), hecho que puede tener relación con el 68,7% de pacientes con HTA en este grupo. Respecto a la localización de lesiones, esta serie asiática siguió el mismo patrón que en estudios de pacientes no asiáticos. Por tanto, no parecen existir diferencias significativas en lo que respecta a MCS en pacientes asiáticos respecto al resto de la población.

1.6 GENÉTICA

La enfermedad de CADASIL es una enfermedad con herencia autosómica dominante causada por variantes en el gen *NOTCH3*. El gen mapea en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.12). Su producto, la proteína NOTCH3 pertenece a la familia de receptores transmembrana *NOTCH*, los cuales median en la diferenciación celular durante el desarrollo embrionario¹⁶⁷. En adultos, se expresa sólo en las CML arteriales y pericitos¹⁶⁸ y desarrollan un papel importante en el mantenimiento de las CML, la integridad de la pared vascular e incluso en el funcionamiento de la barrera hematoencefálica¹⁶⁹.

NOTCH3 es, por tanto, un receptor transmembrana de 2.321 aminoácidos compuesto por un dominio extracelular y otro intracelular. El dominio extracelular se compone de 34 *EGFR*, cada uno de las cuales posee 6 residuos de cisteína, 3 Notch/Lin12 repeticiones y un dominio de heterodimerización. La arquitectura proteica continúa con un dominio transmembrana que conduce al dominio intracelular que contiene 7 repeticiones de anquirina² (Figura 1.13). Los ligandos de NOTCH3 pertenecen a la familia Delta/Serrate/Lag-2 (*DSL*) de los que se identifican hasta el momento 5 tipos: *DELTA-1*, *DELTA-3*, *DELTA-4*, *JAGGED-1* y *JAGGED-2*. En el caso del ligando *JAGGED-1*, se sabe que es el causante del Síndrome de Alagille, que es, al igual que CADASIL, una enfermedad autosómica dominante de afectación sistémica¹⁷⁰.

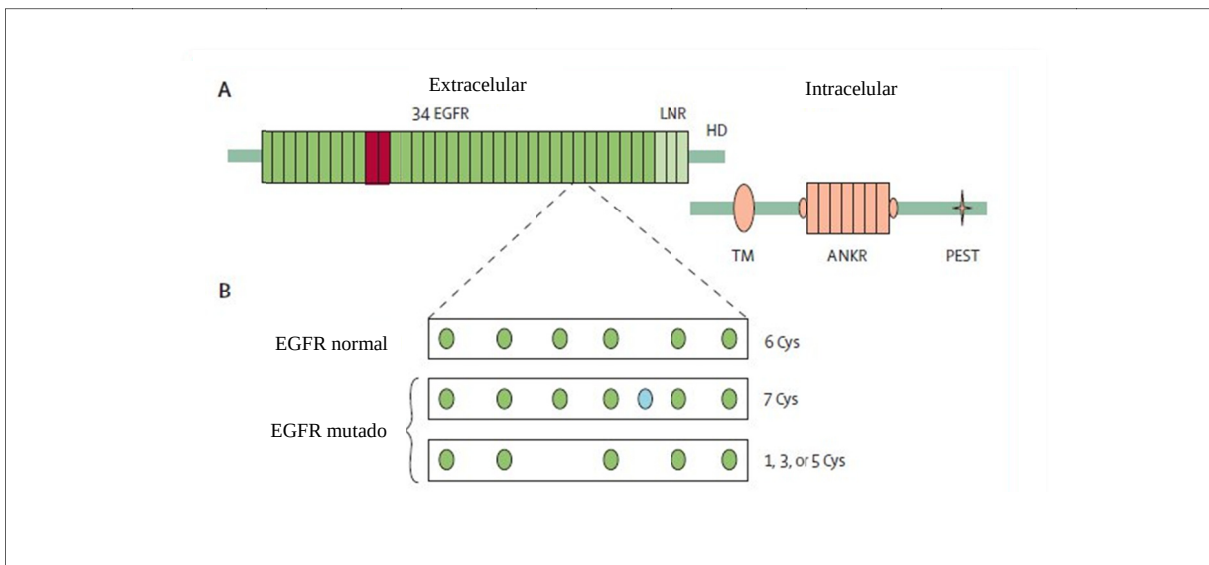


Figura 1.13: Representación del receptor NOTCH3 en condiciones normales y mutado. (A) Dominio extracelular e intracelular de NOTCH3. Los EGFR 10-11 (en rojo), indispensables para la unión del ligando. El dominio intracelular se muestra con su región transmembrana (TM), 7 repeticiones de anquirina (ANKR) y una región rica en prolina, ácido glutámico y serina (PEST). (B) Se muestra un EGFR normal y un EGFR mutado donde la adición de cisteína (en azul) conduce a un número impar de este residuo (modificado de Chabriat et al³)

Aunque *NOTCH3* concentra el estudio para entender la fisiopatología de la enfermedad, la existencia de variantes genéticas específicas parece mostrar relación con la HSB en RMC. Este hecho, demostrado en la población sana¹⁷¹, también ha sido estudiado en los pacientes con la enfermedad de CADASIL¹⁷². En un estudio que incluye 517 pacientes con CADASIL de 7 centros europeos, se cuantifica la HSB y se realiza un genotipado clasificando a los pacientes en 2 grupos acorde con sus antecedentes genéticos. Se encuentra un marcador poligénico que se relaciona de manera significativa con el volumen de HSB independiente de otros factores como edad, sexo u otros FRV. Estos hallazgos demuestran la complejidad de esta patología y que, la identificación de variantes genéticas asociadas a un mayor volumen de HSB puede aportar luz a la fisiopatología de la enfermedad y su expresividad radiológica.

El gen *NOTCH3* consta de 33 exones. Todas las mutaciones causantes de CADASIL, actualmente descritas, se localizan en los exones 2-24 con alta frecuencia en los exones 3 y 4 que codifican para los *EGFR* 2-5^{173,174}. El primero en frecuencia es el exón 4 seguido del exón 3, como se confirma en series de Francia, Inglaterra y Alemania¹⁰. Sin embargo, en otras localizaciones geográficas, son otras las zonas exónicas de máximo interés; es el caso, por ejemplo del exón 11 en la población de Holanda. En Italia¹⁷⁵, el exón 19 (24%) y el exón 7 (21%) llegan a ser casi tan relevantes como el exón 4.

En series asiáticas se encuentran perfiles similares al europeo⁴¹ así como otros completamente diferentes; es el caso de Taiwan, donde el exón 11 copa el 70,5% de los casos⁷⁰.

Tal y como ocurre en la gran mayoría de enfermedades genéticas de patrón monogénico, esta variabilidad etiopatogénica pone de manifiesto la necesidad de conocer el espectro mutacional de cada área geográfica con el fin de optimizar recursos en el diagnóstico de la enfermedad.

Una de las causas de la variabilidad geográfica puede deberse al conocido *founder effect*, que es la pérdida de variabilidad genética que se produce cuando una nueva población se establece a partir de un pequeño número de individuos. Esto se ha comprobado en Finlandia, donde el análisis de la población afecta de CADASIL con la mutación p.R133C en el exón 3 muestra el mismo haplotipo¹⁷⁶. No en vano, Finlandia ha mostrado este fenómeno en otras enfermedades genéticas como la Intolerancia a la proteína lisinúrica y la Aspartoglicosaminuria^{177,178}. Otras poblaciones también muestran indicios de *founder effect* como la población de La Marche en Italia y la población de la isla de Jeju en Corea¹⁷⁹.

El espectro mutacional de CADASIL incluye *missense mutations*, *splice site mutations* e *in-frame deletions*. La mayoría de las mutaciones, hasta un 95% de los casos, corresponde con *missense mutations*¹⁸⁰. Las mutaciones siguen un mecanismo muy estereotipado con alteración en el número final de los residuos de cisteína. El número de residuos de cisteína pasan de un número par a impar, lo que genera interacciones anómalas que pueden inducir a la formación de agregados tóxicos del dominio extracelular de *NOTCH3* (*DENOTCH3*).

La demostración de relaciones genotipo-fenotipo es complicada debida a la alta variabilidad de mutaciones y la baja frecuencia de esta enfermedad. Las mutaciones que implican los EGF-like 2-5 no afectan la función de *NOTCH3*, pero sí las mutaciones que implican los *EGFR* 10-11, ya que alteran el lugar de unión del ligando DSL. El estudio de pacientes con mutaciones en la localización *EGFR* 10-11 ha mostrado una evolución más benigna respecto a las mutaciones localizadas en los exones que con mayor frecuencia se presentan en la población¹³⁷. La explicación a estos hallazgos puede tener relación con que la disminución de la señal *NOTCH3* produciría un efecto protector en el avance de la enfermedad. Sin embargo, no sólo se observa esta relación genotipo-fenotipo cuando se afecta el lugar de unión del ligando, pues en población asiática existen indicios de una posible relación genotipo-fenotipo. La mutación R544C, en el exón 11 que afecta a un aminoácido entre el *EGFR* 13 y 14, muestra una aparición tardía de la sintomatología, menor afectación en RMC en región temporal y mayor deterioro cognitivo cuando se compara con otras mutaciones de su entorno⁷⁰. Por tanto, está por determinar la función de los *EGFR* y establecer si la afectación de uno u otro puede tener repercusión sobre la expresividad clínica de la enfermedad.

Se han descrito pacientes en los que aparecen mutaciones *de novo*¹⁸¹, aunque la frecuencia de aparición de este hecho se desconoce con exactitud. También se han descrito casos aislados de pacientes que portan una anomalía en homocigosis, si bien las manifestaciones clínicas siguen el mismo patrón que en los pacientes en heterocigosis¹⁸².

1.7 PATOLOGÍA Y FISOPATOLOGÍA

Los cambios observados en el examen macroscópico del cerebro de los pacientes con CADASIL muestran hallazgos similares a los vistos en pacientes con EPV asociada a la edad. Estos cambios son la pérdida de mielina y aparición de lesiones lacunares de predominio en región periventricular y centro semioval sumado a DEVR⁸ (Figura 1.14). La existencia de apoptosis neuronal de predominio en las capas III y V de la corteza y su relación con el grado de afectación de sustancia blanca, sugieren que dicha apoptosis podría deberse al daño axonal en la sustancia blanca, el cual produce degeneración neuronal retrógrada¹⁸³. Esto se basa en que el grado de apoptosis neuronal no se relaciona con el grado de isquemia en otras áreas corticales, sin encontrarse apoptosis en áreas con microinfartos corticales. A su vez, el grado de apoptosis cortical parece tener una relación con el DC y la atrofia cerebral. El interés de este hallazgo se explica por su ausencia en pacientes con EPV asociada a la edad, lo que podría suponer una vía diferente por la cual se produce atrofia cerebral y DC en la enfermedad de CADASIL e incluso una nueva diana terapéutica¹⁸⁴.

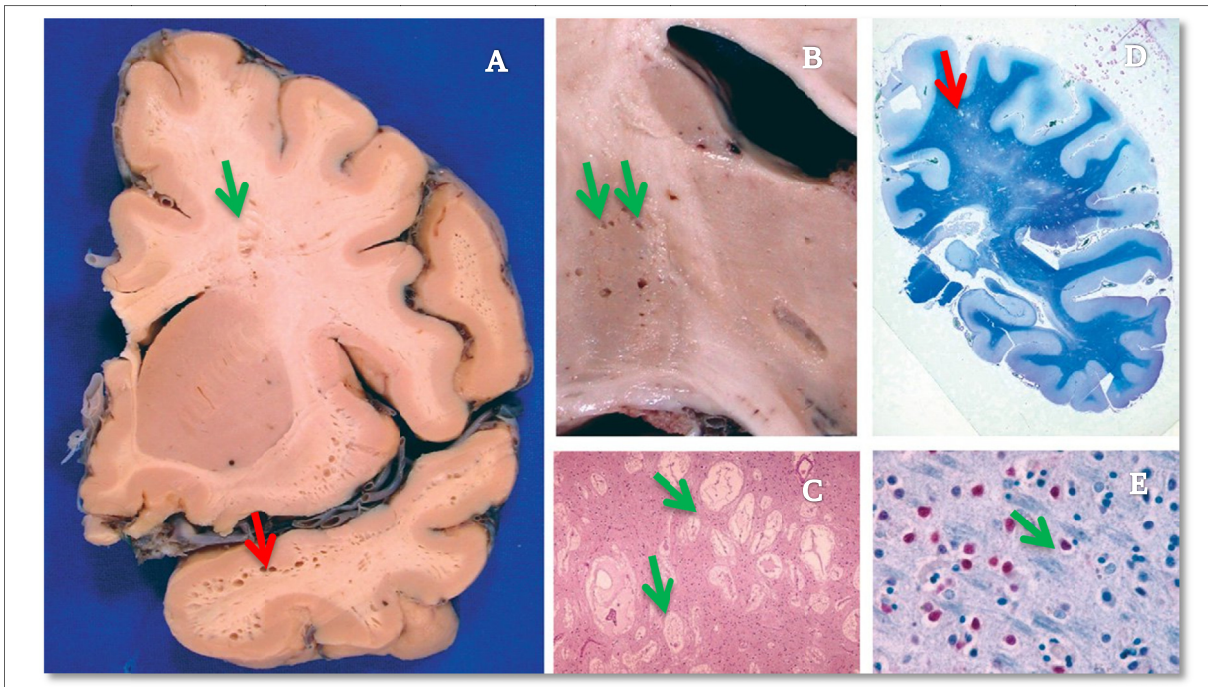


Figura 1.14: Alteraciones patológicas en CADASIL. (A) Sección coronal del hemisferio derecho. Múltiples lesiones lacunares subcorticales (flecha roja). LC en centro semioval (flecha verde). (B) Sección en estriado y tálamo que muestra un área de status cribosus (flecha verde) con (C) microscopía confirmando la dilatación de los espacios perivasculares (flecha verde). (D) Sección coronal en el núcleo pulvinar que muestra pérdida de mielina y LC (flecha roja). (E) Núcleos picnóticos en la capa III de la corteza occipital (flecha verde) (modificado de Chabriat et al³)

En la enfermedad de CADASIL se produce una afectación de las arteriolas de predominio en la sustancia blanca con relativa preservación de aquellas que irrigan la corteza. Estos hallazgos concuerdan con la alteración hemodinámica observada en la enfermedad, donde el FSC se encuentra reducido en la sustancia blanca, mientras que en la corteza prácticamente no se describen alteraciones¹⁸⁵ (Figura 1.15). Se observa un adelgazamiento respecto al diámetro arteriolar habitual, estenosis con un diámetro interno de 20 a 30 μm y degeneración de CML acompañado de fibrosis¹⁸⁶. Aunque existe adelgazamiento en las arterias que irrigan la sustancia gris profunda, su diámetro es prácticamente igual que en sujetos sanos. Este adelgazamiento arteriolar no conduce a una estenosis significativa, por lo que el flujo no se encuentra afectado de manera relevante al igual que lo observado en la corteza cerebral¹⁸⁷. Estos datos sugieren que la fisiopatología de las lesiones en ganglios de la base difiere respecto a la fisiopatología que explica el daño en la sustancia blanca subcortical. Una posible explicación sería la alteración de la vasoreactividad que condiciona la vulnerabilidad ante los cambios de presión arterial, por lo que en condiciones de presión suficiente no hay alteración basal de la perfusión, aunque en condiciones de hipotensión la rigidez de la pared arterial no permite aumentar el FSC⁵⁴.

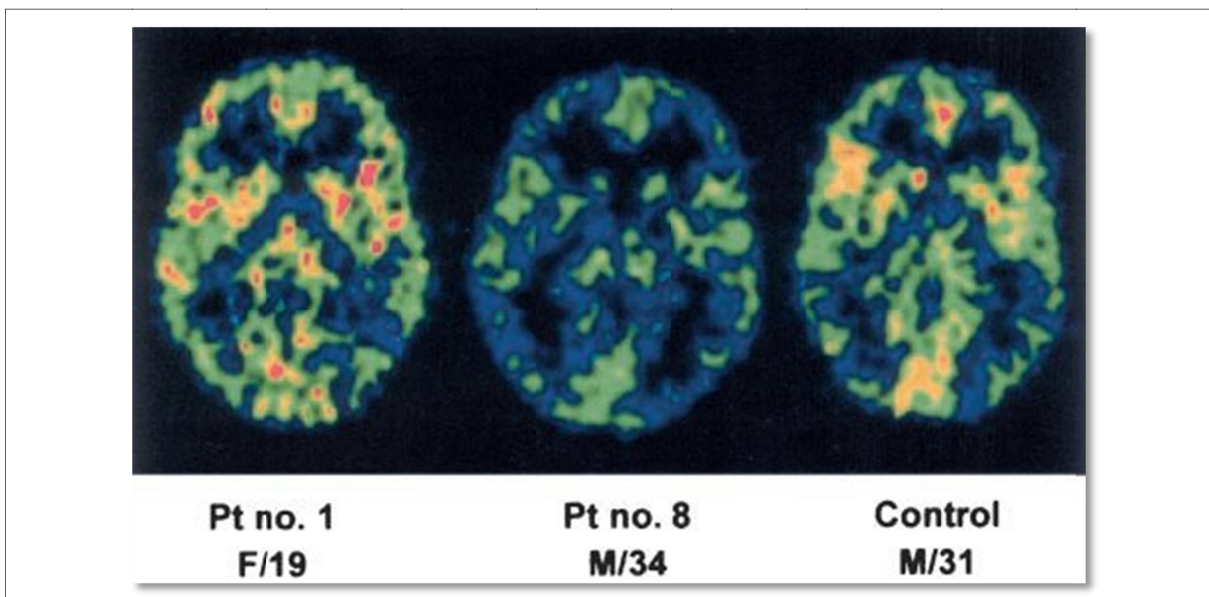


Figura 1.15: Tomografía por emisión de positrones del FSC. En el paciente 1 podemos apreciar un FSC similar al paciente control. En el caso del paciente 8 apreciamos una clara reducción del FSC respect al control de predominio en sustancia blanca (modificado de Tuominen et al²⁴¹)

Los modelos animales han ganado importancia para conocer los primeros cambios cerebrales microestructurales en la enfermedad de CADASIL, donde el daño en la mielina parece producirse de manera progresiva y segmental¹⁸⁸. La aparición de edema intramielínico sin afectación de los oligodendrocitos se identifica como la primera lesión. Posteriormente, aparece daño axonal hasta que la acumulación de estas alteraciones puede precipitar sintomatología clínica. Previo a los cambios histológicos, se observa una atenuación en la respuesta miogénica e hiperémica junto con disminución de la densidad capilar¹⁸⁹.

Otro hallazgo importante es la presencia de MGO en la túnica media vascular, aunque no sólo de las arterias y arteriolas cerebrales, sino de otras localizaciones como la piel⁹, que puede servir de ayuda en el diagnóstico (Figura 1.16). La composición de los MGO no se conoce con exactitud; no obstante, sí sabemos que posee un alto contenido en ácidos polisacáridos y bajo contenido en sulfatos y fosfatos¹⁹⁰. Sus componentes claramente definidos son *DENOTCH3* y elastina, con resultados negativos para material amiloide, metales o minerales^{191,192}.



Figura 1.16: Microscopía electrónica de una biopsia de piel de un paciente con CADASIL. El capilar muestra adelgazamiento de la membrana basal (bm) rodeado de pericitos (P). Se muestran numerosos depósitos de GOM. C, colágeno; EC, célula endotelial y L, lumen capilar (modificado de Morroni et al²⁰²)

El mecanismo por el cual las alteraciones vasculares conducen a la aparición de las diferentes lesiones presentes en los pacientes con CADASIL no se conoce con exactitud. Las alteraciones hemodinámicas por la afectación de la vasoreactividad cerebral se postulan como el principal causante de las lesiones descritas en CADASIL con una evidencia muy sólida^{63,193,194,195}. Esta alteración en la vasoreactividad inicialmente asociada a la pérdida de función del gen *NOTCH3*, pero ya desechado¹⁹⁶, parece más probable que se produzca por un depósito proteico y agregación posterior. Esta posibilidad se da en otras enfermedades neurodegenerativas, donde un fallo en la eliminación de proteínas conduce al acúmulo de estas en la pared arterial. A este grupo de enfermedades se las denomina Protein Elimination Failure Angiopathies (PEFA) e incluye angiopatía amiloidea, enfermedades priónicas y la enfermedad de CADASIL¹⁹⁷. En concordancia con esta línea, se ha demostrado que el acúmulo de *DENOTCH3* es el evento precursor a la agregación de otras proteínas que pueden tener un papel relevante en la enfermedad de CADASIL¹⁹⁸. Mediante el estudio de muestras vasculares de pacientes con CADASIL fallecidos y modelos animales portadores de la mutación causante de la enfermedad, se ha podido detectar la presencia de proteínas agregadas. Se encuentra un acumulo de importantes proteínas de la matriz extracelular como el *tissue inhibitor of metalloproteinases 3* (TIMP3) y vitronectina (VTN) (Figura 1.17 y 1.18).

En modelos animales se observa que, ya desde el primer mes de vida, es posible detectar la presencia de *DENOTCH3*, tras lo cual aparecen agregados con TIMP3 y posteriormente con VTN. Otro aspecto de relevancia lo constituye el hecho de que, a medida que incrementa el depósito de *DENOTCH3*, mayor es su afinidad por TIMP3 formando un primer tipo de agregado que, a su vez, promueve la generación de agregados complejos con VTN. Este conjunto de hallazgos definen al depósito de *DENOTCH3* como un primer evento que favorece interacciones con proteínas de la matriz extracelular a las que se une induciendo una cascada de procesos que incrementa progresivamente, y con el tiempo, el número de agregados y consecuentemente su toxicidad.

A pesar de la presencia de estos agregados, tanto en vasos dentro del sistema nervioso como en vasos de la circulación periférica, la sintomatología de la enfermedad se deriva sólo del daño producido en el parénquima cerebral. La respuesta a esta pregunta puede nuevamente obtenerse de los estudios realizados en modelos animales, donde se demuestra la existencia de claras diferencias en la densidad de canales iónicos en la vasculatura cerebral¹⁹⁹. En concreto, la sobreexpresión de canales de potasio dependientes de voltaje (Kv) parece ser la causante de la alte-

ración primaria en la vasoreactividad cerebral. La respuesta miogénica a los cambios de presión fisiológicos se ve reducida en las arteriolas parenquimatosas cerebrales por un efecto de oposición a la despolarización que ejerce la sobreexpresión de Kv. De hecho, el bloqueo de estos canales con 4-aminopiridina o el tratamiento con epidermal growth factor receptor agonist heparin-binding EGF (HB-EGF), que induce la endocitosis de Kv, restablece la respuesta miogénica en los vasos parenquimatosos cerebrales, lo que muestra una posible canalopatía. Otro aspecto que apoya esta teoría de la canalopatía es que la regulación de Kv depende en condiciones fisiológicas de metaloproteinasas que inducen la expresividad de HB-EGF. Se puede deducir que los agregados de DENOTCH3, al acumular TIMP3, producen una inhibición de las metaloproteinasas reduciendo la endocitosis de los Kv y favoreciendo la alteración miogénica.

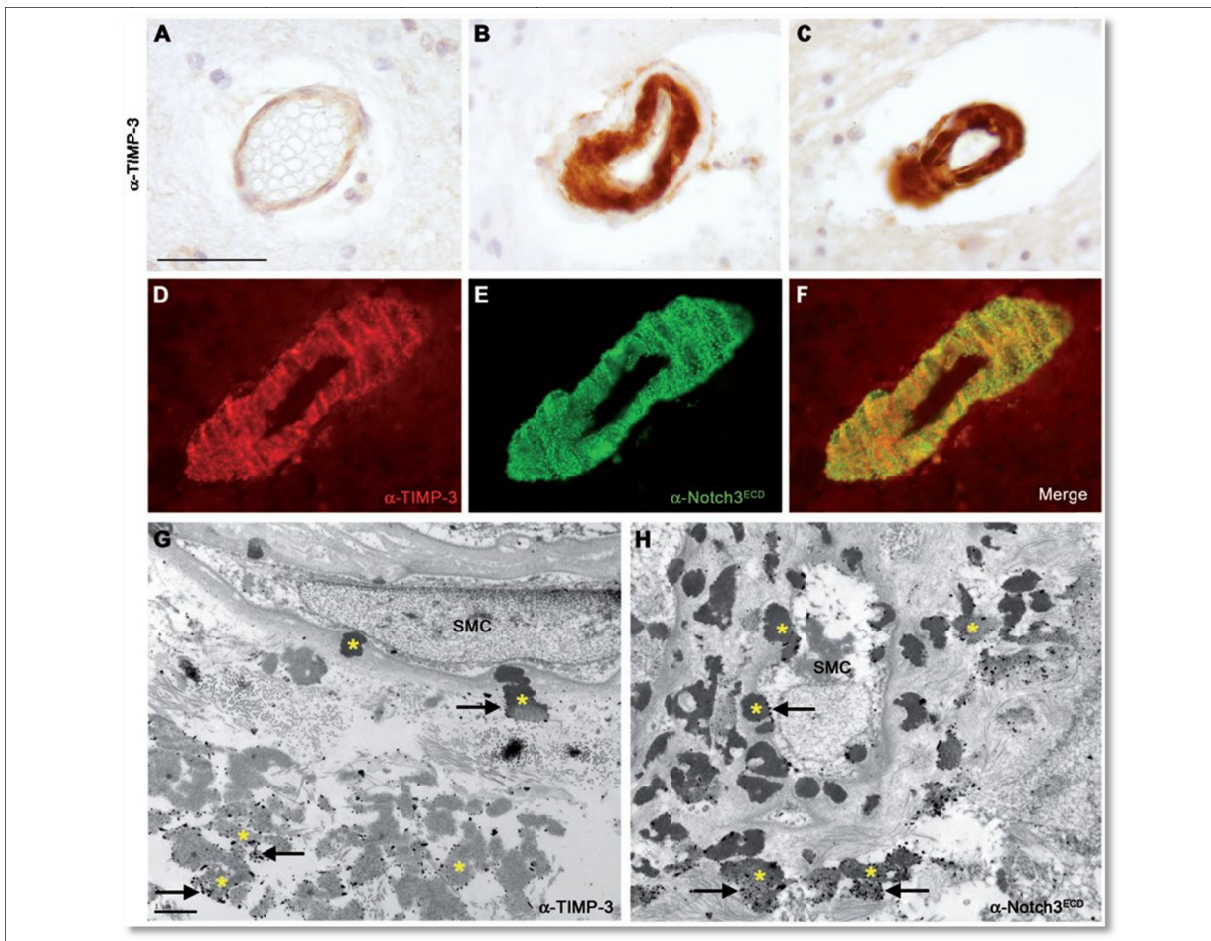


Figura 1.17: TIMP3 y DENOTCH3 incluidos en los depósitos de GOM. (A-C) Secciones de cerebro en parafina de un control (A) y de pacientes con CADASIL (B y C) donde tras tinción con un anticuerpo anti-TIMP3 podemos ver el depósito en la capa media vascular. (D-F) Secciones congeladas de pacientes con CADASIL que muestran en inmunofluorescencia el depósito de anti-TIMP3 y anti-DENOTCH3. (G-H) Sección congelada del cerebro de pacientes con CADASIL que muestra inmunotinción para microscopía electrónica anti-TIMP3 y anti-DENOTCH3 manifestándose como puntos negros (flechas) y depósitos de GOM (asteriscos) (modificado de Monet et al ¹⁹⁸)

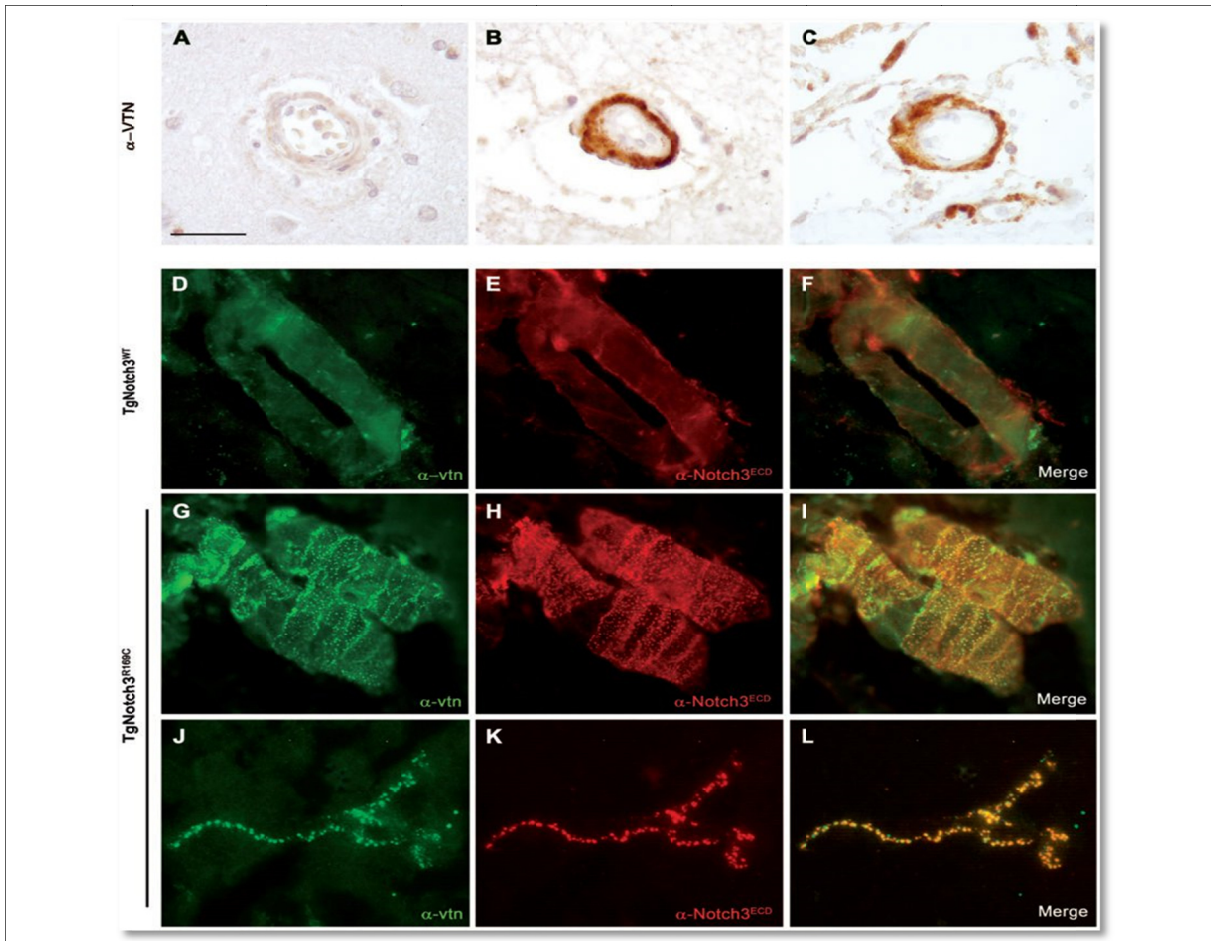


Figura 1.18: Depósitos de VTN localizados junto con agregados DENOTH3. (A-C) Secciones de cerebro en parafina de un control (A) y de pacientes con CADASIL (B y C) donde tras tinción con un anticuerpo anti-VTN podemos ver el depósito en la capa media vascular. (D-I) Secciones congeladas del cerebro de dos ratones de 20 meses portadores de una mutación causante de CADASIL que muestran en inmunofluorescencia el depósito del anti-VTN en arterial piales. (J-L) Sección congelada del cerebro de un ratón de 12 meses portador de una mutación causante de CADASIL que muestra en inmunofluorescencia el depósito de anti-VTN en capilares (modificado de Monet et al¹⁹⁸)

1.8 DIAGNÓSTICO

Los estudios genéticos son el *gold standard* para el diagnóstico de la enfermedad de CADASIL con una sensibilidad y especificidad entorno al 100%^{3,4}. Las mutaciones causantes de la enfermedad se localizan en los primeros 23 exones, con la mayor frecuencia en el exón 4, aunque la prevalencia varía en diferentes zonas geográficas^{173,200,201}. Según la prevalencia geográfica, se suele estructurar un protocolo específico enfocado a la secuenciación de las zonas exónicas más frecuentes en dicha población. La secuenciación completa de los 23 exones sigue siendo un método muy costoso y complejo. Cuando el perfil mutacional de una población está definido, el estudio genético debe dirigirse a la búsqueda de las variantes concretas; el caso más paradigmático descrito previamente a nuestro trabajo es el de Finlandia y la mutación p.R113C¹⁷⁶.

La detección de MGO mediante microscopía electrónica en biopsia de piel fue el primer método diagnóstico de la enfermedad que se utilizó⁹. Al no existir otra patología que produzca dicha alteración se considera un hallazgo patognomónico de CADASIL. Además de encontrar los MGO en la vasculatura de la piel, su identificación está descrita en prácticamente toda la vasculatura del cuerpo²⁰². La sensibilidad de la prueba se ve influenciada por la experiencia del observador y su capacidad para distinguir los depósitos de MGO de otros depósitos similares. Para evitar estos errores es necesario seguir de manera estricta las recomendaciones para la identificación de MGO²⁴. El examen de un adecuado número de arterias de mediano y pequeño calibre es indispensable para aumentar la rentabilidad diagnóstica de este método; se recomienda examinar un mínimo de 5 arterias por paciente¹⁰.

La alta variabilidad respecto a su sensibilidad y especificidad en diferentes estudios^{10 131} hace que el uso de microscopía electrónica para la detección de MGO se reserve para situaciones especiales: por una parte, aquellos pacientes que presentan clínica y hallazgos radiológicos compatibles con la enfermedad, pero el análisis genético es negativo, y, por otra parte, la detección de alteraciones secuenciales que no involucran los residuos de cisteína y por tanto se desconoce su significado¹⁷⁴. El uso de anticuerpos anti-NOTCH3 en las biopsias de piel incrementa de manera significativa la sensibilidad y especificidad, aunque su uso en la práctica clínica habitual es limitado²⁰⁴. El único estudio que ha evaluado su sensibilidad y especificidad, encuentra una sensibilidad entorno a un 85,4%-90,2% y una especificidad del 95,2%-100%. La baja sensibilidad y una especificidad algo alejada del 100% pone de manifiesto que si se usa como primera herramienta diagnós-

tica (no recomendado) debería siempre llevar aparejada la confirmación mediante estudio genético confirmatorio²⁰⁵.

Otra herramienta útil en el diagnóstico y también en el control evolutivo de la enfermedad, es el análisis de los vasos retinianos. Las arteriolas en esta localización comparten las mismas características anatómicas, fisiológicas y embriológicas que las arteriolas cerebrales, con evidencia que relaciona los cambios en los vasos retinianos y la EPV^{206,207}. El estudio de los vasos retinianos y retina en pacientes con CADASIL demuestra que, mediante Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy (cSLO), Spectral-domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) y medidas de Retinal Nerve Fibre Layer (RNFL), se consiguen obtener hallazgos en la morfología vascular que permiten distinguir pacientes con CADASIL de controles sanos²⁰⁸. Aun así, su utilidad dentro del diagnóstico y seguimiento de la enfermedad está por determinar en estudios más extensos.

El estudio diagnóstico de la enfermedad de CADASIL se indica en aquellos pacientes que presentan características clínicas compatibles junto con los hallazgos radiológicos asociados a la enfermedad o antecedentes familiares. Existen una serie de criterios (checklist) para catalogar de probable o posible a pacientes en los que se sospecha CADASIL, aunque con el uso generalizado de los estudios genéticos estos criterios han caído en desuso²⁰⁹. Aun así, el todavía alto coste de los estudios genéticos hace que la selección de pacientes deba ser lo más precisa posible. En esta línea, contamos en la actualidad con una escala²¹⁰ que nos permite seleccionar pacientes como primer paso en el diagnóstico genético que alcanza una sensibilidad del 96,7% y una especificidad del 74,2% (Tabla 1.1). Su validación en diferentes poblaciones es necesaria por la alta variabilidad clínica y radiológica que muestra la enfermedad. Este hecho ha quedado patente de manera significativa en la población asiática donde, con una sensibilidad del 64,1%, esta escala se muestra poco útil para la selección de pacientes candidatos a estudio genético²¹¹.

Migraña	1
Migraña con aura	3
AIT o ictus	1
AIT o ictus <=50años	2
Enfermedad psiquiátrica	1
Alteración cognitiva	3
HSB	3
HSB con afectación temporal	1
Afectación cápsula externa	5
LC subcorticales	2
Historia familiar de 1 generación	1
Historia familiar de 2 generaciones	2

Tabla 1.1: CADASIL Scale. La puntuación total (rango 0-25) >= 15 predice el diagnóstico de CADASIL (modificado de Pescini et al²¹⁰)

1.9 TRATAMIENTO

En la actualidad no existe ningún tratamiento que haya probado su eficacia en CADASIL. Con frecuencia se utilizan antiagregantes como fármacos preventivos de la patología isquémica, aunque su eficacia no ha sido demostrada en esta enfermedad y la fisiopatología atribuible al CADASIL no justifica su uso. Se recomienda el control estricto de los FRV, ya que tanto la HTA como el consumo de tóxicos sí se asocian con un peor pronóstico¹².

Existen sólo dos estudios aleatorios cuyos resultados no mostraron beneficios en los criterios de valoración empleados. El primero de los estudios intenta demostrar un efecto beneficioso de un anticolinesterásico, el donepezilo, en aquellos pacientes que muestran un deterioro cognitivo dentro de la enfermedad de CADASIL. Con un tamaño muestral de 168 pacientes se realiza un estudio durante 18 semanas, randomizado y doble ciego con grupos paralelos. Se administra placebo o donepezilo en dosis de 10mg. El objetivo primario lo constituye una mejora en la V-ADAS-cog, mientras que los objetivos secundarios incluyen otras puntuaciones del ADAS-cog, *minimal test*, *trail making test* parte A y B acompañado de otros test enfocados a la medida de la función ejecutiva. En el análisis no se encuentra una diferencia significativa entre el grupo placebo respecto al grupo donepezilo en el objetivo primario, pero sí existen diferencias significativas respecto a los test que evaluaban la función ejecutiva¹¹.

El segundo de los estudios intenta demostrar un efecto beneficioso de un análogo sintético de la tetrahidrobiopterina, la sapropterina, en los pacientes con CADASIL. La tetrahidrobiopterina es un cofactor esencial para la secreción de óxido nítrico por el endotelio, y a su vez el óxido nítrico ha demostrado un papel relevante en el mantenimiento del FSC: previene la inflamación, la agregación plaquetaria, la trombosis y la apoptosis²¹². Con el objetivo de mejorar la vasoreactividad y con un tamaño muestral de 61 pacientes, se realiza este estudio randomizado y doble ciego con grupos paralelos. Se administra placebo o sapropterina en dosis de 200-400mg. El objetivo primario es la mejoría en el índice de hiperemia medido mediante tonometría arterial periférica a los 24 meses. El análisis final no muestra diferencias significativas entre el grupo tratado con placebo respecto al grupo tratado con sapropterina²¹³.

La acetazolamida es otro fármaco de interés en el CADASIL. Su uso no sólo puede disminuir la frecuencia de crisis en los pacientes que presentan migraña, sino que también se ha visto que puede suponer un posible beneficio en la vasoreactividad cerebral, ya que mejora la perfusión^{64,214}.

Otro fármaco cuyo papel en la enfermedad está por determinar es el ácido valproico debido a su acción sobre la cascada de señalización dependiente de NOTCH3, lo cual supone una nueva posible vía de tratamiento²¹⁵.

Nuevas vías de tratamiento se desprenden de recientes estudios que necesitan mostrar su eficacia en pacientes con la enfermedad^{199,216}. Este aspecto es el que supone una mayor limitación en el avance de los posibles tratamientos para la enfermedad, ya que se estima que se deberían incluir unos 602 pacientes para valorar la efectividad cuando usamos la aparición de ictus⁶⁵ como criterio de valoración.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2 **OBJETIVOS**

2.1 **OBJETIVOS GENERALES**

1.- Describir las características clínicas y genéticas de la enfermedad de CADASIL en la isla de Gran Canaria.

2.- Identificar la posible existencia de una relación genotipo-fenotipo.

2.2 **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.- Identificar todas las mutaciones causantes de CADASIL encontradas en la isla de Gran Canaria, su frecuencia y prevalencia final de la enfermedad.

2.- Establecer las características clínicas de todos los pacientes con la enfermedad de CADASIL mediante entrevista protocolizada y despistaje de FRV.

3.- Analizar los hallazgos radiológicos y sus características en los diferentes grupos de edad mediante RMC y su análisis protocolizado.

4.- Examinar las alteraciones neuropsicológicas que produce la enfermedad mediante estudio neuropsicológico protocolizado.

CAPÍTULO 3

MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 POBLACION DE ESTUDIO

Todos los pacientes con diagnóstico certero de CADASIL mediante estudio genético confirmatorio realizado en la Unidad de Genética Clínica (UGC) del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI). Este grupo se compone de pacientes del área sur como del área norte de la isla de Gran Canaria.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo transversal y prospectivo, sobre una muestra de pacientes con diagnóstico genético de CADASIL desarrollado desde 2013 hasta 2015 en el CHUIMI.

Se inicia con una campaña de difusión que se fundamenta en charlas sobre la enfermedad en los 2 hospitales universitarios de la isla de Gran Canaria. En estas charlas, se explican las características de la enfermedad y se expone el proyecto que se pretende llevar a cabo. Posteriormente se realiza un rastreo de todos los diagnósticos de CADASIL en el área sur mediante estudio genético, y en el área norte tanto por estudio genético como por detección de MGO en biopsia de piel. Aquellos casos del área norte cuyo diagnóstico no se hubiera realizado en la UGC del CHUIMI, eran remitidos a esta para confirmar diagnóstico definitivo de enfermedad de CADASIL.

Se crea una consulta específica para la investigación de la enfermedad de CADASIL con ubicación en el CHUIMI. Se contacta con todos los pacientes con diagnóstico genético de CADASIL existentes en la base de datos de la UGC del CHUIMI y se derivan a esta consulta, al igual que aquellos pacientes de nuevo diagnóstico durante el periodo de estudio. Una vez el paciente llega a la consulta por primera vez, se les explica que es la enfermedad de CADASIL y sus implicaciones junto con el estudio que se pretende realizar sobre la misma. Los pacientes que aceptan participar en el estudio firman un consentimiento informado (anexo 1) y a los pacientes que no aceptan se les ofrece realizar seguimiento de su enfermedad mediante consulta habitual y exploración neurológica. Desde la firma del consentimiento se procedía a citar para realizar analítica, RMC, monitori-

zación ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y estudio neuropsicológico. Los criterios utilizados son:

- **Los criterios de inclusión:**

- ✓ Diagnóstico genético confirmado de la enfermedad de CADASIL realizado en la UGC del CHUIMI.

- **Los criterios de exclusión:**

- ✓ Demencia con una puntuación en la escala GDS \geq 5

Aquellos familiares de pacientes que solicitaban realizar estudio diagnóstico de CADASIL, se les citaba inicialmente en la consulta de CADASIL para explicarle las características de la enfermedad y, en caso de aceptar, se derivaba a la UGC donde tras volver a explicarles todos los aspectos relevantes de CADASIL, se entregaba un consentimiento y se realizaba estudio.

3.2.1 Anamnesis e historia clínica

Todos los pacientes fueron vistos por el autor de esta tesis doctoral. Se realizó un protocolo de anamnesis e historia clínica que se completaba en la primera visita realizada a cada paciente (anexo2). Se registraban los siguientes datos: Origen de generaciones previas, años escolarizados, la presencia de FRV junto con el año de diagnóstico y complicaciones asociadas, consumo de tabaco y alcohol al igual que otros tóxicos, presencia de cefalea junto con características de la misma y año de debut, presencia de AIT junto con características y año de debut, presencia de ictus junto con características y año de debut, encefalopatía, enfermedades psiquiátricas, epilepsia, síndrome pseudobulbar, tipo de mutación causante de CADASIL, exploración neurológica y estado funcional (escala de RANKIN modificada y minimental test). Se consideraron sintomáticos todos aquellos pacientes que presentaban alguno de los síntomas cardinales de la enfermedad: MA, AIT, ictus, trastorno psiquiátrico, encefalopatía y demencia.

La HTA fue definida como una presión arterial sistólica (PAS) >140 mmHg en 2 o más tomas, una presión diastólica (PAD) >90 mmHg en 2 o más tomas, o el uso de medicación antihipertensiva²¹⁷. La hipercolesterolemia fue definida como colesterol total >200 mg/dl, o la toma de fármacos hipolipemiantes²¹⁸. La diabetes fue definida como valores por encima de 126 mg/dl en ayu-

nas en 2 o más tomas, valores por encima de 200 mg/dl tras una sobrecarga oral de glucosa, o toma actual de tratamiento antidiabético²¹⁹. La cefalea se clasificó según *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*; a pesar de que esta clasificación cuenta con un apartado específico para CADASIL se omitió para aportar mayor información³⁶. Se definió AIT como un déficit neurológico transitorio causado por isquemia cerebral, espinal o retiniana sin evidencia de infarto cerebral agudo²²⁰ que no precedía cefalea para diferenciarlo de posibles auras migrañosas. Se definió ictus isquémico como déficit neurológico causado por un infarto cerebral, espinal o retiniano²²¹, se incluyó en este diagnóstico pacientes sin infarto objetivado pero déficit neurológico mayor de 24 horas. El diagnóstico de encefalopatía se realizó clínicamente y se atribuía a CADASIL cuando se excluía causa orgánica⁴⁹. Se definió existencia de enfermedad psiquiátrica a la presencia de patología diagnosticada síndrome pseudobulbar por un psiquiatra o el uso presente o pasado de medicación para este tipo de patología. El se definió como episodios de llanto o risa incontrolados acompañando afectación de la vía piramidal bilateral²²². Se consideró epilepsia en aquellos pacientes con diagnóstico por un neurólogo y uso concomitante de fármacos antiepilépticos. Se definió demencia como pacientes con diagnóstico previo de demencia por un neurólogo o minimal test con puntuación por debajo de 23, que se relaciona de manera consistente con el diagnóstico de demencia por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*²²³, una vez excluidas causas secundarias de demencia.

3.2.2 Estudios genéticos

3.2.2.1 Aislamiento y purificación de ADN genómico

De cada paciente a estudio se tomó, mediante punción en vena antecubital, una muestra de 10 ml de sangre periférica anticoagulada con EDTA tripotásico.

El ADN fue aislado a partir de células nucleadas presentes en la sangre periférica usando un procedimiento estándar basado en la extracción con fenol/cloroformo/alcohol isoamílico. Se describe a continuación brevemente el procedimiento. Tras someter a la sangre total a una lisis hemática mediante una solución hipotónica, el pellet celular de leucocitos es lisado en presencia de SDS durante un periodo mínimo de 30 minutos en agitación. Seguidamente, el lisado es extraído dos veces consecutivas con una solución de fenol: cloroformo: isoamílico pudiéndose finalmente aislar el ADN genómico libre de proteínas y ARN. El ADN es finalmente precipitado en

etanol absoluto en presencia de acetato sódico y, tras su lavado en etanol 70%, es disuelto en 500µl de Tris: EDTA y guardado a 4°C en la genoteca, especialmente diseñada para este estudio de investigación.

3.2.2.2 Secuenciación del gen *NOTCH3*

Tras la amplificación robusta y específica de cada exón (incluyendo las zonas intrónicas adyacentes) por PCR se procedió a su purificación y secuenciación automática (ABI 3130) mediante metodología Sanger (Big Dye, Applied Biosystem).

Las secuencias fueron analizadas con el software SeqScape 2.5 mediante comparación con las secuencias consenso depositadas en NCBI.

3.2.2.3. Análisis genético directo

Después de demostrar, en los primeros pacientes, la presencia de la mutación *missense* p.R207C en la práctica totalidad de ellos, se diseñaron varios ensayos directos usando metodología PCR-alelo específico y RFLP. La estrategia diagnóstica habitual fue, por tanto, la aplicación de los ensayos directos; sólo en aquellos casos con genotipo RR y criterios de inclusión suficientes, se procedía al rastreo completo del gen.

3.2.3 Valoración FRV

Se realizó analítica para valorar FRV y se procedió a la MAPA tomándose como criterio para incluir en el análisis tomas durante más de 8 horas del período diurno y tomas durante más de 4 horas del período nocturno²²⁴. Se registró el número de tomas efectivas, la existencia de toma de medicación antihipertensiva, la presión arterial media sistólica (PAMS) total-diurna-nocturna, la presión arterial media diastólica (PAMD) total-diurna-nocturna, la presión arterial media (PAM) total-diurna-nocturna, la presión de pulso (PP) total-diurna-nocturna y el patrón de caída nocturna de presión arterial (anexo 3). Se utilizaron dos monitores calibrados y validados (Microlife WatchBP 03 y Spacelab Healthcare 90217) que se programaron para tomas cada 20 minutos en período diurno y tomas cada 30 minutos en período nocturno. Se consideraron cifras normales de TA aquellos valores inferiores a 135 mmHg de PAMS diurna, valores menores de 85 mmHg de PAMD diurna, valores inferiores a 120 mmHg de PAMS nocturna y valores menores de 75 mmHg

de PAMD nocturna²¹⁷. En pacientes menores de 20 años, se utilizaron valores adaptados considerando patológicos aquellas cifras por encima del percentil 95²²⁵.

3.2.4 Valoración neuropsicológica

Todos los pacientes incluidos eran capaces de realizar los test y no tenían antecedentes de ictus en los últimos tres meses previos al estudio. Se realizó estudio neuropsicológico protocolizado de aproximadamente una hora de duración. Se incluía la valoración de la función atencional, memoria reciente (codificación, evocación libre y reconocimiento), memoria inmediata, memoria de trabajo, funciones visoespaciales y visuoperceptivas, flexibilidad cognitiva, praxis visuoespacial, lenguaje, velocidad de procesamiento y la fluencia verbal. Para ello utilizamos las siguientes pruebas psicométricas: Minimental test, Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Dígitos de Wais (directos e inversos), Poppelreuter, Relojes de la batería de Luria-Nebraska, subescala de construcción de la Mattis Dementia Rating Scale, Boston Naming Test, Test del reloj, Test de Símbolos y Dígitos (SDMT), Trail Making Test A-B y la Fluencia Verbal (fonética-semántica). Todos los estudios fueron realizados por el mismo neuropsicólogo, el cual solo conocía el diagnóstico de la enfermedad pero no la situación clínica ni radiológica del paciente

Se consideró alterada una función cuando se encontraba una desviación típica y media por debajo de lo esperable en función de la edad y el nivel cultural del paciente. Se consideró patológica una diferencia mayor o igual a 2 entre dígitos directos e inversos como reflejo de afectación en la memoria operativa. Se registró la diferencia entre el último ensayo del test de RAVLT (memoria verbal de fijación) y el ensayo de recuerdo diferido considerando un número mayor de 3 como afectación de la evocación libre.

3.2.5 Valoración radiológica

Se realizó estudio protocolizado de RMC realizado en el mismo hospital, con el mismo equipo y mismo técnico de radiología. Todos los pacientes eran vistos el mismo día por el autor de esta tesis para descartar aparición de nueva clínica que pudiera cambiar los datos recogidos en la entrevista inicial. El equipo de resonancia magnética era de 1.5 Tesla (*Siemens Magnetom Symphony*) y se realizó el siguiente protocolo (anexo 4): T1 SE AXIAL (TR 400ms / TE 8.1ms; FOV 239mm;

grosor de corte 5mm), T2 SE AXIAL (TR 4270ms / TE 104ms; FOV 230mm; grosor de corte 5mm), FLAIR AXIAL (TR 9000ms / TE 108ms; FOV 230; TI 2500ms; grosor de corte 5mm), T2 HEMO AXIAL (TR 800/ TE 26; FOV 239mm; grosor de corte 5mm), DIFUSION (TR 4100ms / TE 119ms; FOV 230 mm; grosor de corte 5mm) y FLAIR SAGITAL (TR 9000ms / TE 108ms; FOV 240mm; TI 2500ms; grosor de corte 5mm). El análisis de las imágenes fue realizado por 3 neurólogos, entre ellos el autor de esta tesis, con un mínimo de 4 años de experiencia de trabajo en patología cerebrovascular. En aquellos casos donde alguno de los evaluadores no era capaz de clasificar algún hallazgo se consultaba con un neuroradiólogo para consensuar la decisión final. El análisis de la RMC se realizó mediante un protocolo (anexo 5) valorando existencia de hiperintensidad, DEVR, microsangrados y lesiones lacunares. Para la valoración de la hiperintensidad se utilizó la escala de Scheltens modificada con el objetivo de añadir valoración de regiones cerebrales de afectación predominante en CADASIL^{134,226}. Se definió hiperintensidad como áreas cerebrales con aumento de señal en las secuencias T2 y FLAIR. Se evaluó la existencia de DEVR en sustancia blanca y ganglios de la base, con la definición de DEVR como existencia de hipointensidad circular o linear en la secuencia FLAIR y T1 e hiperintenso en la secuencia T2 con diámetro inferior a 3mm en ausencia de efecto masa¹⁵¹. Se consideró existencia de microsangrados a áreas de ausencia de señal en la secuencia T2* gradiente eco con un tamaño ≥ 2 mm. Se descartaron áreas simétricas que sugirieran la posibilidad de calcificaciones o depósitos no hemorrágico de hierro junto con vacíos de señal vascular²²⁷. Las lesiones lacunares se definieron como un defecto parenquimatoso sin afectación cortical de comportamiento similar al LCR entre 3-5mm. Se excluyeron aquellas zonas donde es difícil diferenciar su existencia de la de DEVR^{228,229,230}.

3.2.6 Análisis estadístico

El análisis de los datos se efectuó con el paquete estadístico SPSS, versión 20 para Windows.

Los datos del examen clínico, neuroradiológico, neuropsicológico y valoración de FRV, fueron sintetizados mediante técnicas estadísticas descriptivas. Para estudiar las posibles asociaciones entre variables se utilizaron técnicas paramétricas.

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENOTÍPICAS Y CLÍNICAS

Desde el año 2013 hasta Septiembre de 2015 se entrevistó a un total de 117 pacientes con diagnóstico confirmado en la UGC del CHUIMI. Estos 117 pacientes pertenecían a 25 familias de las cuales 24 poseían la mutación p.R207C en el exón 4 (111 pacientes) y 1 familia la mutación p.R141C en el exón 4 (6 pacientes). La mayoría de los pacientes presentó la variante genética en heterocigosis salvo dos pacientes (pertenecientes a la misma familia) que lo hicieron en homocigosis. El 58,6 % de los pacientes procedían del municipio de Agaete, seguido del 16,4% que pertenecían al municipio de Las Palmas de Gran Canaria. La única familia portadora de la mutación R141C tenía ascendencia de la península española (Figura 4.1 y 4.2).

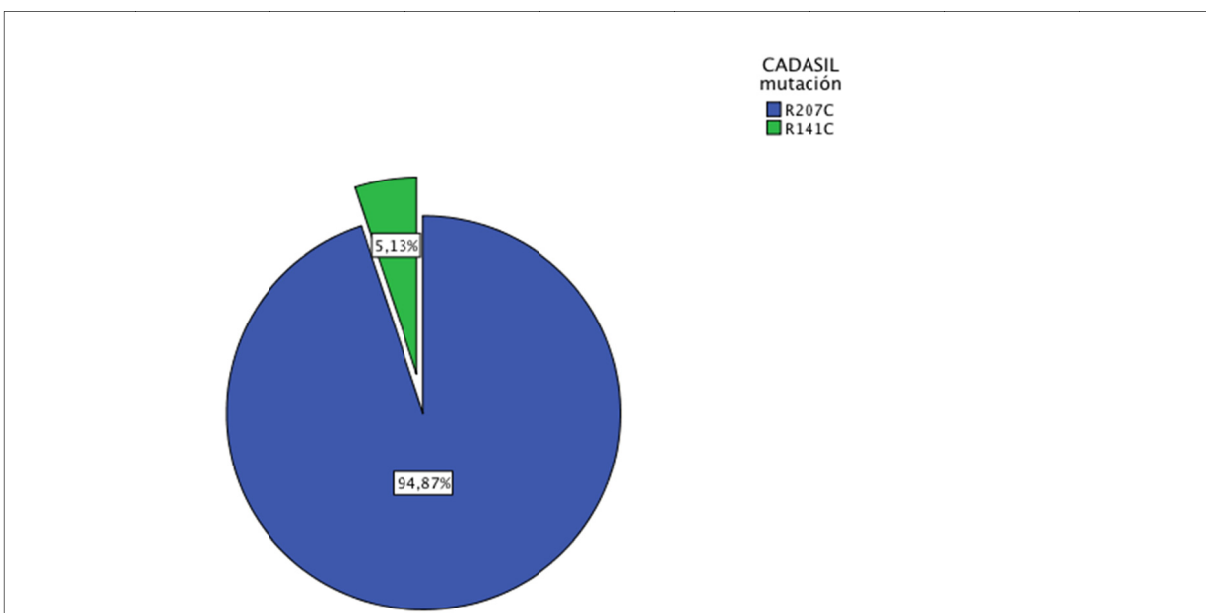


Figura 4.1: Distribución de las dos mutaciones identificadas en la isla de Gran Canaria

Para calcular la prevalencia de CADASIL en la isla de Gran Canaria, se tomaron las últimas cifras de población oficiales obtenidas por el Instituto Canario de Estadística (2014) que son de 851.157 habitantes. Con estos datos la prevalencia actual calculada de casos confirmados de CADASIL en la isla de Gran Canaria es de 13,74 casos cada 100.000 habitantes.

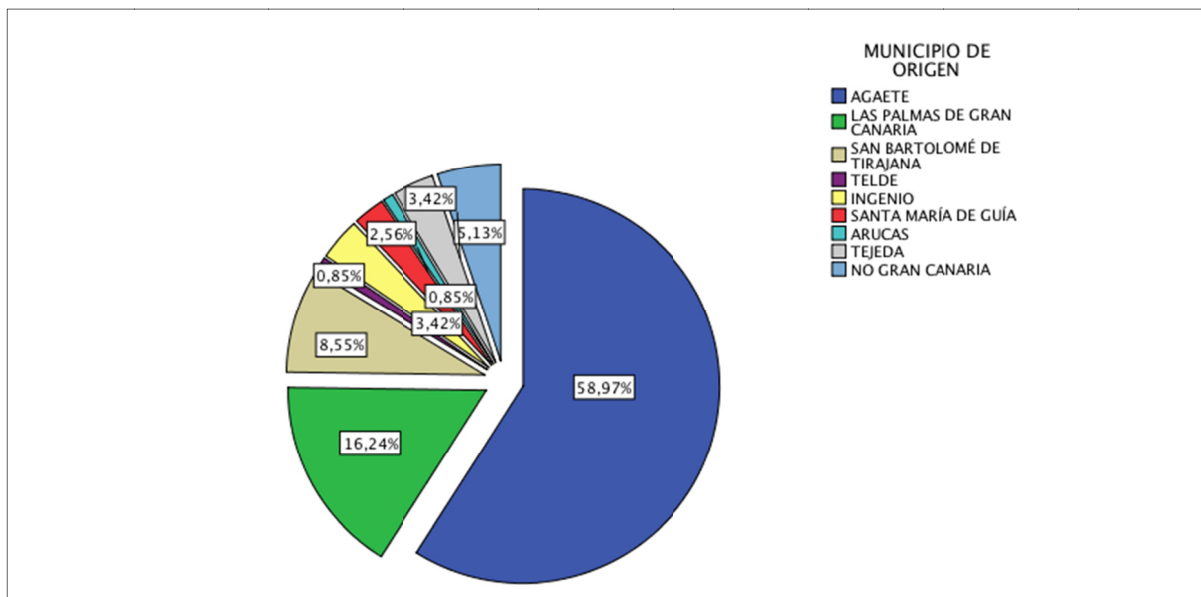


Figura 4.2: Distribución por municipios de los pacientes con CADASIL en la isla de Gran Canaria

De los 117 pacientes entrevistados, 9 rechazaron completar el protocolo estudio y sólo aceptaron seguimiento en consulta. De estos 9 pacientes 5 tenían un Rankin de 0 con edad igual o superior a 70 años, 2 pacientes con Rankin de 5 y 70 años de edad y 2 pacientes menores de 18 años y con Rankin de 0. Las causas por las cuales rechazaron incluirse en el protocolo de estudio fue en los 7 casos con Rankin de 0 la situación clínica considerada “asintomática” por los pacientes, mientras que en los 2 casos restantes uno de ellos prefería mantener seguimiento en hospital de origen (Rankin de 2) y el otro prefería evitar pruebas ante la situación clínica que se encontraba (Rankin de 5).

De los 117 pacientes 50 eran hombres (42,7%) y 67 mujeres (57,3%). La edad media del grupo fue de $43,4 \pm 16,4$ (media \pm DT) con un rango de edad desde los 2 hasta los 76 años. En el grupo de mujeres la edad media fue de $41,9 \pm 15,7$ (media \pm DT) y en el de los hombres fue de $45,4 \pm 17,3$ (media \pm DT).

Respecto a la distribución de los FRV encontramos diferencias en cuanto a hombres y mujeres (tabla 4.1). La HTA, DLP, consumo de alcohol y exfumadores se presentan de manera significativa con mayor frecuencia en el hombre respecto a la mujer.

		SEXO						p-valor
		Hombre		Mujer		Total		
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
HTA	Sí	16	32,0	11	16,4	27	23,1	0,048*
	No	34	68,0	56	83,6	90	76,9	
	Total	50	100	67	100,	117	100	
DLP	Sí	23	46,0	17	25,4	40	34,2	0,020*
	No	27	54,0	50	74,6	77	65,8	
	Total	50	100	67	100	117	100	
DM	Sí	5	10,0	4	6,0	9	7,7	0,418
	No	45	90,0	63	94,0	108	92,3	
	Total	50	100	67	100	117	100	
Alcohol consumo actual	Sí	6	12,0	0	0	6	5,1	0,004*
	No	44	88,0	67	100	111	94,9	
	Total	50	100	67	100	117	100	
Alcohol exbebendor	Sí	2	4,0	0	0	2	1,7	0,099
	No	48	96,0	67	100	115	98,3	
	Total	50	100	67	100	117	100	
Tabaco consumo actual	Sí	17	34,0	16	23,9	33	28,2	0,229
	No	33	66,0	51	76,1	84	71,8	
	Total	50	100	67	100	117	100	
Tabaco Exfumador	Sí	12	24,0	6	9,0	18	15,4	0,026*
	No	38	76,0	61	91,0	99	84,6	
	Total	50	100	67	100	117	100	

Tablas 4.1: Se observa la distribución de los FRV por sexos

De los 117 pacientes, 62 pacientes eran sintomáticos, lo que representa un 53,9% del total de la muestra. La distribución de los síntomas de CADASIL se comportó de manera similar tanto en hombres como mujeres.

Exploramos, asimismo, la aparición de sintomatología exclusivamente en el grupo de menores de 50 años para determinar la influencia hormonal premenopáusica en la aparición de los síntomas clásicos de la enfermedad sin encontrar diferencias significativas entre sexos (tabla 4.2 y 4.3).

		SEXO				p-valor
		Hombre		Mujer		
		Recuento	%	Recuento	%	
Migraña con aura	Sí	5	20,8	15	31,3	0,352
	No	19	79,2	33	68,8	
	Total	24	100	48	100	
AIT	Sí	4	16,7	9	18,8	0,828
	No	20	83,3	39	81,3	
	Total	24	100	48	100	
Ictus	Sí	3	12,5	1	2,1	0,069
	No	21	87,5	47	97,9	
	Total	24	100	48	100	
Encefalopatía CADASIL	Sí	0	0	4	8,3	0,146
	No	24	100	44	91,7	
	Total	24	100	48	100	
Enfermedad Psiquiátrica	Sí	1	4,2	4	8,3	0,351
	No	23	95,8	41	85,4	
	Pasada	0	0	3	6,3	
	Total	24	100	48	100	

		SEXO				p-valor
		Hombre		Mujer		
		Recuento	%	Recuento	%	
Migraña con aura	Sí	11	22,0	23	34,3	0,146
	No	39	78,0	44	65,7	
	Total	50	100	67	100	
AIT	Sí	16	32,0	15	22,4	0,244
	No	34	68,0	52	77,6	
	Total	50	100	67	100	
Ictus	Sí	11	22,0	7	10,4	0,087
	No	39	78,0	60	89,6	
	Total	50	100	67	100	
Encefalopatía CADASIL	Sí	5	10,0	7	10,4	0,937
	No	45	90,0	60	89,6	
	Total	50	100	67	100	
Enfermedad Psiquiátrica	Sí	4	8,0	11	16,4	0,112
	No	46	92,0	53	79,1	
	Pasada	0	0	3	4,5	
	Total	50	100	67	100	

Tablas 4.2 y 4.3: Se observa la distribución de síntomas de CADASIL en todos los pacientes con la enfermedad (tabla superior) y en aquellos menores de 50 años (tabla inferior)

En la tabla 4.4, podemos observar la edad media de presentación de los síntomas cardinales de la enfermedad. En el caso de la MA no se encontraron factores asociados a su presentación. En la enfermedad psiquiátrica la edad ($p=0,024$) fue el único factor que se asoció con su presentación. En cuanto al ictus, la existencia de HTA ($p<0,001$), DM ($p=0,012$), DLP ($p<0,001$), consumo acumulado de tabaco ($p=0,034$) y la edad ($p<0,001$) se relacionaron con su aparición. Respecto al AIT, la HTA ($p=0,016$) y la edad ($p=0,001$) fueron los únicos factores asociados a su aparición. Finalmente, en el caso de la encefalopatía CADASIL, su aparición se asoció a la presencia de DLP ($p=0,012$), DM ($p=0,018$) y la edad ($p=0,003$).

	N	Mínimo	Máximo	Media	DT
AIT	31	23	63	45,4	9
Ictus	18	40	63	49,6	6,6
Encefalopatía CADASIL	12	35	67	50,4	11
Enfermedad psiquiátrica	18	20	57	41,1	10,6
Migraña con aura	34	5	64	30,2	13,8

Tablas 4.4: Edad media de presentación y rango de los diferentes síntomas de CADASIL.

Observamos un alto porcentaje de pacientes con cefalea que llega a afectar hasta 77 pacientes (65,7%). De estos, un 13,7% presentan cefalea tensional, un 29,1% presentan MA y un 20,5% migraña. Las características de las cefaleas principales las podemos observar en las tablas 4.5, 4.6 y 4.7. La principal diferencia la encontramos en los “días al mes” de dolor, siendo la MA la que presenta un menor número de días (4,8) en comparación con los otros tipos de cefalea que mantienen una media de 10,4 en el caso de la cefalea tensional y 11,3 en el caso de la migraña.

	CEFALEA TENSIONAL			DT
	Hombre	Mujer	Total	
Recuento	6	10	16	
%	37,5	62,5	100	
CEFALEA TENSIONAL	Media	Máximo	Mínimo	
Días al mes	10,4	30	1	8,4
Edad de inicio	33,7	58	13	15,6

Tablas 4.5: Características de la cefalea tensional en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria

	MIGRAÑA CON AURA			
	Hombre	Mujer	Total	
Recuento	11	23	34	
%	32,4	67,6	100	
MIGRAÑA CON AURA	Media	Máximo	Mínimo	DT
Días al mes	4,8	30	0	6,9
Edad de inicio	30,2	64	5,0	13,8

Tablas 4.6: Características de la MA en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria

	MIGRAÑA			
	Hombre	Mujer	Total	
Recuento	9	15	24	
%	37,5	62,5	100	
MIGRAÑA	Media	Máximo	Mínimo	DT
Días al mes	11,7	30	0	11,9
Edad de inicio	23,7	50	9,0	11,6

Tablas 4.7: Características de la migraña en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria

Las manifestaciones psiquiátricas se presentaron en 18 pacientes (15,4%), de los cuales 3 ya no se encontraban en tratamiento con su patología resuelta. Se caracterizaron el 100% de los casos por trastornos depresivos.

En el caso de los síntomas isquémicos, el AIT se presentó en 31 pacientes (26,5%). Las características clínicas se correspondieron con LACI en 24 pacientes (77,4%) y *posterior circulation infarct* (PACI) en los 7 restantes (22,6%). El ictus se presentó en 18 pacientes (15,4%), cuyas características clínicas se correspondieron con LACI en 17 pacientes (94,4%) y *posterior circulation infarct* (POCI) en 1 paciente (5,6%).

De los 117 pacientes sólo encontramos 2 pacientes con demencia (1,7%), ambos con 70 años y con un Rankin de 5. De hecho, la media de puntuación en el Minimental test fue de 29/30±2,8 (media±DT) con una mediana de 30.

En cuanto a la exploración física 13 pacientes (11,1%) presentaban alteraciones y en todos los casos existía antecedentes de ictus. En los 13 pacientes se apreciaba un déficit motor y en 4 de ellos se acompañaba de un trastorno de la marcha en el contexto de síndrome pseudobulbar.

La puntuación en la escala de Rankin fue de 0 en 107 pacientes (91,5%), 1 en 4 pacientes, 2 en otros 4 pacientes y finalmente 5 en los dos pacientes con diagnóstico de demencia.

4.2 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Un total de 99 pacientes se realizaron la RMC en el momento de finalizar la recogida de datos para la realización de esta tesis. Las características de este grupo se recogen en la tabla 4.8 y el número de pacientes por grupos de edad lo podemos observar en la tabla 4.9.

		RMC			
		Media	Máximo	Mínimo	DT
Edad		43	67	10	14,6
		Recuento		%	
Sexo	Hombre	39		39,4	
	Mujer	60		60,6	
HTA	Sí	22		22,2	
	No	77		77,8	
DLP	Sí	34		34,3	
	No	65		65,7	
DM	Sí	4		4,0	
	No	95		96,0	
Tabaco consumo actual	Sí	30		30,3	
	No	69		69,7	
Alcohol consumo actual	Sí	5		5,1	
	No	94		94,9	
Tabaco ex fumador	Sí	14		14,1	
	No	85		85,9	
Alcohol ex bebedor	Sí	0		0	
	No	99		100	

Tablas 5.8: Características del grupo de pacientes que se realiza RMC

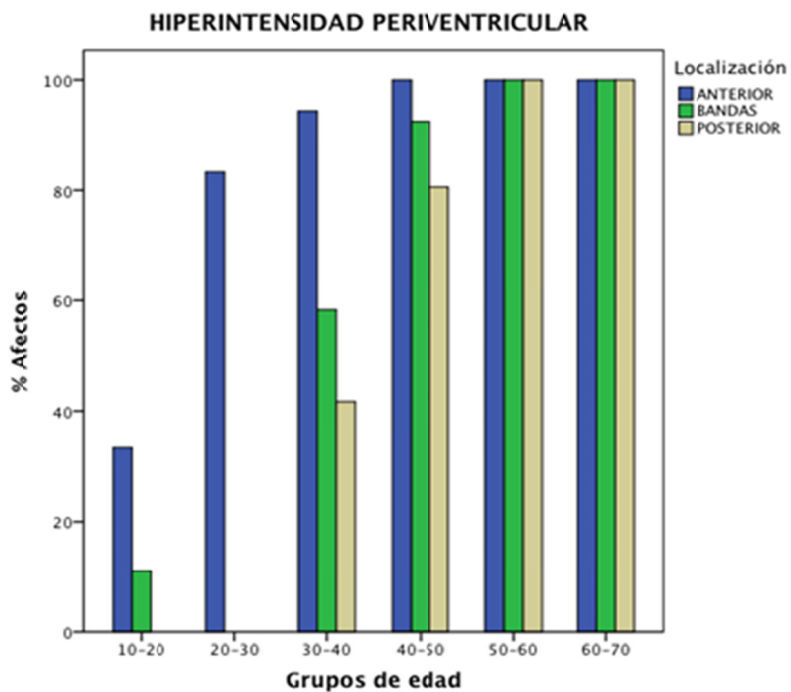
Grupo de edades	Pacientes
10-20	9
20-30	12
30-40	18
40-50	24
50-60	28
60-70	8
Total	99

Tablas 4.9: Número de pacientes por grupo de edad

En el análisis de la hiperintensidad mediante la escala de *Scheltens*, se encuentran diferentes grados de afectación por zonas y franja de edad. Si analizamos la hiperintensidad periventricular (tabla 4.10 y gráfica 4.3) podemos observar que ya en el grupo de edad 10-20 años aparecen alteraciones de predominio anterior. Este predominio de afectación del asta anterior ventricular se mantiene en los diferentes grupos de edad y, a partir de la franja de edad de 40-50 años afecta a todos los pacientes. Las bandas laterales es la alteración más frecuente que sigue a la del asta anterior y también la encontramos en el grupo de edad 10-20 años. Aparecen en el 100% de pacientes desde la franja de edad de 50-60 años al igual que lo hace la afectación de asta posterior.

	POSTERIOR	ANTERIOR	BANDAS
Grupos de edades	%		
10-20	0	33,3	11,1
20-30	41,7	83,3	58,3
30-40	72,2	94,4	88,9
40-50	87,5	100	95,8
50-60	100	100	100
60-70	100	100	100

Tabla 4.10: Porcentaje de afectación por grupos de edad en región periventricular

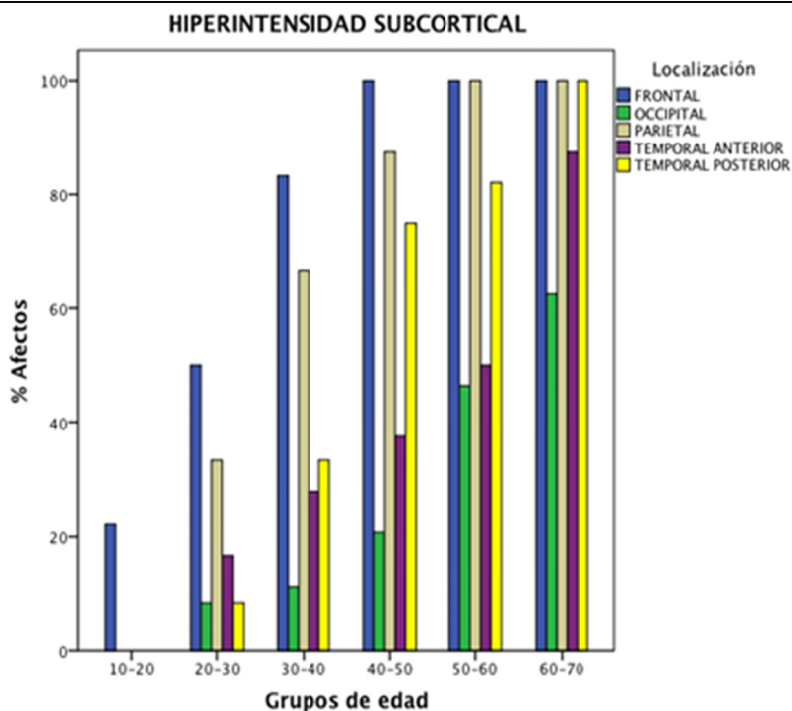


Gráfica 4.3: Porcentaje de afectos por grupo de edad y zona en la región periventricular

En lo que respecta a la hiperintensidad subcortical (tabla 4.11 y gráfica 4.4), la localización en región frontal es la más frecuente. Su aparición es precoz, por lo que podemos encontrarlo hasta en un 22% de pacientes en el grupo de edad de 10-20 años. En la franja de edad de 40-50 años el 100% de pacientes presenta esta alteración, hallazgo que se mantiene en los grupos de edad superior. La segunda localización más frecuente es la parietal, que es constante desde el grupo de edad de 50-60 años. La afectación occipital es la menos frecuente y se presenta en sólo un 26,3% del total de pacientes. La afectación temporal anterior aparece en la franja de edad de 20-30 años y afecta a un 37,4% del total de pacientes.

	FRONTAL	PARIETAL	OCCIPITAL	TEMPORAL AN- TERIOR	TEMPORAL POSTERIOR
Grupos de edades	%				
10-20	22,2	0	0	0	0
20-30	50,0	33,3	8,3	16,7	8,3
30-40	83,3	66,7	11,1	27,8	33,3
40-50	100	87,5	20,8	37,5	75,0
50-60	100	100	46,4	50,0	82,1
60-70	100	100	62,5	87,5	100
Total	83,8	73,7	26,3	37,4	56,6

Tablas 4.11: Porcentaje de afectación por grupos de edad en región subcortical

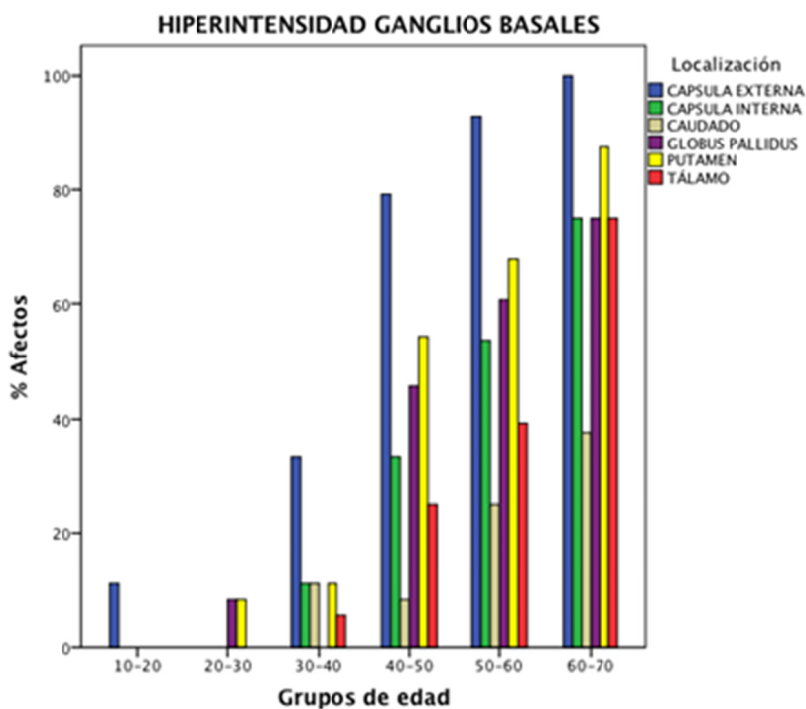


Gráfica 4.4: Porcentaje de afectos por grupo de edad y zona en la región subcortical

La valoración de la región de ganglios de la base (tabla 4.12 y gráfica 4.5) muestra que la afectación de la cápsula externa es la única zona afectada en el grupo de edad más joven. Posteriormente, aparece afectación de putamen y *globus pallidus* en el rango de edad de 20-30 años. El resto de regiones aparecen afectas desde el grupo de edad de 30-40 años. De manera global, la cápsula externa es la región más frecuentemente dañada llegando a un 60,6% de casos. La región del núcleo caudado es la que menos se afecta con un 14,1% de los casos.

	CAUDADO	PUTAMEN	GLOBUS PALLIDUS	TÁLAMO	CÁPSULA INTERNA	CÁPSULA EXTERNA
Grupos de edad	%					
10-20	0	0	0	0	0	11,1
20-30	0	8,3	8,3	0	0	0
30-40	11,1	11,1	0	5,6	11,1	33,3
40-50	8,3	54,2	45,8	25	33,3	79,2
50-60	25	67,9	60,7	39,3	53,6	92,9
60-70	37,5	87,5	75	75	75	100
Total	14,1	42,4	35,4	24,2	31,3	60,6

Tabla 4.12: Porcentaje de afectación por grupos de edad en la región de los ganglios de la base

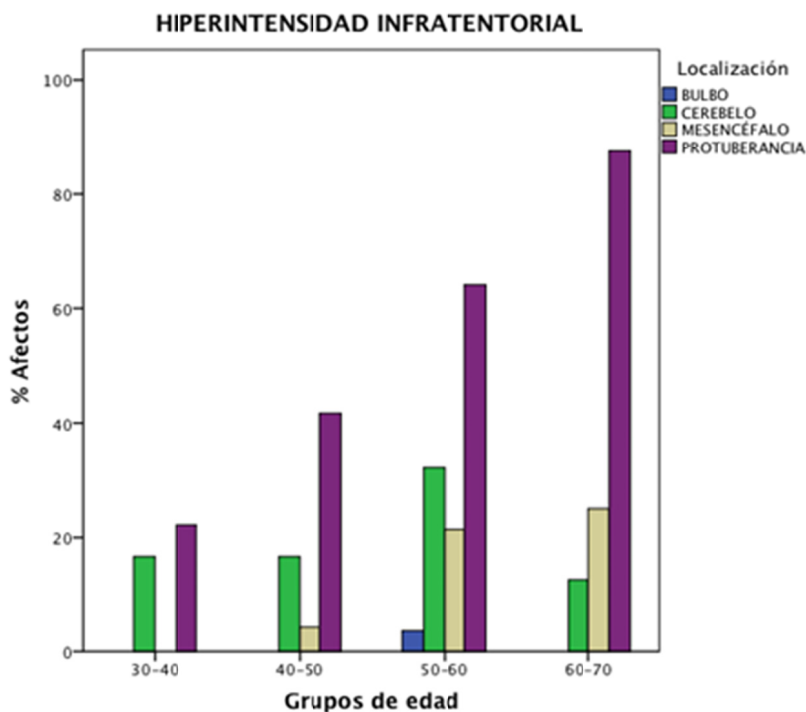


Gráfica 4.5: Porcentaje de afectos por grupos de edad y zona en la región de los ganglios de la base

Por último, la evaluación de la región infratentorial (tabla 4.13 y gráfica 4.5) muestra que la afectación en esta zona no es tan precoz como el resto de áreas evaluadas; su aparición se sitúa en el grupo de 30-40 años. La protuberancia con un 22,2% y el cerebelo con un 16,7% son las zonas que inicialmente aparecen afectas. Posteriormente, aparece afectación en el resto de áreas aunque el bulbo es una zona que sólo se daña en un 1% de pacientes de manera global. La zona más frecuentemente afecta es la protuberancia donde se llega a un 39,4% seguido del cerebelo con un 17,2% del total de pacientes.

	CEREBELO	MESENCÉFALO	PROTUBERANCIA	BULBO
Grupos de edad	%			
10-20	0	0	0	0
20-30	0	0	0	0
30-40	16,7	0	22,2	0
40-50	16,7	4,2	41,7	0
50-60	32,1	21,4	64,3	3,6
60-70	12,5	25,0	87,5	0
Total	17,2	9,1	39,4	1

Tabla 4.13: Porcentaje de afectación por grupos de edad en región infratentorial



Gráfica 4.6.: Porcentaje de afectados por grupo de edad y zona en la región infratentorial

Al observar el conjunto de la muestra y su puntuación en la escala de Scheltens (tabla 4.14) apreciamos el incremento de la misma a medida que los grupos de edad son mayores y vemos como la puntuación global de la muestra alcanza un valor de 26 ± 22 (media \pm DT).

Grupos de edad		PUNTUACIÓN SCHELTENS
10-20	Media	0,9
	Máximo	4,0
	Mínimo	0
	DT	1,5
20-30	Media	4,6
	Máximo	17,0
	Mínimo	0
	DT	4,7
30-40	Media	11,4
	Máximo	37,0
	Mínimo	0
	DT	9,6
40-50	Media	29,0
	Máximo	71,0
	Mínimo	3,0
	DT	18,0
50-60	Media	42,9
	Máximo	72,0
	Mínimo	14,0
	DT	18,7
60-70	Media	51,3
	Máximo	67,0
	Mínimo	31,0
	DT	13,8
Total	Media	26,0
	Máximo	72,0
	Mínimo	0
	DT	22,2

Tabla 4.14: Puntuación de la escala de Scheltens por grupos de edad

Al analizar la puntuación de la escala de *Scheltens* en relación con los antecedentes de los pacientes afectos, observamos que la puntuación se asocia con la edad ($p < 0,001$), la existencia de antecedentes de HTA ($p < 0,001$), la existencia de antecedentes de DLP ($p < 0,001$) y el consumo acumulado de tabaco ($p < 0,001$).

En lo que respecta a MCS (tablas 4.15 y 4.16), 22 pacientes presentaban este tipo de lesión (22,2%). Su aparición se sitúa en el grupo de edad de 30-40 años. La edad media de aparición fue de $56,6 \pm 7,1$ (media \pm DT).

	Pacientes		Media Lesiones
	Afectos	%	
Ganglios basales	15	15,2	1,4
Cerebelo	4	4	5,8
Troncoencéfalo	5	5	1,8
Tálamo	7	7,1	3,9
Sustancia blanca subcortical	4	4	2,5
Corteza	3	3	1,3

Tabla 4.15: Pacientes con MCS por región y media de lesiones

Grupos de edad		MICROSANGRADOS	
		Sí	No
10-20	Recuento	0	9
	%	0	100
20-30	Recuento	0	12
	%	0	100
30-40	Recuento	1	17
	%	5,6	94,4
40-50	Recuento	2	22
	%	8,3	91,7
50-60	Recuento	13	15
	%	46,4	53,6
60-70	Recuento	6	2
	%	75,0	25,0
Total	Recuento	22	77
	%	22,2	77,8

Tabla 4.16: Porcentaje de afectos por MCS por grupo de edad

El cerebelo es la región con mayor número de lesiones con una media de 5,8, seguido por el tálamo con una media de 3,9 lesiones. La región en la que existe un mayor número de pacientes afectados es la de los ganglios basales (15,2%) seguido por el tálamo (7,1%).

Al analizar la aparición de MCS con los antecedentes de los pacientes afectados, encontramos que la presencia de MCS se asocia con la edad ($p < 0,001$), HTA ($p < 0,001$), DLP ($p = 0,24$), consumo de antiagregantes ($p < 0,001$) y consumo acumulado de tabaco ($p = 0,010$).

En cuanto a la presencia de LC (tabla 4.17 y 4.18), 25 pacientes presentaban este hallazgo en la RMC (25,3%). Su aparición, al igual que los MCS, se sitúa en el grupo de edad de 30-40 años. La edad media de aparición fue de $53,8 \pm 8,6$ (media \pm DT). El área con mayor número de lesiones es la sustancia blanca subcortical con 2,6, seguido por los ganglios basales con 1,8. La región donde existe mayor número de pacientes con presencia de LC es la de los ganglios basales (17,2%) seguido por la sustancia blanca subcortical (16,2%).

	Pacientes		Media Lesiones
	Afectos	%	
Ganglios basales	17	17,2	1,8
Cerebelo	2	2	1
Troncoencéfalo	3	3	1,3
Tálamo	7	7,1	1,7
Sustancia blanca subcortical	16	16,2	2,6
Corteza	0	0	0

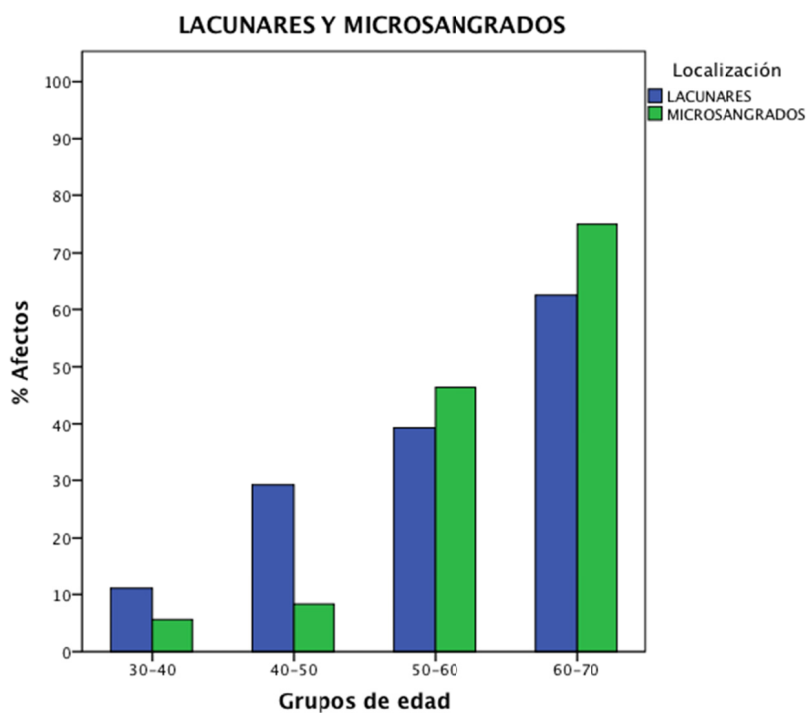
Tabla 4.17: Pacientes con LC por región y media de lesiones

Al analizar la presencia de LC con los antecedentes de los pacientes afectados, encontramos que la presencia de LC se asocia a la edad ($p < 0,001$), HTA ($p < 0,001$) y consumo acumulado de tabaco ($p = 0,002$).

Se observa que, en grupos de edades menores, el porcentaje de pacientes con LC es mayor que el de MCS pero, a medida que se incrementa la edad, sucede lo contrario, siendo mayor el número de pacientes con MCS respecto al grupo de pacientes con LC (gráfica 4.7).

		LACUNARES	
Grupos de edad		Sí	No
10-20	Recuento	0	9
	%	0	100
20-30	Recuento	0	12
	%	0	100
30-40	Recuento	2	16
	%	11,1	88,9
40-50	Recuento	7	17
	%	29,2	70,8
50-60	Recuento	11	17
	%	39,3	60,7
60-70	Recuento	5	3
	%	62,5	37,5
Total	Recuento	25	74
	%	25,3	74,7

Tabla 4.18: Porcentaje de afectos por LC por grupos de edad



Gráfica 4.7: Porcentaje de afectos por LC por grupos de edad

Finalmente, se valoró la presencia de DEVR en los diferentes grupos de edad. Encontramos que todos los pacientes tenían algún grado de afectación en la sustancia blanca (tabla 4.19). Se produce un incremento en el grado de afectación a medida que pasan los años llegando a un 62% de pacientes con un grado 4 en el grupo de 60-70 años. Si observamos la afectación en región de ganglios basales (tabla 5.20), observamos que desde el grupo de 20-30 años el 100% de pacientes tienen algún grado de afectación que igualmente evoluciona hasta un 87,5% de pacientes con grado 4 en el grupo de 60-70 años.

			Grupo de edad					
			10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
DEVR Sustancia Blanca	1	Recuento	9	5	1	0	0	0
		%	100	41,7	5,6	0	0	0
	2	Recuento	0	4	7	1	2	1
		%	0	33,3	38,9	4,2	7,1	12,5
	3	Recuento	0	3	4	10	11	2
		%	0	25	22,2	41,7	39,3	25
	4	Recuento	0	0	6	13	15	5
		%	0	0	33,3	54,2	53,6	62,5
Total	Recuento	9	12	18	24	28	8	
	%	100	100	100	100	100	100	

Gráfica 4.19: Porcentaje de afectos por DEVR en sustancia blanca

			Grupo de edad					
			10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70
DEVR Ganglios basales	0	Recuento	6	0	0	0	0	0
		%	66,7	0	0	0	0	0
	1	Recuento	3	7	3	0	0	0
		%	33,3	58,3	16,7	0	0	0
	2	Recuento	0	4	9	1	2	0
		%	0	33,3	50	4,2	7,1	0
	3	Recuento	0	1	5	17	10	1
		%	0	8,3	27,8	70,8	35,7	12,5
	4	Recuento	0	0	1	6	16	7
		%	0	0	5,6	25	57,1	87,5
	Total	Recuento	9	12	18	24	28	8
		%	100	100	100	100	100	100

Gráfica 4.20: Porcentaje de afectos por DEVR en ganglios basales

4.3 CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS

Un total de 78 pacientes se realizaron el estudio neuropsicológico en el momento de recoger datos para esta tesis. Las características de este grupo se recogen en la tabla 4.21 y el número de pacientes por grupos de edad lo podemos observar en la tabla 4.22.

		VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA			
		Media	Máximo	Mínimo	DT
Edad		45,4	67	14	13,1
		Recuento		%	
Sexo	Hombre	31		39,7	
	Mujer	47		60,3	
HTA	Sí	20		25,6	
	No	58		74,4	
DLP	Sí	31		39,7	
	No	47		60,3	
DM	Sí	4		5,1	
	No	74		94,9	
Tabaco consumo actual	Sí	23		29,5	
	No	55		70,5	
Alcohol consumo actual	Sí	4		5,1	
	No	74		94,9	
Tabaco ex fumador	Sí	12		15,4	
	No	66		84,6	
Alcohol ex bebedor	Sí	0		0	
	No	78		100	

Tabla 4.21: Características del grupo de pacientes que se realiza el estudio neuropsicológico

Grupos de edad	VALORACION NEUROPSICOLÓGICA	
	Recuento	%
0-30	12	15,4
30-50	34	43,6
>50	32	41,0
Total	78	100

Tabla 4.22: Número de pacientes por grupos de edad

La batería de tests neuropsicológicos usados y sus resultados en los diferentes grupos de edad se muestran en la tabla 4.23.

		EDAD EXAMEN NEUROPSICOLÓGICO					
		0-30		30-50		>50	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Memoria verbal Fijación	Patológico	3	25,0	7	20,6	12	37,5
	Normal	9	75,0	27	79,4	20	62,5
Recuerdo diferido	Patológico	2	16,7	3	8,8	8	25,0
	Normal	10	83,3	31	91,2	24	75,0
Último ensayo verbal menos recuerdo diferido	Patológico	1	8,3	7	20,6	9	28,1
	Normal	11	91,7	27	79,4	23	71,9
Reconocimiento	Patológico	1	8,3	0	0	1	3,1
	Normal	11	91,7	34	100	31	96,9
Digitos WAIS	Patológico	5	41,7	5	14,7	6	18,8
	Normal	7	58,3	29	85,3	26	81,3
Poppelreuter	Patológico	0	0	1	2,9	2	6,3
	Normal	12	100	33	97,1	30	93,8
Relojes Luria Nebraska	Patológico	0	0	2	5,9	3	9,4
	Normal	12	100	32	94,1	29	90,6
Praxis visuoestructiva	Patológico	0	0	1	2,9	1	3,1
	Normal	12	100	33	97,1	31	96,9
Boston naming test	Patológico	0	0	2	5,9	5	15,6
	Normal	12	100	32	94,1	27	84,4
Test símbolos y dígitos	Patológico	1	8,3	1	2,9	4	12,5
	Normal	11	91,7	33	97,1	28	87,5
TMT A	Patológico	3	25,0	2	5,9	13	40,6
	Normal	9	75,0	32	94,1	19	59,4
TMT B	Patológico	5	41,7	6	17,6	13	40,6
	Normal	7	58,3	28	82,4	19	59,4
Fluencia verbal fonética	Patológico	4	33,3	4	11,8	8	25,0
	Normal	8	66,7	30	88,2	24	75,0
Fluencia verbal semántica	Patológico	3	25,0	12	35,3	14	43,8
	Normal	9	75,0	22	64,7	18	56,3
Test reloj	Patológico	0	0	1	2,9	2	6,3
	Normal	12	100	33	97,1	30	93,8

Tabla 4.23: Resultados de los diferentes tests neuropsicológicos por grupos de edad

Dentro del grupo de edad de 0-30 años, la edad media fue de $22,6 \pm 5,9$ (media \pm DT). En el grupo de 30-50 años, la edad media fue de $42,3 \pm 5,5$ (media \pm DT) y en el grupo de >50 la edad media fue $57,3 \pm 4,7$ (media \pm DT).

Observamos que desde el grupo de edad más joven, ya existen alteraciones en algunas de las pruebas neuropsicológicas. Destaca la afectación en la memoria verbal de fijación (25%), dígitos de WAIS (41,7%), TMT A (25%) y B (41,7%), fluencia verbal fonética (33,3%) y semántica (25%). En el grupo de edad que abarca 30-50 años las principales alteraciones se corresponden con las mismas que en el grupo de edad inferior, aunque con menor porcentaje de afectación a excepción de la fluencia verbal semántica (35,3%). En el grupo de edad de mayores de 50 años, vuelven aumentar los porcentajes de afectación en los diferentes test, destacando la afectación en el TMT A (40,6%), en el TMT B (40,6%) y en la fluencia verbal semántica (43,8%).

Si analizamos los resultados en conjunto (tabla 4.24), observamos que el test neuropsicológico que sale alterado con mayor frecuencia es la fluencia verbal semántica que llega a un total del 36,7% del total de pacientes estudiados. El siguiente test neuropsicológico, por orden de frecuencia de afectación, fue el TMT B que llega a afectar hasta un 30,4% de pacientes. Finalmente, el tercer test que, con mayor frecuencia, observamos afectado en los pacientes que realizaron el estudio neuropsicológico, es la memoria verbal de fijación que llegamos a encontrar alterada en un 27,8% del global de la muestra.

		RESULTADOS	
		Recuento	%
Memoria verbal fijación	Patológico	22	27,8
	Normal	57	72,2
Recuerdo diferido	Patológico	13	16,5
	Normal	66	83,5
Último ensayo verbal menos recuerdo diferido	Patológico	17	21,5
	Normal	62	78,5
Reconocimiento	Patológico	2	2,5
	Normal	77	97,5
Digitos WAIS	Patológico	16	20,3
	Normal	63	79,7
Poppelreuter	Patológico	3	3,8
	Normal	76	96,2
Relojes Luria Nebraska	Patológico	5	6,3
	Normal	74	93,7
Praxis visuoconstructiva	Patológico	2	2,5
	Normal	77	97,5
Boston naming test	Patológico	7	8,9
	Normal	72	91,1
Test símbolos y Dígitos	Patológico	6	7,6
	Normal	73	92,4
TMT A	Patológico	18	22,8
	Normal	61	77,2
TMT B	Patológico	24	30,4
	Normal	55	69,6
Fluencia verbal Fonética	Patológico	16	20,3
	Normal	63	79,7
Fluencia verbal semántica	Patológico	29	36,7
	Normal	50	63,3
	Total	79	100
Test reloj	Patológico	3	3,8
	Normal	76	96,2
	Total	79	100

Tabla 4.24: Resultados de los diferentes tests neuropsicológicos en el global de la muestra

4.4 PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Un total de 64 pacientes se realizaron la MAPA y un total de 69 pacientes se realizaron la analítica en el momento de recoger datos para esta tesis. Las características del grupo de pacientes que se realizaron la MAPA se recogen en la tabla 4.25.

		HOLTER			
		Media	Máximo	Mínimo	DT
Edad entrevista clínica		42,1	66,0	10,0	13,3
		Recuento		%	
Sexo	hombre	25		39,1	
	mujer	39		60,9	
HTA	Sí	13		20,3	
	No	51		79,7	
DLP	Sí	21		32,8	
	No	43		67,2	
DM	Sí	2		3,1	
	No	62		96,9	
Alcohol consumo actual	Sí	2		3,1	
	No	62		96,9	
Alcohol exbebedor	Sí	0		0	
	No	64		100	
Tabaco exfumador	Sí	19		12,5	
	No	45		87,5	
Tabaco consumo actual	Sí	8		29,7	
	No	56		70,3	

Tabla 4.25: Características del grupo de pacientes que se realiza la MAPA

La media de tomas registrada fue de $53,4 \pm 7,4$ (media \pm DT). En lo que respecta a los hallazgos de la MAPA (tabla 4.25) podemos observar que las medias de todos los parámetros se encuentran dentro de la normalidad. En el caso de 5 pacientes su edad es inferior a 20 años y ninguno cumple criterios para el diagnóstico de HTA. En el resto de pacientes, en 6 casos se detecta elevación en las cifras de presión arterial compatibles con diagnóstico de HTA. Un caso presenta elevación en PAMS diurna, PAMD diurna, PAMS nocturna y PAMD nocturna. Este paciente tenía diagnóstico previo de HTA y ya estaba en tratamiento. Otro paciente presenta elevación en PAMS diurna, PAMD diurna y PAMS nocturna, al igual que el paciente previo tenía diagnóstico de HTA y estaba en tratamiento.

Un tercer paciente con diagnóstico previo de HTA y en tratamiento, presenta elevación de PAMS diurna, PAMD diurna y PAMS nocturna.

Ninguno de los 3 pacientes restantes tenía diagnóstico de HTA. El primer caso presenta alteración en PAMS diurna, PAMD diurna y PAMS nocturna. El siguiente caso presenta alteración en la PAMD diurna y el tercer caso presenta alteración en la PAMS nocturna.

	MAPA			
	Media	Máximo	Mínimo	DT
PAS media	112,3	149	89	11,6
PAD media	70,6	97	56	7,0
PAM	84,5	110	68	7,7
Presión de pulso	41,7	67	30	7,4
PAMS diurna	116	155	90	12,7
PAMD diurna	74,2	99	60	7,4
PAM diurna	87,7	113	71	8,2
Presión de pulso diurna	41,9	68	29	7,7
PAMS nocturna	103,7	132	87	10,8
PAMD nocturna	62,7	90	48	7,3
PAM nocturna	76,8	105	62	7,9
Presión de pulso nocturna	41,2	64	29	7,4
Patrón de caída nocturno	12,2	28	0	6,4

Tabla 4.26: Valores del grupo de pacientes que se realiza la MAPA

Respecto al patrón de caída nocturna de presión arterial, en 20 pacientes (31,3%) el descenso nocturno de presión se sitúa entre 0-10%. En 36 pacientes el patrón de caída nocturna de presión arterial es entre 10-20% (56,3%) y en los 8 pacientes restantes (12,5%) el patrón de caída nocturna es mayor de un 20%. Ninguno de estos patrones de caída de presión arterial se relaciona con algún parámetro de la RMC.

Se observó una relación entre la PAMD nocturna y la puntuación en la escala de *Scheltens* ($p < 0,001$). Incluso cuando se excluían del análisis los pacientes con PAMD por encima de 75mmHg y se dividían los pacientes restantes entre aquellos con PAMD menor de 60mmHg ($n=30$) y aquellos mayores de 60mmHg ($n=32$), observamos una diferencia en la relación con la escala de *Scheltens* a favor de aquellos pacientes con PAMD mayor de 60mmHg ($p < 0,001$).

Es decir, en aquellos pacientes con PAMD nocturna dentro del rango de la normalidad pero con cifras superiores, tienen mayor puntuación en la escala de *Scheltens*.

En lo que respecta a los parámetros analíticos, existen 22 pacientes con cifras de colesterol elevadas de los cuales 7 tenían diagnóstico previo de DLP en tratamiento. Respecto a la glucemia, 3 pacientes presentan cifras superiores a 126 mg/dl. En el caso de 2 de estos pacientes, ya tenían el diagnóstico de diabetes y el otro paciente presentaba en una analítica previa una cifra de glucemia superior a 126mg/dl, lo que suponía un nuevo diagnóstico de diabetes. Se exploró la posible asociación de niveles de homocisteína elevados con la presencia de MCS, LC y aparición de ictus sin encontrarse una asociación significativa. También se exploró la asociación de niveles de homocisteína con la edad de aparición de MA sin encontrar datos a favor de esta relación.

CAPÍTULO 5
DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENOTÍPICAS Y CLÍNICAS

En este estudio se realiza la mayor descripción de pacientes con CADASIL en España y el grupo más amplio con una misma mutación hasta el momento documentado a nivel mundial. Además, presentamos a la isla de Gran Canaria como el lugar del mundo con mayor cantidad de afectos de CADASIL, con un número de 13,7 casos por cada 100.000 habitantes, lo que, como mínimo, triplica los datos de otras series^{28,29}. El alto porcentaje de afectos del municipio de Agaete (58,6%) y el alto número de pacientes con la mutación p.R207C (111) sugieren la existencia de un *founder effect* en los portadores de esta mutación. Aunque la demostración fehaciente de este efecto necesita de estudios genéticos más profundos, actualmente en desarrollo, se puede hipotetizar una “teoría histórica” de la isla de Gran Canaria. Tras la conquista de la misma, el puerto de Agaete se convirtió en lugar de paso con destino a América y enclave en el comercio con Europa, en especial, el comercio de azúcar con Holanda. Esta actividad en la zona pudo condicionar la llegada de algún portador de la mutación causante de la enfermedad de CADASIL y de esta manera iniciar su propagación en la zona y en la isla de Gran Canaria. De hecho, la mutación p.R207C fue detectada por primera vez en población de Holanda²³¹.

En lo que respecta a la distribución de los FRV, apreciamos diferencias significativas en su distribución entre hombres y mujeres. A pesar de este hecho, no se observa una repercusión en la sintomatología de la enfermedad, ya que en este aspecto no existe diferencia significativa entre el grupo de hombres y mujeres. Es probable que esta diferencia exista en otros grupos de población donde se ha estudiado previamente los FRV de los pacientes con CADASIL; sin embargo, la distribución de los FRV entre sexos no se especifica en ninguno de ellos^{12,46}.

En cuanto a las características clínicas de la enfermedad de CADASIL y su frecuencia de aparición, en Gran Canaria, observamos algunas diferencias significativas respecto a los estudios realizados hasta el momento en otras áreas geográficas. El porcentaje de pacientes con MA (29,1%) y su edad de presentación (30,2±12,8) se comportan de manera similar al de otras grandes series de pacientes no asiáticos, donde además es el primer síntoma en aparecer en la mayoría de pacientes^{33,72}. Sin embargo, sí observamos diferencias respecto a dos estudios con tamaños muestrales de 200 y 313 pacientes donde la presencia de este síntoma puede llegar al 67,5% y su presentación en edades inferiores a 50 años se ve influenciada por el sexo, hecho que no se da en

nuestra serie^{12,34}. Esta relación con el sexo sigue el patrón de la población general, donde la mayor prevalencia de MA en mujeres puede tener relación con el efecto de los estrógenos, que aumentan la excitabilidad cortical²³². La explicación a estas diferencias puede deberse al menor porcentaje de pacientes con migraña en nuestra muestra y al menor número global de pacientes, lo que no nos permite apreciar diferencias significativas en el grupo de edad inferior a 50 años. Respecto a las series asiáticas vemos que, como el resto de series en pacientes occidentales, nuestro porcentaje de pacientes con MA es mayor. Este hecho parece demostrar que este síntoma principal de la enfermedad de CADASIL no se presenta en mayor porcentaje que el de la población general asiática²³³ y, por tanto, no puede definirse como un síntoma característico en esta área geográfica.

En lo que respecta a la sintomatología psiquiátrica, encontramos sólo un 12,8% de pacientes con presentación clínica. Este hecho contrasta con datos que sitúan el grado de afectación en un 35% en estudios donde, para determinar la presencia de esta sintomatología, se ha seguido la misma metodología que en nuestra muestra¹². La explicación a este hecho se puede deber a la menor afectación en la RMC observada en nuestros pacientes, tanto en medidas de hiperintensidad como en medidas de lacunares y MCS. La teoría de la “depresión vascular” relaciona los daños vasculares cuantificados en RMC con la aparición de depresión, por lo que es de suponer que un menor daño en RMC trae consigo un menor número de pacientes con sintomatología psiquiátrica²³⁴. La teoría para explicar este hecho se fundamenta en tres hipótesis: la hipótesis de desconexión, la hipótesis de inflamación y la hipótesis de hipoperfusión. La primera de ellas relaciona la HSB con la aparición de depresión, pero no el daño global sino el daño en determinadas zonas que pueden producir una desconexión de determinados tractos claves en el desarrollo de la depresión²³⁵. La teoría de la inflamación se basa en la observación de que tanto en la depresión en edades avanzadas como en la depresión en jóvenes, podemos determinar una falta de regulación en el sistema inmune y un aumento en sustancias proinflamatorias que alteran el equilibrio de neurotransmisores cerebrales²³⁶. Por último, la hipótesis de la hipoperfusión plantea que esta situación con reducción de FSC produce una alteración en la producción de proteínas cruciales para los procesos cognitivos y para la integridad de múltiples circuitos corticales²³⁷. Probablemente una combinación de estas hipótesis es la encargada de conducir a la sintomatología psiquiátrica observada en la enfermedad de CADASIL. Otra posible explicación a esta baja frecuencia en la aparición de sintomatología psiquiátrica podría ser la edad media del grupo que se sitúa en $43,4 \pm 16,4$ respecto a los $47,7 \pm 11,4$ (media \pm DT) del grupo que ha documentado mayor porcentaje de afectos siguiendo nuestra misma metodología. Aun así, observamos que la edad media de aparición de

esta sintomatología en ambos grupos es prácticamente la misma situándose en los 41 años. Analizando el grupo de pacientes por encima de 50 años en nuestra muestra (45 pacientes) podemos ver que solo un 22,2% presenta sintomatología psiquiátrica lo que hace poco probable la edad media sea el único factor que condiciona la presentación de esta sintomatología en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria.

La encefalopatía CADASIL está descrita desde el 2003, por lo que todas las series previas a este año no incluyen esta sintomatología dentro del análisis clínico⁴⁹. En las series asiáticas no se explora la existencia de este síntoma^{40,41}; por lo que los únicos datos que disponemos respecto a su prevalencia se derivan de dos estudios en población caucásica. En estos estudios^{12,46} se determina una afectación del 10,5-13% de pacientes respecto al 10,3% en nuestra serie. Pone de manifiesto, por tanto, que su presentación, en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria, es similar a la descrita.

Respecto a la sintomatología isquémica cerebral, encontramos diferencias claramente significativas respecto a otros grupos poblacionales o incluso respecto a series de pacientes portadores de otras variantes genéticas. En nuestro grupo de pacientes con CADASIL, en el momento de la evaluación, sólo un 15,4% había presentado un ictus y sólo un 26,5% había presentado un AIT. Si comparamos estos datos con otras series, observamos que la existencia de ictus se presenta en un mínimo del 50% de pacientes en aquellos estudios^{12 72} que diferencian ictus de AIT. Si observamos aquellos estudios que contabilizan ambos eventos isquémicos como sólo uno, podemos encontrar un mínimo del 70% de pacientes afectados por patología isquémica³³, porcentaje similar al que encontramos en la mayoría de series asiáticas^{39 70}.

Una posible explicación, al igual que en los síntomas psiquiátricos, podría ser la diferencia entre la edad media de nuestro grupo respecto a la edad media de aparición de ictus en nuestra muestra (43,4±16,4 vs 49,6±6,6). Aun así, si analizamos los pacientes mayores de 50 años observamos que sólo un 31,1% había presentado un ictus. La media de edad en este grupo de 45 pacientes es de 59,7±6,3 (media±DT), por lo que se hace poco probable que únicamente la edad constituya una explicación a las diferencias observadas respecto a otras series. Otra posible explicación al bajo porcentaje de pacientes con patología isquémica podría ser la baja presencia de FRV que se han relacionado con la aparición de ictus como son la HTA y el consumo de tabaco. Si observamos nuestra muestra, la HTA está presente en un 23,1% de pacientes y el consumo de tabaco (actual o pasado) en un 43,6%. Al comparar estos datos con el único estudio que muestra la rela-

ción de ictus con estos dos factores¹² podemos observar que la HTA, con un 23,9%, y el consumo de tabaco, con un 50,5%, no difieren en exceso de nuestro grupo de pacientes. El conjunto de estos datos plantea la existencia de otros factores que condicionan el bajo porcentaje de pacientes con sintomatología isquémica en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria.

Otro aspecto relevante de este estudio es el bajo porcentaje de pacientes con diagnóstico de demencia. De hecho, solo 2 pacientes de 70 años tienen demencia en nuestra serie lo que supone un 1,7% del total de la muestra. Si observamos otras series^{12,32} de pacientes con CADASIL, el porcentaje varía entre un 17-42%, lo que supone que en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria la presentación de demencia no parece ser un síntoma característico de la enfermedad. La explicación a este hecho, al igual que en la presentación de síntomas psiquiátricos, puede derivarse de la baja afectación en neuroimagen que muestra nuestra serie de pacientes ya que tanto la presencia de LC como MCS se relacionan con deterioro cognitivo y que, en última instancia, conduce a demencia^{104,111}.

Si observamos las puntuaciones de la escala de Rankin apreciamos que hasta 107 pacientes (91,5%) tienen un Rankin de 0, lo que supone que no tienen ninguna limitación. La edad media de nuestro grupo de pacientes podría ser, una vez más, la explicación a este hecho, pero si observamos el grupo de pacientes mayores de 55 años (n=34) apreciamos que sólo los 2 pacientes con demencia presentan un Rankin de 5 y que hasta 27 pacientes presentan una puntuación de la escala de Rankin de 0 lo que supone el 79,4% de este grupo de pacientes. Si comparamos con otro estudio donde se valoró la escala de Rankin por grupos de edad³³, observamos que, en el grupo de edad entre 55-64 años, hasta un 38% de pacientes tienen una puntuación en la escala de Rankin de 4 o superior y que en el grupo de 65 años o mayores llega hasta un 63%. Estos datos ponen de manifiesto que deben existir otros factores a parte de la edad que condicionan la discapacidad en los pacientes con CADASIL en la isla de Gran Canaria.

5.2 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Otro aspecto de sumo interés son los hallazgos radiológicos observados en los pacientes con CADASIL que se sometieron a la RMC. Se trata de la muestra con mayor número de pacientes en edades comprendidas entre 10 y 29 años (n=20) hasta el momento, lo que nos permite describir los hallazgos radiológicos iniciales de la enfermedad. A diferencia del único estudio que describe los hallazgos radiológicos por grupos de edad⁷, donde la afectación temporal es constante en los pacientes menores de 30 años, nuestro grupo muestra la afectación periventricular de predominio anterior, subcortical frontal y en cápsula externa, como los primeros hallazgos radiológicos en aparecer. Esto demuestra que las alteraciones radiológicas se pueden presentar de manera precoz sin involucrar la región temporal anterior incluso en el grupo de 10-20 años, precediendo el inicio de la sintomatología en prácticamente 20 años. Pero no sólo observamos este bajo porcentaje de afectación temporal anterior en los pacientes menores de 30 años; al analizar la muestra de manera global solo alcanzamos un 37,4% de afectación en esta localización lo que contrasta con cifras entorno al 90% en otros estudios¹³⁴. Esta cifra se acerca a la obtenida en varias series asiáticas^{40,41} y, por tanto, el nuestro se convierte en el primer grupo de pacientes no asiáticos que presentan una frecuencia tan baja de hiperintensidad en esta localización. Esto a su vez obliga a reconsiderar la hiperintensidad del polo temporal como un marcador sensible y específico de CADASIL; nuestros resultados indican que la enfermedad no puede ser descartada en ausencia de este hallazgo²⁰¹.

Otro interesante hallazgo que destaca es la media en la puntuación de la escala de Scheltens donde en nuestro grupo es de 26 ± 22 mientras que en otras series se sitúa alrededor de 50 a pesar de solo incluir pacientes hasta 60 años⁷. Esto pone de manifiesto un menor daño global en nuestros pacientes lo cual concuerda con las características clínicas observadas.

En lo que respecta a la hiperintensidad por zonas y grupos de edad, destaca la diferencia de afectación en región subcortical. El único estudio⁷ que realiza evaluación por grupos de edad, muestra que la afectación de región temporal es del 100% a partir de los 20-30 años de edad; en nuestro grupo, como ya hemos comentado con anterioridad, nunca alcanza ese porcentaje. En este mismo estudio, describen que, en el grupo de 30-40 años, el 100% de pacientes presentan afectación en región frontal, parietal y temporal; de nuevo, en nuestro grupo solo la región frontal alcanza el 100% de pacientes. Finalmente, en el grupo de 50-60 años observan que el 100% presenta afectación frontal, parietal, temporal y occipital; en nuestro grupo solo se presenta afecta-

ción del 100% en región frontal y parietal. En nuestra muestra poblacional, hay que esperar hasta la franja de 60-70 años para ver afectación del 100% en tres áreas que serían: frontal, parietal y temporal posterior. En el resto de áreas, el comportamiento de la hiperintensidad no difiere respecto a otros grupos de estudio. Todos estos datos apoyan el comportamiento peculiar de nuestro grupo de pacientes en cuanto a la afectación en RMC.

Otro hallazgo radiológico cuyo comportamiento difiere de lo observado en otras series es la presencia de MCS. Mientras que la edad de presentación es similar a otros estudios, el porcentaje de pacientes en nuestra muestra con MCS (22%) es inferior en comparación con el 35% del estudio con mayor número de pacientes que evalúa este hallazgo¹¹¹. La media de lesiones es inferior en nuestro grupo llegando a 4,2 mientras que en otras series⁷ la media varía de 9-10,9. Respecto a la localización, en nuestra serie el lugar más habitual es la región de ganglios de la base seguido del tálamo. Observamos una alta variabilidad entre estudios, aunque todos comparten la afectación del tálamo entre las dos más frecuentes. Por tanto, los datos obtenidos en cuanto a MCS se refiere, apoya la existencia de un comportamiento diferente en RMC de los pacientes con CADASIL en Gran Canaria.

Otro aspecto importante desde el punto de vista radiológico es el análisis de LC. Observamos que si comparamos con el mismo estudio anterior⁷, existen principalmente dos diferencias. La primera sería la edad media de presentación de este tipo de lesiones ya que, en nuestro grupo, es de $53,8 \pm 8,6$ (media \pm DT) y en el grupo con el que comparamos es de 49 ± 6 (media \pm DT). La segunda sería que en el grupo de edad entre los 40-50 años (n=16) hasta el 75% de pacientes presentan LC, mientras que en nuestra muestra solo tienen LC un 29,2% (n=24). Incluso en edades superiores se mantiene esta tendencia a mostrar menor número de pacientes con LC, ya que en el grupo de 50-60 años de edad (n=15) se llega hasta un 90% de pacientes con LC y en nuestro grupo de la misma franja de edad (n=28) solo apreciamos un 39,3%. De hecho, sólo un 25,3% del total de pacientes que se realizaron la RMC mostraron LC. La relevancia de estos hallazgos se fundamenta en que en ambos estudios se ha utilizado similar metodología para evaluar las lesiones y se ha dividido la muestra en grupos por decenios. Aun así, si observamos otros estudios⁵ que han evaluado la presencia de LC en RMC podemos ver que las cifras se encuentran entorno a un 62% de pacientes con este tipo de lesión, porcentaje que sigue siendo mayor que el doble del porcentaje de afectos en nuestra muestra. En las series asiáticas, se muestran cifras entorno a un 85% de pacientes con LC en los estudios de RMC. La comparación con estas series resulta complicada ya que en ningún caso se especifica la proporción de pacientes por grupos de edad y la recogida de FRV no es detalla-

da^{39,41}. En lo que respecta a la localización de las LC, nuestra muestra sigue el patrón observado en otras muestras con afectación principal en región de ganglios de la base y región subcortical⁵.

La explicación de las diferentes áreas que muestran hiperintensidad o LC en la RMC de los pacientes con CADASIL, podría tener relación con el diámetro arterial y su distribución. Por una parte, las arterias perforantes más largas irrigan la zona periventricular, posteriormente la de longitud intermedia irrigan la zona de ganglios basales y finalmente las más pequeñas irrigan el troncoencéfalo⁵ con la práctica ausencia de colateralidad. Por otra parte, la *zonula occludens* es más estrecha en los capilares donde la función de barrera es más importante, y menos estrecha en arteriolas y vénulas. En caso de fallo de la función endotelial se verán antes los efectos negativos en las arteriolas perforantes que en los pequeños capilares, por lo que inicialmente es más vulnerable la región subcortical que la de ganglios basales¹²⁴. Esta explicación sigue el patrón de la EPV esporádica, pero no consigue explicar por qué encontramos una afectación preferencial en los polos temporales y menos aún la variabilidad entre series asiáticas, europeas y la nuestra. Una posibilidad podría ser la preferencia de afectación por las arterias que irrigan esta región¹³⁵ como se ha demostrado en la afectación leptomenígea²⁴ que no observamos en la EPV esporádica.

El análisis de la DEVR destaca que el 100% de pacientes tenían algún grado de afectación en sustancia blanca y que, desde el grupo de 20-30 años todos los pacientes tenían afectación tanto en sustancia blanca como en ganglios basales. Encontramos una mayor severidad en la afectación de ganglios de la base desde el grupo de 50-60 años; en grupos de edad menor la afectación en sustancia blanca es más frecuente. El significado de estos hallazgos debería ser explorado en otras series ya que, con anterioridad, no se había evaluado la aparición de la DEVR por grupos de edad dificultando una comparativa eficaz. Además, existen múltiples escalas y métodos para valorar este hallazgo por lo que no sería adecuado enfrentar resultados con otras series.

5.3 CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS

En lo que respecta a la evaluación neuropsicológica, hay varios aspectos a remarcar. Por una parte, se trata de la primera serie que demuestra una afectación cognitiva en pacientes con CADASIL menores de 30 años. El único estudio realizado hasta el momento, no encontraba alteraciones en la batería de test neuropsicológicos respecto a un grupo control⁹⁷. Los test con mayor porcentaje de alteración (dígitos de WAIS, TMT A, TMT B y fluencia verbal), denotan una disfunción ejecutiva y alteración en la velocidad de procesamiento en concordancia con los datos publicados hasta el momento¹¹⁵. Si observamos los resultados en otros test que no implican función ejecutiva, podemos ver que en el grupo de edad mayor de 50 años el porcentaje de alteraciones se incrementa. Esto está en concordancia con los datos mostrados por otras series donde se demuestra que a medida que el deterioro cognitivo avanza se afectan otras funciones cognitivas enmascarando el perfil habitual en la enfermedad de CADASIL⁹⁹. Todos estos datos son similares a los observados en la EPV esporádica, lo que demuestra la importancia de la enfermedad de CADASIL como un modelo para conocer mejor el deterioro que se produce en la EPV¹⁰⁰.

Encontramos alteraciones en la memoria verbal de fijación y en el recuerdo diferido en todas las franjas de edad al igual que en otras series. Aun así, si nos fijamos en el reconocimiento apreciamos que prácticamente no se altera, lo que demuestra que el proceso de codificación no está alterado al contrario de lo que puede suceder en la EA. Un hallazgo diferenciador en los pacientes con CADASIL en Gran Canaria, es el bajo porcentaje de disfunción cognitiva ya que en algunas series⁹⁹ el grado de alteración de la función ejecutiva puede llegar hasta un 100%. En este estudio se consideró disfunción ejecutiva cuando alguno de los test que implican la evaluación de la función ejecutiva estaba alterado. Si en nuestro grupo exploramos la presencia de alteraciones en alguno de los test que miden función ejecutiva, sólo alcanzamos un 55,1% de pacientes del total de la muestra. La explicación a este hecho puede tener relación con los hallazgos en RMC ya que la aparición de LC y MCS se asocia con deterioro cognitivo en la evolución de los pacientes con CADASIL^{106,107}. Un aspecto sorprendente es el descenso en el porcentaje de afectación de varios test en el grupo de 30-50 años respecto al grupo de edad inferior. Una posible explicación a este hecho podría ser el menor número de pacientes que compone el grupo de menores de 30 años (n=12) respecto al grupo de 30-50 años (34). De hecho, al observar el grupo de mayores de 50 años con un número de pacientes similar al grupo de edad previo (n=32) observamos un incremento en el porcentaje de afectos en los diferentes test neuropsicológicos.

5.4 PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Otro aspecto importante de este estudio, es la realización de la MAPA que nos permite describir el perfil de presión arterial en CADASIL con el mayor número de pacientes reportado en la literatura. Los hallazgos muestran un buen control de la presión arterial en prácticamente todos los pacientes, donde solo 6 presentan alguna cifra fuera del rango de normalidad. En lo que respecta al patrón de caída nocturna de presión arterial, observamos que en más de la mitad de pacientes se presenta un patrón normal o *dipper*. Este hallazgo va en contra de lo publicado en la literatura hasta el momento, donde se especulaba con la alteración del patrón normal de caída nocturna²³⁸. Sí observamos una tendencia baja en todas las cifras medias de presión arterial en línea con otro estudio previo²³⁹. Aun así, el bajo número de pacientes con CADASIL (n=14) de dicho estudio, obliga a interpretar con cautela esos hallazgos.

Al intentar relacionar las cifras de presión arterial de la MAPA con los parámetros estudiados en RMC encontramos una relación significativa con la PAMD nocturna. En concreto, a cifras mayores de PAMD nocturna encontramos mayor puntuación en la escala de Scheltens. Incluso si sólo tomamos pacientes dentro del rango de la normalidad, observamos que esta relación se mantiene. Este hallazgo no había sido descrito con anterioridad, aunque sí la existencia de relación entre presión sistólica en toma única y la presencia de MCS¹¹¹. La complejidad del efecto de la presión arterial en el control del FSC mediante la autoregulación cerebral en los pacientes con CADASIL, precisa de un estudio en mayor profundidad para determinar exactamente en qué rangos se consigue una situación óptima de la perfusión cerebral. De hecho, estudios en la población general ponen de manifiesto que el control de las cifras de presión arterial en pacientes mayores depende de las cifras de presión arterial que tenían en edades previas. Aquellos pacientes sin historia previa de HTA tienen mayor riesgo de lesiones isquémicas cerebrales lo que sugiere que disminuir la presión arterial puede ser beneficioso pero aquellos pacientes mayores que si tienen historia de HTA y presentan cifra de presión arterial baja, tienen mayor daño de órganos diana y aumento en el riesgo de atrofia cerebral y deterioro cognitivo²⁴⁰.

En cuanto a los datos que encontramos en la analítica destaca el número de pacientes con DLP sin diagnóstico. Si tenemos en cuenta la múltiples asociaciones que presenta la DLP en nuestra serie, estos hallazgos ponen aún más de manifiesto la necesidad de un control estricto de estos FRV en los pacientes con CADASIL. Al analizar la influencia de los niveles de homocisteína sobre los hallazgos radiológicos o sobre la presentación de MA, no encontramos asociaciones significativas.

Este dato va en contra de los hallazgos encontrados en otras series donde los niveles elevados de homocisteína se asociaron con una presentación precoz de la MA.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. No todos los pacientes se realizaron todo el protocolo de estudio y por tanto se limita las posibles correlaciones entre pruebas. Esto se debe, en la mayoría de los casos, a la percepción por parte del paciente de un estado “asintomático” que dificulta el seguimiento y evaluación. La realización del estudio neuropsicológico no contó con la presencia de un grupo control el cual aportaría mayor significado a los resultados, aunque por las características de nuestro sistema asistencial no se pudo realizar. A la hora de evaluar los resultados neuropsicológicos se estableció como patológico Z a partir de -1,5. Este punto de corte puede ser considerado por muchos autores como límite y por tanto sobrevalorar el número de pacientes afectados en el grupo de menores de 30 años. Aun así, tomando cifras de -2 encontramos el mismo patrón de afectación aunque con menor porcentaje. A su vez, esta posible sobrestimación apoya los hallazgos que muestran menor porcentaje de pacientes con alteración en los test neuropsicológicos. En el caso de la MAPA no contamos con un grupo control y, al igual que en el caso del estudio neuropsicológico, no permite realizar una comparación de las cifras de presión arterial pudiendo extraer datos sólo de aquellos casos patológicos.

Tanto los hallazgos clínicos, radiológicos como neuropsicológicos apoyan la existencia de una relación genotipo-fenotipo de la mutación p.R207C. La existencia de relaciones genotipo-fenotipo reportadas hasta este momento, se han basado en el grado de severidad de la enfermedad sin correlacionar este con los hallazgos en la RMC o el estudio neuropsicológico^{66,70}.

Creemos que este es el primer estudio donde los hallazgos clínicos se sustentan en una correlación con los radiológicos y neuropsicológicos mostrando un perfil “benigno” de esta mutación respecto a otras descritas en la literatura. Es el comienzo de una línea de investigación compleja que pretende escudriñar las consecuencias fisiopatológicas de la variante genética encontrada, intentando aportar conocimiento genérico de la enfermedad y la explicación profunda a todos los hallazgos aquí descritos. La amplia serie de pacientes con la que contamos en Gran Canaria y la peculiar “benignidad” de su componente genética nos hace especialmente potentes en esta línea de investigación pudiendo liderar, en los próximos años, el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y la participación de ensayos clínicos *ad hoc*.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Se demuestra que la isla de Gran Canaria posee la mayor prevalencia, hasta ahora descrita, de la enfermedad CADASIL.
2. La totalidad de los pacientes con ascendencia canaria portan la mutación p.R207C en el gen *NOTCH3*.
3. Se han podido desarrollar e implementar métodos de análisis genético directo que permiten el diagnóstico de CADASIL de forma rápida y coste:efectiva.
4. Se describe, por primera vez, una variante genética en CADASIL a nivel clínico, radiológico y neuropsicológico. Ha sido posible establecer una correlación genotipo-fenotipo pudiendo demostrar que la presencia de p.R207C genera un fenotipo de baja expresividad clínica.
5. Los hallazgos apuntan claramente a la existencia de un Efecto Fundador para p.R207C en Gran Canaria.
6. Se describe, de forma inédita, una baja frecuencia de hiperintensidad en el polo temporal en una serie no asiática. Esto conlleva la modificación de la estrategia diagnóstica de la enfermedad asumiendo que no es posible descartar aquellos pacientes con RMC sin alteraciones en esta localización.
7. Se describen los hallazgos radiológicos en la cohorte más extensa de pacientes con edad inferior menos a 30 años publicada hasta el momento. Este hecho nos permite demostrar que las alteraciones en RMC pueden aparecer incluso en el grupo de edad de 10-20 años.

8. En resumen, este trabajo sienta las bases para continuar una línea de investigación traslacional, que se presupone muy fructífera, en la aportación de nuevos conocimientos entorno a la variante genética p.R207C y, en general a la enfermedad rara CADASIL.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet.* 1993;3(3):256-259.
2. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996;383(6602):707-710.
3. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643-653.
4. Hervé D, Chabriat H. Cadasil. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010;23(4):269-276.
5. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology.* 1998;51(2):452-457.
6. Dichgans M, Filippi M, Brüning R, et al. Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. *Neurology.* 1999;52(7):1361-1367.
7. Boom R van Den, Oberstein SL. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: MR Imaging Findings at Different Ages—3rd–6th Decades 1. *Radiology.* 2003;229(3):683-690.
8. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke.* 1993;24(1):122-125.
9. Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG, Baudrimont M, Tournier-Lasserre E. Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke.* 1994;25(11):2291-2292.
10. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology.* 2002;59(8):1134-1138.
11. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):310-318.
12. Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke.* 2010;41(4):630-634.
13. Caplan LR. Binswanger's disease--revisited. *Neurology.* 1995;45(4):626-633.
14. MUTRUX S. [Study of a familial case of pseudobulbar paralysis of the pontocerebellar type]. *Monatsschr Psychiatr Neurol.* 1951;122(6):349-384.

15. Sourander P, Wålinder J. Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. *Acta Neuropathol.* 1977;39(3):247-254.
16. Maeda S, Nakayama H, Isaka K, Aihara Y, Nemoto S. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1976;30(2):165-177.
17. Low WC, Junna M, Börjesson-Hanson A, et al. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. *Brain.* 2007;130(Pt 2):357-367.
18. Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med.* 2009;360(17):1729-1739.
19. HJ C. Familiäre zerebrale Gefäßerkrankung. *Zbl Allg Pathol.* 1980;(124):163.
20. Sonninen V, Savontaus ML. Hereditary multi-infarct dementia. *Eur Neurol.* 1987;27(4):209-215.
21. Davous P, Fallet-Bianco C. [Familial subcortical dementia with arteriopathic leukoencephalopathy. A clinico-pathological case]. *Rev Neurol (Paris).* 1991;147(5):376-384.
22. Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke.* 1991;22(10):1297-1302.
23. Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Summary of the proceedings of the First International Workshop on CADASIL. Paris, May 19-21, 1993. *Stroke.* 1994;25(3):704-707.
24. Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhoute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol.* 1995;89(6):500-512.
25. Stojanov D, Grozdanović D, Petrović S, et al. De novo mutation in the NOTCH3 gene causing CADASIL. *Bosn J basic Med Sci / Udruženje bazičnih Med Znan = Assoc Basic Med Sci.* 2014;14(1):48-50.
26. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol.* 2000;47(3):388-391.
27. 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;34(1):203-205.
28. Razvi SSM, Davidson R, Bone I, Muir KW. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(5):739-741.
29. Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN, Ford GA, Chinnery PF. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology.* 2012;78(13):1025-1027.
30. Kalimo H, Ruchoux M-M, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol.* 2002;12(3):371-384.

31. Mykkänen K, Junna M, Amberla K, et al. Different clinical phenotypes in monozygotic CADASIL twins with a novel NOTCH3 mutation. *Stroke*. 2009;40(6):2215-2218.
32. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The Natural History of CADASIL : A Pooled Analysis of Previously Published Cases. *Stroke*. 1999;30(6):1230-1233.
33. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*. 1998;44(5):731-739.
34. Gunda B, Hervé D, Godin O, et al. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012;43(1):137-141.
35. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96.
36. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
37. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
38. Sacco S, Degan D, Carolei A. Diagnostic criteria for CADASIL in the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II): are they appropriate? *J Headache Pain*. 2010;11(3):181-186.
39. Wang Z, Yuan Y, Zhang W, et al. NOTCH3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):534-539.
40. Kim Y, Choi EJ, Choi CG, et al. Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing Notch3 mutation. *Neurology*. 2006;66(10):1511-1516.
41. Ueda A, Ueda M, Nagatoshi A, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of CADASIL in Japan: the experience at a referral center in Kumamoto University from 1997 to 2014. *J Neurol*. 2015;262(8):1828-1836.
42. Choi JC, Song S-K, Lee JS, Kang S-Y, Kang J-H. Headache among CADASIL patients with R544C mutation: prevalence, characteristics, and associations. *Cephalalgia*. 2014;34(1):22-28.
43. Lee Y-C, Liu C-S, Chang M-H, et al. Population-specific spectrum of NOTCH3 mutations, MRI features and founder effect of CADASIL in Chinese. *J Neurol*. 2009;256(2):249-255.
44. Kim B-K, Chu MK, Lee TG, Kim J-M, Chung C-S, Lee K-S. Prevalence and impact of migraine and tension-type headache in Korea. *J Clin Neurol*. 2012;8(3):204-211.
45. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31(4):463-470.

46. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*. 2004;127(Pt 9):2031-2038.
47. Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1237-1240.
48. Sacco S, Rasura M, Cao M, Bozzao A, Carolei A. CADASIL presenting as status migrainosus and persisting aura without infarction. *J Headache Pain*. 2009;10(1):51-53.
49. Schon F, Martin RJ, Prevett M, Clough C, Enevoldson TP, Markus HS. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):249-252.
50. Ragno M, Pianese L, Morroni M, et al. "CADASIL coma" in an Italian homozygous CADASIL patient: comparison with clinical and MRI findings in age-matched heterozygous patients with the same G528C NOTCH3 mutation. *Neurol Sci*. 2013;34(11):1947-1953.
51. Liem MK, Oberstein SAJL, van der Grond J, Ferrari MD, Haan J. CADASIL and migraine: A narrative review. *Cephalalgia*. 2010;30(11):1284-1289.
52. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, Joutel A, Moskowitz MA, Ayata C. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression. *Ann Neurol*. 2011;69(2):413-418.
53. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):309-317.
54. Lacombe P, Oligo C, Domenga V, Tournier-Lasserre E, Joutel A. Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy arteriopathy. *Stroke*. 2005;36(5):1053-1058.
55. Dubroca C, Lacombe P, Domenga V, et al. Impaired vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy. *Stroke*. 2005;36(1):113-117.
56. Jouvent E, Mangin J-F, Hervé D, Düring M, Dichgans M, Chabriat H. Cortical folding influences migraine aura symptoms in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):213-216.
57. Grenier E, Dronne MA, Descombes S, et al. A numerical study of the blocking of migraine by Rolando sulcus. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008;97(1):54-59.
58. Ahn AH, Basbaum AI. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain*. 2005;115(1-2):1-4.
59. Weller M, Dichgans J, Klockgether T. Acetazolamide-responsive migraine in CADASIL. *Neurology*. 1998;50(5):1505.

60. Forteza AM, Brozman B, Rabinstein AA, Romano JG, Bradley WG. Acetazolamide for the treatment of migraine with aura in CADASIL. *Neurology*. 2001;57(11):2144-2145.
61. Donnini I, Nannucci S, Valenti R, et al. Acetazolamide for the prophylaxis of migraine in CADASIL: a preliminary experience. *J Headache Pain*. 2012;13(4):299-302.
62. Settakis G, Molnár C, Kerényi L, et al. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol*. 2003;10(6):609-620.
63. Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, et al. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke*. 2000;31(8):1904-1912.
64. Park S-A, Yang C-Y, Choi S-S, Kim WH. Assessment of cerebral hemodynamics to acetazolamide using brain perfusion SPECT in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Clin Nucl Med*. 2011;36(2):158-159.
65. Peters N, Herzog J, Opherck C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke*. 2004;35(7):1603-1608.
66. Opherck C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain*. 2004;127(Pt 11):2533-2539.
67. Murphy SJ, McCullough LD, Smith JM. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen. *ILAR J*. 2004;45(2):147-159.
68. McCullough LD, Alkayed NJ, Traystman RJ, Williams MJ, Hurn PD. Postischemic estrogen reduces hypoperfusion and secondary ischemia after experimental stroke. *Stroke*. 2001;32(3):796-802.
69. Krause DN. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol*. 2006;101(4):1252-1261.
70. Liao Y-C, Hsiao C-T, Fuh J-L, et al. Characterization of CADASIL among the Han Chinese in Taiwan: Distinct Genotypic and Phenotypic Profiles. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136501.
71. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521-1526.
72. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*. 1995;346(8980):934-939.
73. Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 2000;31(4):924-929.

74. Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Ding D, Wong KS. Relationship between cerebral vasomotor reactivity and white matter lesions in elderly subjects without large artery occlusive disease. *J Neuroimaging*. 2006;16(2):120-125.
75. Molina C, Sabín JA, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: A case-control study. *Stroke*. 1999;30(11):2296-2301.
76. Mochizuki Y, Oishi M, Takasu T. Cerebral blood flow in single and multiple lacunar infarctions. *Stroke*. 1997;28(7):1458-1460.
77. Valenti R, Poggesi A, Pescini F, Inzitari D, Pantoni L. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(5):291-295.
78. Valenti R, Pescini F, Antonini S, et al. Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(6):390-395.
79. Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*. 1989;39(3):349-354.
80. Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M. White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2014;56:56-64.
81. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(10):915-922.
82. Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, et al. 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):577-588.
83. Birner A, Seiler S, Lackner N, et al. Cerebral White Matter Lesions and Affective Episodes Correlate in Male Individuals with Bipolar Disorder. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135313.
84. Ahearn EP, Speer MC, Chen YT, et al. Investigation of Notch3 as a candidate gene for bipolar disorder using brain hyperintensities as an endophenotype. *Am J Med Genet*. 2002;114(6):652-658.
85. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):675-690.
86. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(3):243-254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1821241>.
87. Marin R. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996;1(4):304-314.
88. Reyes S, Viswanathan a, Godin O, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72(10):905-910.

89. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(4):492-496.
90. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):310-314.
91. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006;16(7):916-928.
92. Rosen HJ. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005;128(11):2612-2625.
93. Jouvent E, Reyes S, Mangin J-F, et al. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL. A sulcal-based morphometry study. *Neurology*. 2011;76(17):1472-1477.
94. Tranel D, Bechara A, Denburg NL. Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing. *Cortex*. 2002;38(4):589-612.
95. Lesnik Oberstein SAJ, van den Boom R, Middelkoop HAM, et al. Incipient CADASIL. *Arch Neurol*. 2003;60(5):707-712.
96. Taillia H, Chabriat H, Kurtz A, et al. Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(2):97-101.
97. Amberla K, Wäljas M, Tuominen S, et al. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke*. 2004;35(7):1598-1602.
98. Peters N, Opherck C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2078-2085.
99. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, et al. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):175-180.
100. Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology*. 2006;66(10):1523-1526.
101. Bowler J V. Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2004;35(2):386-388.
102. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):1006-1012.
103. Zieren N, Duering M, Peters N, et al. Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurobiol Aging*. 2013;34(2):400-407.
104. Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard J-P, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology*. 2007;69(2):172-179.

105. Liem MK, van der Grond J, Haan J, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke*. 2007;38(3):923-928.
106. Lee JS, Choi JC, Kang S-Y, Kang J-H, Na HR, Park J-K. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol*. 2011;7(4):210-214.
107. Liem MK, Lesnik Oberstein SAJ, Haan J, et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL: a 7-year follow-up study. *Neurology*. 2009;72(2):143-148.
108. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small Chronic Hemorrhages and Ischemic Lesions in Association With Spontaneous Intracerebral Hematomas. *Stroke*. 1999;30(8):1637-1642.
109. Won Seo S, Hwa Lee B, Kim E-J, et al. Clinical Significance of Microbleeds in Subcortical Vascular Dementia. *Stroke*. 2007;38(6):1949-1951.
110. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*. 2004;127(Pt 10):2265-2275.
111. Viswanathan A, Guichard J-P, Gschwendtner A, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain*. 2006;129(Pt 9):2375-2383.
112. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging*. 2010;31(9):1629-1636.
113. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
114. Van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, et al. Small Vessel Disease and General Cognitive Function in Nondisabled Elderly: The LADIS Study. *Stroke*. 2005;36(10):2116-2120.
115. Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):S45-S47.
116. O'Sullivan M, Barrick TR, Morris RG, Clark CA, Markus HS. Damage within a network of white matter regions underlies executive dysfunction in CADASIL. *Neurology*. 2005;65(10):1584-1590.
117. Iannucci G, Dichgans M, Rovaris M, et al. Correlations between clinical findings and magnetization transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2001;32(3):643-648.
118. Jouvent E, Viswanathan A, Mangin J-F, et al. Brain Atrophy Is Related to Lacunar Lesions and Tissue Microstructural Changes in CADASIL. *Stroke*. 2007;38(6):1786-1790.
119. O'Sullivan M, Ngo E, Viswanathan A, et al. Hippocampal volume is an independent predictor of cognitive performance in CADASIL. *Neurobiol Aging*. 2009;30(6):890-897.

120. Peters N, Holtmannspotter M, Opherk C, et al. Brain volume changes in CADASIL: A serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*. 2006;66(10):1517-1522.
121. Yao M, Jouvent E, Düring M, et al. Extensive White Matter Hyperintensities May Increase Brain Volume in Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Stroke*. 2012;43(12):3252-3257.
122. De Guio F, Mangin J-F, Düring M, Ropele S, Chabriat H, Jouvent E. White matter edema at the early stage of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2015;46(1):258-261.
123. Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and cerebral white matter lesions: when to suspect cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Neurologist*. 2005;11(1):19-29.
124. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483-497.
125. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke*. 1999;30(12):2637-2643.
126. Molko N, Pappata S, Mangin J-F, et al. Monitoring Disease Progression in CADASIL With Diffusion Magnetic Resonance Imaging: A Study With Whole Brain Histogram Analysis. *Stroke*. 2002;33(12):2902-2908.
127. Holtmannspötter M, Peters N, Opherk C, et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: a two-year follow-up study. *Stroke*. 2005;36(12):2559-2565.
128. Gunda B, Porcher R, Düring M, et al. ADC histograms from routine DWI for longitudinal studies in cerebral small vessel disease: a field study in CADASIL. *PLoS One*. 2014;9(5):e97173.
129. De Guio F, Vignaud A, Ropele S, et al. Loss of venous integrity in cerebral small vessel disease: a 7-T MRI study in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Stroke*. 2014;45(7):2124-2126.
130. De Guio F, Reyes S, Vignaud A, et al. In vivo high-resolution 7 Tesla MRI shows early and diffuse cortical alterations in CADASIL. *PLoS One*. 2014;9(8):e106311.
131. Hartley J, Westmacott R, Decker J, Shroff M, Yoon G. Childhood-onset CADASIL: clinical, imaging, and neurocognitive features. *J Child Neurol*. 2010;25(5):623-627.
132. Benabu Y, Beland M, Ferguson N, Maranda B, Boucher R-M. Genetically proven cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in a 3-year-old. *Pediatr Radiol*. 2013;43(9):1227-1230.
133. Cleves C, Friedman NR, Rothner AD, Hussain MS. Genetically confirmed CADASIL in a pediatric patient. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1603-e1607.

134. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001;56(5):628-634.
135. Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology*. 2001;218(2):443-451.
136. Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke*. 1991;22(4):442-446.
137. Monet-Leprêtre M, Bardot B, Lemaire B, et al. Distinct phenotypic and functional features of CADASIL mutations in the Notch3 ligand binding domain. *Brain*. 2009;132(Pt 6):1601-1612.
138. Pullicino P, Ostrow P, Miller L, Snyder W, Munschauer F. Pontine ischemic rarefaction. *Ann Neurol*. 1995;37(4):460-466.
139. Chabriat H, Mrissa R, Levy C, et al. Brain Stem MRI Signal Abnormalities in CADASIL. *Stroke*. 1999;30(2):457-459.
140. Opherck C, Peters N, Holtmannspötter M, Gschwendtner A, Müller-Myhsok B, Dichgans M. Heritability of MRI lesion volume in CADASIL: evidence for genetic modifiers. *Stroke*. 2006;37(11):2684-2689.
141. Gesierich B, Opherck C, Rosand J, et al. APOE ϵ 2 is associated with white matter hyperintensity volume in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015.
142. Schilling S, DeStefano AL, Sachdev PS, et al. APOE genotype and MRI markers of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(3):292-300.
143. André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):287-299.
144. Moreau F, Patel S, Lauzon ML, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke*. 2012;43(7):1837-1842.
145. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Counting Cavitating Lacunes Underestimates the Burden of Lacunar Infarction. *Stroke*. 2009;41(2):267-272.
146. Koch S, McClendon MS, Bhatia R. Imaging evolution of acute lacunar infarction: leukoariorosis or lacune? *Neurology*. 2011;77(11):1091-1095.
147. Hervé D, Godin O, Dufouil C, et al. Three-dimensional MRI analysis of individual volume of Lacunes in CADASIL. *Stroke*. 2009;40(1):124-128.
148. Marinkovic S, Gibo H, Milisavljevic M, Cetkovic M. Anatomic and clinical correlations of the lenticulostriate arteries. *Clin Anat*. 2001;14(3):190-195.

149. Van Den Boom R, Lesnik Oberstein S a J, van Duinen SG, et al. Subcortical lacunar lesions: an MR imaging finding in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Radiology*. 2002;224(3):791-796.
150. Mendes Coelho VC, Bertholdo D, Ono SE, de Carvalho Neto A. MRI hydrographic 3D sequences in CADASIL. *Neurology*. 2014;82(4):371.
151. Zhu Y-C, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(11):2483-2490.
152. Zhu Y-C, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High degree of dilated Virchow-Robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(2):663-672.
153. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Lodder J, Rouhl RPW, Knottnerus ILH, Staals J. Higher ambulatory blood pressure relates to enlarged Virchow-Robin spaces in first-ever lacunar stroke patients. *J Neurol*. 2013;260(1):115-121.
154. Vahedi K, Massin P, Guichard J-P, et al. Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy. *Neurology*. 2003;60(1):57-63.
155. Cumurciuc R, Guichard J-P, Reizine D, Gray F, Bousser MG, Chabriat H. Dilation of Virchow-Robin spaces in CADASIL. *Eur J Neurol*. 2006;13(2):187-190.
156. Yao M, Hervé D, Jouvent E, et al. Dilated perivascular spaces in small-vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(3):155-163.
157. Yamashiro K, Tanaka R, Okuma Y, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function in the nondemented elderly with small vessel disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4(3):212-220.
158. Akoudad S, Portegies MLP, Koudstaal PJ, et al. Cerebral Microbleeds are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2015.
159. Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S103-S106.
160. Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014;45(5):1492-1494.
161. Kim BJ, Lee S. Cerebral Microbleeds : Their Associated Factors , Radiologic Findings , and Clinical Implications. *J stroke*. 2013;15(3):153-163.
162. Gregg NM, Kim AE, Gurol ME, et al. Incidental Cerebral Microbleeds and Cerebral Blood Flow in Elderly Individuals. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):1021-1028.
163. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*. 2001;57(6):1066-1070.

164. Dichgans M, Holtmannspötter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke*. 2002;33(1):67-71.
165. Tsukada K, Sekizuka E, Oshio C, Minamitani H. Direct measurement of erythrocyte deformability in diabetes mellitus with a transparent microchannel capillary model and high-speed video camera system. *Microvasc Res*. 2001;61(3):231-239.
166. Lee JS, Kang C-H, Park SQ, Choi HA, Sim K-B. Clinical significance of cerebral microbleeds locations in CADASIL with R544C NOTCH3 mutation. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118163.
167. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*. 1999;284(5415):770-776.
168. Villa N, Walker L, Lindsell CE, Gasson J, Iruela-Arispe ML, Weinmaster G. Vascular expression of Notch pathway receptors and ligands is restricted to arterial vessels. *Mech Dev*. 2001;108(1-2):161-164.
169. Henshall TL, Keller A, He L, et al. Notch3 is necessary for blood vessel integrity in the central nervous system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):409-420.
170. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(3):251-257.
171. Atwood LD, Wolf PA, Heard-Costa NL, et al. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35(7):1609-1613.
172. Opherk C, Gonik M, Duering M, et al. Genome-wide genotyping demonstrates a polygenic risk score associated with white matter hyperintensity volume in CADASIL. *Stroke*. 2014;45(4):968-972.
173. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9090):1511-1515.
174. Peters N, Opherk C, Bergmann T, Castro M, Herzog J, Dichgans M. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1091-1094.
175. Testi S, Malerba G, Ferrarini M, et al. Mutational and haplotype map of NOTCH3 in a cohort of Italian patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J Neurol Sci*. 2012;319(1-2):37-41.
176. Mykkänen K, Savontaus M-L, Juvonen V, et al. Detection of the founder effect in Finnish CADASIL families. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(10):813-819.
177. Lauteala T, Mykkänen J, Sperandeo MP, et al. Genetic homogeneity of lysinuric protein intolerance. *Eur J Hum Genet*. 6(6):612-615.

178. Syvänen AC, Ikonen E, Manninen T, et al. Convenient and quantitative determination of the frequency of a mutant allele using solid-phase minisequencing: application to aspartylglucosaminuria in Finland. *Genomics*. 1992;12(3):590-595.
179. Choi JC, Song S-K, Lee JS, Kang S-Y, Kang J-H. Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring the predominant NOTCH3 mutation R544C. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(2):126-131.
180. Dichgans M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: phenotypic and mutational spectrum. *J Neurol Sci*. 2002;203-204(15):77-80.
181. Coto E, Menéndez M, Navarro R, García-Castro M, Alvarez V. A new de novo Notch3 mutation causing CADASIL. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):628-631.
182. Tuominen S, Juvonen V, Amberla K, et al. Phenotype of a homozygous CADASIL patient in comparison to 9 age-matched heterozygous patients with the same R133C Notch3 mutation. *Stroke*. 2001;32(8):1767-1774.
183. Viswanathan A, Gray F, Boussier M-G, Baudrimont M, Chabriat H. Cortical neuronal apoptosis in CADASIL. *Stroke*. 2006;37(11):2690-2695.
184. Gray F, Polivka M, Viswanathan A, Baudrimont M, Boussier M-G, Chabriat H. Apoptosis in Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66(7):597-607.
185. Bruening R, Dichgans M, Berchtenbreiter C, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: decrease in regional cerebral blood volume in hyperintense subcortical lesions inversely correlates with disability and cognitive performance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(7):1268-1274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498413>. Accessed October 25, 2015.
186. Miao Q, Paloneva T, Tuominen S, et al. Fibrosis and stenosis of the long penetrating cerebral arteries: the cause of the white matter pathology in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Brain Pathol*. 2004;14(4):358-364.
187. Miao Q, Paloneva T, Tuisku S, et al. Arterioles of the lenticular nucleus in CADASIL. *Stroke*. 2006;37(9):2242-2247.
188. Cognat E, Cleophax S, Domenga-Denier V, Joutel A. Early white matter changes in CADASIL: evidence of segmental intramyelinic oedema in a pre-clinical mouse model. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2(49):1-16.
189. Joutel A, Monet-Leprêtre M, Gosele C, et al. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease. *J Clin Invest*. 2010;120(2):433-445.

190. Bergmann M, Ebke M, Yuan Y, Brück W, Mugler M, Schwendemann G. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphological study of a German family. *Acta Neuropathol.* 1996;92(4):341-350.
191. Ishiko A, Shimizu A, Nagata E, Takahashi K, Tabira T, Suzuki N. Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol.* 2006;112(3):333-339.
192. Caronti B, Calandriello L, Francia A, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Neuropathological and in vitro studies of abnormal elastogenesis. *Acta Neurol Scand.* 1998;98(4):259-267.
193. Pfefferkorn T, von Stuckrad-Barre S, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M. Reduced cerebrovascular CO(2) reactivity in CADASIL: A transcranial Doppler sonography study. *Stroke.* 2001;32(1):17-21.
194. Liebetrau M, Herzog J, Kloss CUA, Hamann GF, Dichgans M. Prolonged cerebral transit time in CADASIL: a transcranial ultrasound study. *Stroke.* 2002;33(2):509-512.
195. Van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Spilt A, et al. Cerebral hemodynamics and white matter hyperintensities in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(5):599-604.
196. Donahue CP, Kosik KS. Distribution pattern of Notch3 mutations suggests a gain-of-function mechanism for CADASIL. *Genomics.* 2004;83(1):59-65.
197. Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, Kalara RN, Weller RO. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(6):593-611.
198. Monet-Leprêtre M, Haddad I, Baron-Menguy C, et al. Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3 ECD: a new pathomechanism in CADASIL. *Brain.* 2013;136(Pt 6):1830-1845.
199. Dabertrand F, Krøigaard C, Bonev AD, et al. Potassium channelopathy-like defect underlies early-stage cerebrovascular dysfunction in a genetic model of small vessel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(7):E796-E805.
200. Dotti MT, Federico A, Mazzei R, et al. The spectrum of Notch3 mutations in 28 Italian CADASIL families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(5):736-738.
201. Razvi SSM, Davidson R, Bone I, Muir KW. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology.* 2003;60(12):2019-2020.
202. Morroni M, Marzioni D, Ragno M, et al. Role of electron microscopy in the diagnosis of cadasil syndrome: a study of 32 patients. *PLoS One.* 2013;8(6):e65482.
203. Tikka S, Mykknen K, Ruchoux MM, et al. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain.* 2009;132(4):933-939.

204. Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9298):2049-2051.
205. Lesnik Oberstein SAJ, van Duinen SG, van den Boom R, et al. Evaluation of diagnostic NOTCH3 immunostaining in CADASIL. *Acta Neuropathol*. 2003;106(2):107-111.
206. Kwa VIH, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology*. 2002;59(10):1536-1540.
207. Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9288):1134-1140.
208. Alten F, Motte J, Ewering C, et al. Multimodal retinal vessel analysis in CADASIL patients. *PLoS One*. 2014;9(11):e112311.
209. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol*. 1998;5(3):219-233.
210. Pescini F, Nannucci S, Bertaccini B, et al. The Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: a screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2871-2876.
211. Liu X, Zuo Y, Sun W, et al. The genetic spectrum and the evaluation of CADASIL screening scale in Chinese patients with NOTCH3 mutations. *J Neurol Sci*. 2015;354(1-2):63-69.
212. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of Nitric Oxide in the Regulation of the Mechanical Properties of Peripheral Conduit Arteries in Humans. *Hypertension*. 1997;30(6):1465-1470.
213. De Maria R, Campolo J, Frontali M, et al. Effects of sapropterin on endothelium-dependent vasodilation in patients with CADASIL: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2014;45(10):2959-2966.
214. Huang L, Yang Q, Zhang L, Chen X, Huang Q, Wang H. Acetazolamide improves cerebral hemodynamics in CADASIL. *J Neurol Sci*. 2010;292(1-2):77-80.
215. Yuan P, Salvatore G, Li X, et al. Valproate activates the Notch3/c-FLIP signaling cascade: a strategy to attenuate white matter hyperintensities in bipolar disorder in late life? *Bipolar Disord*. 2009;11(3):256-269.
216. Liu X-Y, Gonzalez-Toledo ME, Fagan A, et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL. *Neurobiol Dis*. 2015;73:189-203.
217. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252.

218. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
219. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-S66.
220. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardio. *Stroke*. 2009;40(6):2276-2293.
221. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089.
222. Cummings JL, Arciniegas DB, Brooks BR, et al. Defining and diagnosing involuntary emotional expression disorder. *CNS Spectr*. 2006;11(6):1-7.
223. Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of "mild cognitive impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. *Int Psychogeriatr*. 1992;4 Suppl 2:203-219.
224. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension*. 1998;32(2):255-259.
225. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995-2007.
226. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12.
227. Greenberg S, Vernooij M. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):165-174.
228. Jungreis CA, Kanal E, Hirsch WL, Martinez AJ, Moosy J. Normal perivascular spaces mimicking lacunar infarction: MR imaging. *Radiology*. 1988;169(1):101-104.
229. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol*. 1998;245(2):116-122.
230. Song CJ, Kim JH, Kier EL, Bronen RA. MR imaging and histologic features of subinsular bright spots on T2-weighted MR images: Virchow-Robin spaces of the extreme capsule and insular cortex. *Radiology*. 2000;214(3):671-677.
231. Oberstein SA, Ferrari MD, Bakker E, et al. Diagnostic Notch3 sequence analysis in CADASIL: three new mutations in Dutch patients. Dutch CADASIL Research Group. *Neurology*. 1999;52(9):1913-1915.

232. Borsook D, Erpelding N, Lebel A, et al. Sex and the migraine brain. *Neurobiol Dis.* 2014;68:200-214.
233. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology.* 1996;47(1):52-59.
234. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry.* 2013;18(9):963-974.
235. Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, et al. Regional White Matter Hyperintensity Burden in Automated Segmentation Distinguishes Late-Life Depressed Subjects From Comparison Subjects Matched for Vascular Risk Factors. *Am J Psychiatry.* 2008;165(4):524-532.
236. Charles L. Raison MDLCAHM. Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon- α : Recognition and Management. *CNS Drugs.* 2005;19(2):105.
237. Tiemeier H. Cerebral haemodynamics and depression in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(1):34-39.
238. Manabe Y, Murakami T, Iwatsuki K, et al. Nocturnal blood pressure dip in CADASIL. *J Neurol Sci.* 2001;193(1):13-16.
239. Rufa A, Dotti MT, Franchi M, et al. Systemic blood pressure profile in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke.* 2005;36(12):2554-2558.
240. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology.* 2014;82(24):2187-2195.
241. Tuominen S, Miao Q, Kurki T, et al. Positron emission tomography examination of cerebral blood flow and glucose metabolism in young CADASIL patients. *Stroke.* 2004;35(5):1063-1067.

ANEXOS

ANEXO 1

Consulta específica de **CADASIL**:

La enfermedad de **CADASIL** recibe el nombre de “enfermedad rara” según la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido al escaso número de personas que se encuentran diagnosticadas de esta enfermedad en el mundo. En nuestra isla, el número de personas que la padecen supera proporcionalmente el de cualquier otra área del mundo según casos publicados.

Teniendo en cuenta este hecho, el objetivo inicial de esta consulta es agrupar a los pacientes con esta enfermedad para realizar un seguimiento y profundizar en su estudio. Todos los datos recogidos nos aportaran un mayor conocimiento de la enfermedad y por tanto podrán abrir nuevas vías de investigación con el **objetivo final de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes y su descendencia (hijos, nietos, etc).**

A pesar del escaso número de pacientes que existen con CADASIL, se han descrito alteraciones que pueden afectar a: Cerebro , corazón, riñones y piel principalmente. Para determinar la posible afectación en nuestros pacientes de estos órganos y sus consecuencias se procederá a:

- Realización de Historia Clínica completa y exploración neurológica.

- Realización de Resonancia Magnética Cerebral para evaluar afectación de la enfermedad en el cerebro.

- Realización de estudio neuropsicológico para determinar afectación de diferentes funciones cerebrales (memoria, capacidad para realizar tareas cotidianas, capacidad de calculo, etc)

-Realización de estudio psiquiátrico cuando sea preciso según evolución y datos neuropsicológicos (se ha descrito en la enfermedad la aparición de depresión, falta de motivación para realizar actividades que antes nos divertían, etc).

-Realización de estudio cardiológico determinando anomalías en la estructura del corazón y en su funcionamiento

-Realización de estudio analítico completo para control de factores que influyen en evolución de la enfermedad.

-Realización de estudio de cifras de Tensión Arterial para conocer como varía a lo largo del día y la posible instauración de tratamiento.

-Realización de toma de muestra de piel para análisis de alteraciones en relación con la enfermedad.

-Toma de muestra de sangre para completar estudio genético en caso necesario o almacenamiento de muestra para posibles líneas de investigación futuras. Estas muestras serán codificadas con desvinculación de la identidad (según la ley vigente).

Ninguna de las pruebas que se realizarán suponen un riesgo grave para la salud del paciente y si pueden aportar información de valiosa utilidad en el conocimiento de su enfermedad, con potenciales beneficios en su seguimiento. La posible publicación de los resultados de este estudio en revistas de importancia nacional o internacional, abre la posibilidad de **convertirnos en un centro reconocido de la enfermedad de CADASIL y esto a su vez aporta un beneficio a los pacientes ya que se podría incluir a nuestro hospital en posibles estudios (“ensayos clínicos”) para probar fármacos que luchen contra esta enfermedad.**

Desde el momento de la primera consulta, y aun completado el estudio inicial, se realizará un seguimiento periódico con el objetivo de mejorar las posibles complicaciones que puedan surgir de la enfermedad y tener un mejor control de todos los pacientes que padezcan esta enfermedad.

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE PARA ESTUDIO CADASIL

1.- Yo..... declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información sobre el estudio y acepto participar en el mismo.

2.- Se me han explicado las características y el objetivo del estudio junto con los posibles riesgos y beneficios que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

3.- Se que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificará mi sangre y mis muestras con un número codificado.

4.- Entiendo que el objetivo del estudio es ampliar el conocimiento sobre la enfermedad de CADASIL.

5.- La duración del estudio, dada su complejidad, puede prolongarse durante meses/años hasta obtener resultados.

PUNTO 1: Yo DOY / No DOY , mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el estudio referente a la enfermedad de CADASIL.

PUNTO 2: Yo DOY / No DOY , mi consentimiento voluntariamente para que se puedan publicar los datos obtenidos de mi persona en referencia al CADASIL siempre manteniendo mi identidad oculta.

PUNTO 3: Yo DOY / No DOY , mi consentimiento para guardar mis muestras con desvinculación de la identidad. Esto permitirá la realización de nuevas pruebas en el futuro cuando se tengan más conocimientos sobre la enfermedad.

PUNTO 4: Yo DOY / No DOY , mi consentimiento voluntariamente para que en mi muestras se puedan realizar futuros estudios de otras enfermedades.

Consiento participar en los puntos marcados con anterioridad.

Fecha:/...../20.....

Firma del paciente:

Constato que he explicado características y objetivos del estudio, junto con riesgos y beneficios potenciales al sujeto cuyo nombre aparece escrito más arriba. El sujeto consiente participar con su firma fechada en persona.

Fecha:/...../20.....

Firma del médico:

ANEXO 2

1 DATOS PERSONALES DEL PACIENTE

NHC	Nombre	Apellidos	Lugar de nacimiento	Fecha
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Teléfono	Trabajo	Generaciones Previas		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Años escolarizados	<input type="text"/>			
<input type="text"/>				

2 ANTECEDENTES FAMILIARES

Abuelos

Padres

Hermanos

3 ANTECEDENTES PERSONALES

HTA	<input type="checkbox"/>		Año Diagnóstico	Complicaciones
Si	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>		Años Evolución	Tratamiento
	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
DLP	<input type="checkbox"/>		Año Diagnóstico	Complicaciones
Si	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>		Años Evolución	Tratamiento
	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
DM	<input type="checkbox"/>		Año Diagnóstico	Complicaciones
Si	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>		Años Evolución	Tratamiento
	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Otros	<input type="checkbox"/>		Año Diagnóstico	Patología
Si	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>		Años Evolución	Tratamiento
	<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>

4 HÁBITOS TÓXICOS

Alcohol (ube/semana)

Tabaco (acumulado)

Otros

5 ANTECEDENTES NEUROLÓGICOS

CEFALEA

Si

Tipo

Frecuencia

Año Inicio

Años Evolución

Tratamiento

AIT

Si

OSCP

Año primer episodio

Número (episodios/año)

ICTUS

Si

TOAST

Año primer episodio

Número (episodios/año)

OSCP

ENCEF

Si

Año primer episodio

Número (episodios/año)

Características

PSIQUIAT.

Si

Clasificación

Año Diagnóstico

Años Evolución

Tratamiento

SD-PSEUD

Si

Año Presentación

Observaciones

EPILEPSIA

Si

Año primer episodio

Clasificación

Número (episodios/año)

Tratamiento

6 CADASIL

Diagnóstico

Año Diagnóstico

Años Evolución

Tratamiento

Tipo Mutación

Diagnóstico Previo al Definitivo y Tratamientos

Reset Form

Print Form

Save Form

Submit by Email

7 TEST

NPI

MMSE

Cribaje CASADIL

8 OTROS

Exploración Neurológica

Observaciones

ANEXO 3

HOLTER TA

Nombre paciente:

Número de tomas efectivas:

Medicación antihipertensiva:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA SISTÓLICA:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA DIASTÓLICA:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA:

PRESIÓN DE PULSO:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA SISTÓLICA DIURNA:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA DIASTÓLICA DIURNA:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA DIURNA:

PRESIÓN DE PULSO:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA SISTÓLICA NOCTURNA:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA DIASTÓLICA NOCTURNA:

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA NOCTURNA:

PRESIÓN DE PULSO:

PATRÓN DE CAIDA NOCTURNA (PAMd-PAMn/PAMdx100)*:

*DIPPER: 10-20%

*DIPPER EXTREMO: >20%

*NO DIPPER: 0-10%

*DIPPER INVERTIDO: <0%

ANEXO 4

SIEMENS MAGNETOM Symphony syngo MR A30

\\USER\CRANEO\DR. DELGADO\CADASIL\LOC 3 PLANOS

Tiempo de expl.: 0:14 Tamaño de vóxel: 1.4x1.4x5.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: haste

Rutina

Grupo de cortes 1	
Cortes	1
Factor de distancia	30 [%]
Posición	L6.8 P0.0 F10.2 [mm]
Orientación	Sagital
Dirección de fase	A >> P
Rotación	0 [gra]
Grupo de cortes 2	
Cortes	1
Factor de distancia	30 [%]
Posición	L30.0 P0.0 H0.0 [mm]
Orientación	Coronal
Dirección de fase	R >> L
Rotación	0 [gra]
Grupo de cortes 3	
Cortes	2
Factor de distancia	800 [%]
Posición	L8.0 A9.6 F18.6 [mm]
Orientación	T > C-1.4 > S-1.3
Dirección de fase	A >> P
Rotación	0 [gra]
Sobrem. en fase	0 [%]
FoV lectura	350 [mm]
FoV fase	75.0 [%]
Grosor de corte	5 [mm]
TR	3000 [ms]
TE	75 [ms]
Promedios	1
Concatenaciones	1
Filtros	Filtro elíptico
Elementos antena	HE

Contraste

MTC	0
Preparación magn.	Ning.
Ángulo de inclinaz.	150 [gra]
Supresión de grasa	Ning.
Modo sat. grasa	Fuerte
Supr. de agua	Ning.
Reponer magn.	0

Modo promedio	Largo
Reconstrucción	Magnitud
Mediciones	1

Resolución

Resolución base	256
Resolución en fase	100 [%]
Fourier parcial-Fase	4/8
Filtros 1	
Filtro datos no proc.	Desconectar
Filtros 2	
FoV grande	Desconectar
Filtros 3	
Normalizar	Desconectar
Filtros 4	
Filtro elíptico	Conectar
Filtros 5	
Filtro de imagen	Desconectar
interpolación	1

Modo PAT	Ning.

Geometría

Modo multicorte	Disparo único
-----------------	---------------

Serie	Intercalada
Sat. especial	Ning.

Sistema

Guardar sin combinar	0
Expl. en PM actual	0
Posición región a expl.	H
Posición región a expl.	0 [mm]
MSMA	S - C - T
Sagital	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
CP Spine Array / SP3	0
CP Spine Array / SP4	0
CP Spine Array / SP5	0
CP Spine Array / SP6	0
CP Spine Array / SP1	0
CP Spine Array / SP2	0
CP Head Array / HE	1
Body	0

Modo Shim	Ajustes
Ajuste con antena cuerpo	0
Confirmar ajuste de frec.	0
Asumir silicona	0
Amp. de referencia [1H]	293.946 [V]
Ajustar volumen	
Posición	Isocentro
Orientación	Transversal
Rotación	0 [gra]
R >> L	350 [mm]
A >> P	263 [mm]
F >> H	350 [mm]

Fisiológ.

1ª Señal/Modo	Ning.

Sangr. osc.	0

Control resp.	Desconectar

Inline

Sustraer	0
Des. est. sag.	0
Des. est. cor.	0
Des. est. tra.	0
Des. est. tiempo	0
MIP-Sag	0
MIP-Cor	0
MIP-Tra	0
MIP-Tiempo	0
Guardar imágenes originales	1

Secuencia

Introducción	1
Dimensión	2D
Contrastes	1
Ancho de banda	195 [Hz/Px]
Comp. de flujo	No
Retardo permitido	10 [s]
Esp. entre ecos	8.38 [ms]

Factor turbo	192
Tipo pulsos RF	Normal
Modo Gradiente	Normal

SIEMENS MAGNETOM Symphony syngo MR A30

\\USER\CRANEO\DR. DELGADO\CADASILT1 SE AXIAL

Tiempo de expl.: 1:59 Tamaño de vóxel: 1.2x0.9x5.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: se

Rutina

Grupo de cortes 1	
Cortes	24
Factor de distancia	30 [%]
Posición	R3.7 A36.4 H20.6 [mm]
Orientación	T > C8.9 > S1.3
Dirección de fase	R >> L
Rotación	90.000003 [gra]
Sobrem. en fase	0 [%]
FoV lectura	239 [mm]
FoV fase	75.0 [%]
Grosor de corte	5 [mm]
TR	400 [ms]
TE	8.1 [ms]
Promedios	2
Concatenaciones	1
Filtros	Filtro elíptico
Elementos antena	HE

Contraste

MTC	0
Preparación magn.	Ning.
Ángulo de inclinaz.	90 [gra]
Supresión de grasa	Ning.
Modo sat. grasa	Fuerte
Supr. de agua	Ning.

Modo promedio	Largo
Reconstrucción	Magnitud
Mediciones	1

Resolución

Resolución base	256
Resolución en fase	75 [%]
Fourier parcial-Fase	Desconectar
Filtros 1	
Filtro datos no proc.	Desconectar
Filtros 2	
FoV grande	Desconectar
Filtros 3	
Normalizar	Desconectar
Filtros 4	
Filtro elíptico	Conectar
Filtros 5	
Filtro de imagen	Desconectar
interpolación	1

Geometría

Modo multicorte	Intercalada
Serie	Intercalada

Sat. especial	Ning.

Sistema

Guardar sin combinar	0
Expl. en PM actual	0
Posición región a expl.	H
Posición región a expl.	0 [mm]
MSMA	S - C - T
Sagital	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
CP Spine Array / SP3	0
CP Spine Array / SP4	0
CP Spine Array / SP5	0
CP Spine Array / SP6	0

CP Spine Array / SP1	0
CP Spine Array / SP2	0
CP Head Array / HE	1
Body	0

Modo Shim	Ajustes
Ajuste con antena cuerpo	0
Confirmar ajuste de frec.	0
Asumir silicona	0
Amp. de referencia [1H]	293.946 [V]
Ajustar volumen	
Posición	Isocentro
Orientación	Transversal
Rotación	0 [gra]
R >> L	350 [mm]
A >> P	263 [mm]
F >> H	350 [mm]

Fisiológ.

1ª Señal/Modo	Ning.

Sangr. osc.	0

Control resp.	Desconectar

Inline

Sustraer	0
Des. est. sag.	0
Des. est. cor.	0
Des. est. tra.	0
Des. est. tiempo	0
MIP-Sag	0
MIP-Cor	0
MIP-Tra	0
MIP-Tiempo	0
Guardar imágenes originales	1

Secuencia

Introducción	1
Eco asimétrico	Permitido
Contrastes	1
Ancho de banda	139 [Hz/Px]
Retardo permitido	20 [s]

Tipo pulsos RF	Ráp.
Modo Gradiente	Normal

SIEMENS MAGNETOM Symphony syngo MR A30

\\USER\CRANEO\DR. DELGADO\CADASIL\T2 TSE AXIAL

Tiempo de expl.: 3:48 Tamaño de vóxel: 0.7x0.7x5.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tse

Rutina

Grupo de cortes 1	
Cortes	21
Factor de distancia	30 [%]
Posición	L0.0 A4.2 H1.7 [mm]
Orientación	T > C-12.5
Dirección de fase	R >> L
Rotación	90 [gra]
Sobrem. en fase	0 [%]
FoV lectura	230 [mm]
FoV fase	87.5 [%]
Grosor de corte	5 [mm]
TR	4270 [ms]
TE	104 [ms]
Promedios	2
Concatenaciones	1
Filtros	Filtro elíptico, ...
Elementos antena	HE

Contraste

MTC	0
Preparación magn.	Ning.
Ángulo de inclinaz.	150 [gra]
Supresión de grasa	Ning.
Modo sat. grasa	Fuerte
Supr. de agua	Ning.

Modo promedio	Largo
Reconstrucción	Magnitud
Mediciones	1

Resolución

Resolución base	320
Resolución en fase	100 [%]
Fourier parcial-Fase	Desconectar
Filtros 1	
Filtro datos no proc.	Desconectar
Filtros 2	
FoV grande	Desconectar
Filtros 3	
Normalizar	Desconectar
Filtros 4	
Filtro elíptico	Conectar
Filtros 5	
Filtro de imagen	Conectar
Intensidad	Mediano
Suavizar	3
Intensificación de bordes	3
Imágenes sin filtrar	0
interpolación	0

Modo PAT	Ning.

Geometría

Modo multicorte	Intercalada
Serie	Intercalada

Sat. especial	Ning.

Sistema

Guardar sin combinar	0
Expl. en PM actual	0
Posición región a expl.	H
Posición región a expl.	0 [mm]
MSMA	S - C - T
Sagital	R >> L

Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
CP Spine Array / SP3	0
CP Spine Array / SP4	0
CP Spine Array / SP5	0
CP Spine Array / SP6	0
CP Spine Array / SP1	0
CP Spine Array / SP2	0
CP Head Array / HE	1
Body	0

Modo Shim	Estándar
Ajuste con antena cuerpo	0
Confirmar ajuste de frec.	0
Asumir silicona	0
Amp. de referencia [1H]	293.946 [V]
Ajustar volumen	
Posición	L0.0 A4.2 H1.7 [mm]
Orientación	T > C-12.5
Rotación	90 [gra]
A >> P	230 [mm]
R >> L	202 [mm]
F >> H	135 [mm]

Fisiológ.

1ª Señal/Modo	Ning.

Sangr. osc.	0

Control resp.	Desconectar

Inline

Sustraer	0
Des. est. sag.	0
Des. est. cor.	0
Des. est. tra.	0
Des. est. tiempo	0
MIP-Sag	0
MIP-Cor	0
MIP-Tra	0
MIP-Tiempo	0
Guardar imágenes originales	1

Secuencia

Introducción	1
Dimensión	2D
Comp. decaimiento T2	0
Contrastes	1
Ancho de banda	100 [Hz/Px]
Comp. de flujo	No
Retardo permitido	10 [s]
Esp. entre ecos	17.3 [ms]

Factor turbo	11
Tipo pulsos RF	SAR bajo
Modo Gradiente	Normal

SIEMENS MAGNETOM Symphony syngo MR A30

\USER\CRANEO\DR. DELGADO\CADASIL\FLAIR AXIAL

Tiempo de expl.: 3:02 Tamaño de vóxel: 1.1x0.9x5.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tse

Rutina

Grupo de cortes 1	
Cortes	21
Factor de distancia	30 [%]
Posición	L0.0 A4.2 H1.7 [mm]
Orientación	T > C-12.5
Dirección de fase	R >> L
Rotación	90 [gra]
Sobrem. en fase	0 [%]
FoV lectura	230 [mm]
FoV fase	87.5 [%]
Grosor de corte	5 [mm]
TR	9000 [ms]
TE	108 [ms]
Promedios	1
Concatenaciones	2
Filtros	Filtro elíptico, ...
Elementos antena	HE

Contraste

TD	0 [ms]
MTC	0
Preparación magn.	Sel. corte IR
TI	2500 [ms]
Angulo de inclinaz.	180 [gra]
Supresión de grasa	Ning.
Modo sat. grasa	Fuerte
Supr. de agua	Ning.
Modo promedio	Largo
Reconstrucción	Magnitud
Mediciones	1

Resolución

Resolución base	256
Resolución en fase	82 [%]
Fourier parcial-Fase	7/8
Filtros 1	
Filtro datos no proc.	Desconectar
Filtros 2	
FoV grande	Desconectar
Filtros 3	
Normalizar	Desconectar
Filtros 4	
Filtro elíptico	Conectar
Filtros 5	
Filtro de imagen	Conectar
Intensidad	Mediano
Suavizar	3
Intensificación de bordes	3
Imágenes sin filtrar	0
interpolación	1
Modo PAT	Ning.

Geometría

Modo multicorte	Intercalada
Serie	Intercalada
Sat. especial	Ning.

Sistema

Guardar sin combinar	0
Expl. en PM actual	0
Posición región a expl.	H
Posición región a expl.	0 [mm]

MSMA	S - C - T
Sagital	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
CP Spine Array / SP3	0
CP Spine Array / SP4	0
CP Spine Array / SP5	0
CP Spine Array / SP6	0
CP Spine Array / SP1	0
CP Spine Array / SP2	0
CP Head Array / HE	1
Body	0

Modo Shim	Ajustes
Ajuste con antena cuerpo	0
Confirmar ajuste de frec.	0
Asumir silicona	0
Amp. de referencia [1H]	293.946 [V]
Ajustar volumen	
Posición	Isocentro
Orientación	Transversal
Rotación	0 [gra]
R >> L	350 [mm]
A >> P	263 [mm]
F >> H	350 [mm]

Fisiológ.

1ª Señal/Modo	Ning.
Sangr. osc.	0
Control resp.	Desconectar

Inline

Sustraer	0
Des. est. sag.	0
Des. est. cor.	0
Des. est. tra.	0
Des. est. tiempo	0
MIP-Sag	0
MIP-Cor	0
MIP-Tra	0
MIP-Tiempo	0
Guardar imágenes originales	1

Secuencia

Introducción	1
Dimensión	2D
Comp. decaimiento T2	0
Contrastes	1
Ancho de banda	147 [Hz/Px]
Comp. de flujo	No
Retardo permitido	10 [s]
Esp. entre ecos	12 [ms]
Factor turbo	21
Tipo pulsos RF	Normal
Modo Gradiente	Normal

SIEMENS MAGNETOM Symphony syngo MR A30

\\USER\CRANEO\DR. DELGADO\CADASIL\T2 HEMO AXIAL

Tiempo de expl.: 3:52 Tamaño de vóxel: 1.2x0.9x5.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: gre_r

Rutina

Grupo de cortes 1	
Cortes	21
Factor de distancia	30 [%]
Posición	L0.0 A4.2 H1.7 [mm]
Orientación	T > C-12.5
Dirección de fase	R >> L
Rotación	90 [gra]
Sobrem. en fase	0 [%]
FoV lectura	239 [mm]
FoV fase	75.0 [%]
Grosor de corte	5 [mm]
TR	800 [ms]
TE	26 [ms]
Promedios	2
Concatenaciones	1
Filtros	Filtro elíptico, ...
Elementos antena	HE

Contraste

MTC	0
Preparación magn.	Ning.
Ángulo de inclinaz.	20 [gra]
Supresión de grasa	Ning.
Supr. de agua	Ning.

Modo promedio	Largo
Reconstrucción	Magnitud
Mediciones	1

Resolución

Resolución base	256
Resolución en fase	75 [%]
Fourier parcial-Fase	Desconectar
Filtros 1	
Filtro datos no proc.	Desconectar
Filtros 2	
FoV grande	Desconectar
Filtros 3	
Normalizar	Desconectar
Filtros 4	
Filtro elíptico	Conectar
Filtros 5	
Filtro de imagen	Conectar
Intensidad	Mediano
Suavizar	3
Intensificación de bordes	3
Imágenes sin filtrar	0
interpolación	1

Geometría

Modo multicorte	Intercalada
Serie	Intercalada

Sat. especial	Ning.

Sistema

Guardar sin combinar	0
Expl. en PM actual	0
Posición región a expl.	H
Posición región a expl.	0 [mm]
MSMA	S - C - T
Sagital	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
CP Spine Array / SP3	0

CP Spine Array / SP4	0
CP Spine Array / SP5	0
CP Spine Array / SP6	0
CP Spine Array / SP1	0
CP Spine Array / SP2	0
CP Head Array / HE	1
Body	0

Modo Shim	Ajustes
Ajuste con antena cuerpo	0
Confirmar ajuste de frec.	0
Asumir silicona	0
Amp. de referencia [1H]	293.946 [V]
Ajustar volumen	
Posición	Isocentro
Orientación	Transversal
Rotación	0 [gra]
R >> L	350 [mm]
A >> P	263 [mm]
F >> H	350 [mm]

Fisiológ.

1ª Señal/Modo	Ning.
Segmentos	1

Enrejado	Ning.
Sangr. osc.	0

Control resp.	Desconectar

Inline

Sustraer	0
Des. est. sag.	0
Des. est. cor.	0
Des. est. tra.	0
Des. est. tiempo	0
MIP-Sag	0
MIP-Cor	0
MIP-Tra	0
MIP-Tiempo	0
Guardar imágenes originales	1

Secuencia

Introducción	1
Dimensión	2D
Estabilización de fase	0
Eco asimétrico	Desconectar
Contrastes	1
Ancho de banda	78 [Hz/Px]
Comp. de flujo	Sí

Tipo pulsos RF	Normal
Modo Gradiente	Normal
Pérdidas de RF	1

SIEMENS MAGNETOM Symphony syngo MR A30

\\USER\CRANEO\DR. DELGADO\CADASIL\DIFUSION AP

+ Tiempo de expl.: 1:32 Tamaño de vóxel: 1.8x1.8x5.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: ep2d_diff

Rutina

Grupo de cortes 1	
Cortes	19
Factor de distancia	30 [%]
Posición	R3.7 A36.4 H20.6 [mm]
Orientación	T > C8.9 > S1.3
Dirección de fase	A >> P
Rotación	0 [gra]
Sobrem. en fase	0 [%]
FoV lectura	230 [mm]
FoV fase	100.0 [%]
Grosor de corte	5 [mm]
TR	4100 [ms]
TE	119 [ms]
Promedios	3
Concatenaciones	1
Filtros	Filtro datos no proc.
Elementos antena	HE

Contraste

MTC	0
Preparación magn.	Ning.
Supresión de grasa	Sat. grasa

Modo promedio	Largo
Reconstrucción	Magnitud
Mediciones	1
Retardo en TR	0 [ms]

Resolución

Resolución base	128
Resolución en fase	100 [%]
Fourier parcial-Fase	6/8
Filtros 1	
Filtro datos no proc.	Conectar
Intensidad	Débil
Pendiente	25
Filtros 2	
FoV grande	Desconectar
Filtros 3	
Normalizar	Desconectar
Filtros 4	
Filtro elíptico	Desconectar
interpolación	0

Modo PAT	Ning.

Geometría

Modo multicorte	Intercalada
Serie	Intercalada

Sat. especial	Ning.

Sistema

Expl. en PM actual	0
Posición región a expl.	H
Posición región a expl.	0 [mm]
MSMA	S - C - T
Sagital	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
CP Spine Array / SP3	0
CP Spine Array / SP4	0
CP Spine Array / SP5	0
CP Spine Array / SP6	0
CP Spine Array / SP1	0
CP Spine Array / SP2	0

CP Head Array / HE	1
Body	0

Modo Shim	Estándar
Ajuste con antena cuerpo	0
Confirmar ajuste de frec.	0
Asumir silicona	0
Amp. de referencia [1H]	293.946 [V]
Ajustar volumen	
Posición	R3.7 A36.4 H20.6 [mm]
Orientación	T > C8.9 > S1.3
Rotación	0 [gra]
R >> L	230 [mm]
A >> P	230 [mm]
F >> H	123 [mm]

Fisiológ.

1ª Señal/Modo	Ning.
---------------	-------

Dif

Modo difusión	Traza de triple exploración
Ponder. en dif.	3
Valor-b[1]	0 [s/mm ²]
Valor-b[2]	500 [s/mm ²]
Valor-b[3]	1000 [s/mm ²]
Imág. ponderadas en dif.	0
Imágenes ponderadas en traza	1
Mapas ADC promedio	1
Mapas ADC individuales	0
Nivel de ruido	40
Direcciones dif.	3

Secuencia

Introducción	1
Ancho de banda	952 [Hz/Px]
Esp. entre ecos libre	0
Esp. entre ecos	1.16 [ms]

Factor EPI	128
Tipo pulsos RF	Normal
Modo Gradiente	Ráp.

SIEMENS MAGNETOM Symphony syngo MR A30

\USER\CRANEO\DR. DELGADO\CADASIL\FLAIR SAG

Tiempo de expl.: 3:20 Tamaño de vóxel: 1.3x0.9x5.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tse

Rutina

Grupo de cortes 1	
Cortes	19
Factor de distancia	30 [%]
Posición	L3.4 A13.0 F25.8 [mm]
Orientación	S > T1.4 > C-0.4
Dirección de fase	A >> P
Rotación	0 [gra]
Sobrem. en fase	0 [%]
FoV lectura	240 [mm]
FoV fase	100.0 [%]
Grosor de corte	5 [mm]
TR	9000 [ms]
TE	108 [ms]
Promedios	1
Concatenaciones	2
Filtros	Filtro elíptico, ...
Elementos antena	HE

Contraste

TD	0 [ms]
MTC	0
Preparación magn.	Sel. corte IR
TI	2500 [ms]
Angulo de inclinaz.	180 [gra]
Supresión de grasa	Ning.
Modo sat. grasa	Fuerte
Supr. de agua	Ning.
Modo promedio	Largo
Reconstrucción	Magnitud
Mediciones	1

Resolución

Resolución base	256
Resolución en fase	75 [%]
Fourier parcial-Fase	7/8
Filtros 1	
Filtro datos no proc.	Desconectar
Filtros 2	
FoV grande	Desconectar
Filtros 3	
Normalizar	Desconectar
Filtros 4	
Filtro elíptico	Conectar
Filtros 5	
Filtro de imagen	Conectar
Intensidad	Mediano
Suavizar	3
Intensificación de bordes	3
Imágenes sin filtrar	0
interpolación	1
Modo PAT	Ning.

Geometría

Modo multicorte	Intercalada
Serie	Intercalada
Sat. especial	Ning.

Sistema

Guardar sin combinar	0
Expl. en PM actual	0
Posición región a expl.	H
Posición región a expl.	0 [mm]

MSMA	S - C - T
Sagital	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
CP Spine Array / SP3	0
CP Spine Array / SP4	0
CP Spine Array / SP5	0
CP Spine Array / SP6	0
CP Spine Array / SP1	0
CP Spine Array / SP2	0
CP Head Array / HE	1
Body	0

Modo Shim	Ajustes
Ajuste con antena cuerpo	0
Confirmar ajuste de frec.	0
Asumir silicona	0
Amp. de referencia [1H]	293.946 [V]
Ajustar volumen	
Posición	Isocentro
Orientación	Transversal
Rotación	0 [gra]
R >> L	350 [mm]
A >> P	263 [mm]
F >> H	350 [mm]

Fisiológ.

1ª Señal/Modo	Ning.
Sangr. osc.	0
Control resp.	Desconectar

Inline

Sustraer	0
Des. est. sag.	0
Des. est. cor.	0
Des. est. tra.	0
Des. est. tiempo	0
MIP-Sag	0
MIP-Cor	0
MIP-Tra	0
MIP-Tiempo	0
Guardar imágenes originales	1

Secuencia

Introducción	1
Dimensión	2D
Comp. decaimiento T2	0
Contrastes	1
Ancho de banda	147 [Hz/Px]
Comp. de flujo	No
Retardo permitido	10 [s]
Esp. entre ecos	12 [ms]
Factor turbo	21
Tipo pulsos RF	Normal
Modo Gradiente	Normal

ANEXO 5

NEURORADIOLOGIA

Nombre paciente:

ESCALA SCHELTENS ***modificada***: Valoración de hiperintensidad en RM. Se añade afectación de cápsula externa y se divide afectación temporal anterior y posterior.(1,2)

1.- Hiperintensidad periventricular

Asta posterior u occipital	0	1	2
Asta anterior o frontal	0	1	2
Bandas laterales	0	1	2

0:ausente

1: <= 5mm

2: >5mm

2.- Hiperintensidad sustancia blanca

Frontal	0	1	2	3	4	5	6
Parietal	0	1	2	3	4	5	6
Occipital	0	1	2	3	4	5	6
TemporalA*	0	1	2	3	4	5	6
TemporalP*	0	1	2	3	4	5	6

*Se tomará el margen posterior de la amígdala como punto de separación entre parte anterior y posterior del lóbulo temporal.

0:ausente

1:<3mm y n:<=5

2:<3mm y n:>=6

3:4-10mm y n:<=5

4:4-10mm y n:>=6

5: >11mm y n>=1

6: lesiones confluentes

3.- Hiperintensidad en ganglios basales

Núcleo caudado	0	1	2	3	4	5	6
Putamen	0	1	2	3	4	5	6
Globus Pallidus	0	1	2	3	4	5	6
Tálamo	0	1	2	3	4	5	6

Cápsula interna	0	1	2	3	4	5	6
*Cápsula externa	0	1	2	3	4	5	6

4.- Hiperintensidad infratentorial

Cerebelo	0	1	2	3	4	5	6
Meséncefalo	0	1	2	3	4	5	6
Protuberancia	0	1	2	3	4	5	6
Bulbo	0	1	2	3	4	5	6

ESPACIOS VIRCHOW ROBIN DILATADOS(VRD)^{*(3)}

*VRD: Hipointensidad circular o linear en secuencia FLAIR y T1 e hiperintenso en T2 con diámetro inferior a 3mm en ausencia de efecto masa.

1.-Sustancia blanca 0 1 2 3 4

2.-Ganglios de la base 0 1 2 3 4

GB

0: No VRS

1: <5 VRS

2: 5-10 VRS

3: >10 PERO CONTABLES

4: INCONTABLE "ESTADO CRIBOSO"

SB

0:No VRS

1:<10 EN TOTAL

2:>10 EN TOTAL PERO <10 EN EL CORTE CON MAYOR NUMERO

3:10-20 EN EL CORTE CON MAYOR NUMERO

4:>20 EN EL CORTE CON MAYOR NUMERO

"MICROBLEEDS": Areas de ausencia de señal en T2* gradiente eco habitualmente $\geq 2\text{mm}$ en RM de 1.5T . Descartar áreas simétricas que sugieran posibilidad de calcificaciones o depósito no hemorrágico de hierro junto con vacíos de señal vascular (se manifiestan igual en T2 y no producen "blooming effect" característico de los "microbleeds"). Señalizar número total y tamaño de lesiones.(4)

1.- Ganglios basales:

2.- Cerebelo:

3.- Troncoencéfalo:

4.- Tálamo:

5.- Sustancia blanca subcortical:

6.- Corteza:

LACUNARES: Defecto parenquimatoso sin afectación cortical de comportamiento similar al LCR >2mm (3-15mm). Excluiremos aquellas zonas donde es difícil diferenciarlo de VRD (5,6):

- Ganglios basales: Lesiones isointensas respecto a LCR y localizadas en tercio inferior del estriado.
- Región subinsular: Lesiones isointensas respecto a LCR en T1 y T2 pero no aumento de señal en FLAIR.
- Centro semioval: Todas las lesiones <2mm con aspecto tubular o siguiendo el curso de arterias perforantes.

1.- Ganglios basales:

2.- Cerebelo:

3.- Troncoencéfalo:

4.- Tálamo:

5.- Sustancia blanca subcortical:

OBSERVACIONES: