

A importância da neuroimagem por ressonância magnética no diagnóstico da Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia – CADASIL

Suelen Mandelli Mota^{1 2}, Rosane Brondani¹, Andrea Garcia Almeida¹, Bárbara Reis Krammer^{1 2}, Martina Camerini Marafon^{1 2}, Eduardo de Carvalho Mazzocato^{1 2}, Larissa Bianchini³, Marino Muxfeldt Bianchin¹

1. Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (B.R.A.I.N.), Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brazil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brazil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo (UPF). Passo Fundo, RS, Brazil.

Resumo. A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL), é uma forma rara de transtorno cerebrovascular familiar. Aqui, nós apresentamos um estudo de caso de uma paciente do sexo feminino, que veio ao nosso ambulatório apresentando queixa de cefaleia de longa data. A dor era de característica intensa, sem aura e com periodicidade variável. A ressonância magnética (MRI), em T2, mostrou hiperintensidades em matéria branca subcortical, com envolvimento do lobo temporal. Foi realizado teste de DNA para o gene NOTCH3 na paciente, mas não na família, que revelou uma mutação totalmente compatível com a doença CADASIL. A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) é causada por uma mutação do gene NOTCH3, localizado no braço curto do cromossomo 19 (19p13.2-p13.1). A MRI é a melhor modalidade de neuroimagem para investigar CADASIL. O diagnóstico de CADASIL deve ser considerado quando as características da MRI estão associadas ao quadro clínico típica. Não há tratamento específico para o CADASIL. Agentes antiplaquetários, como a aspirina, podem ajudar a prevenir novos acidentes vasculares cerebrais. Outros sintomas, como cefaleia, crises convulsivas ou outras manifestações neuropsiquiátricas, devem ser devidamente tratados.

Palavras-chave: Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL), NOTCH, Ressonância Magnética.

Introdução

A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL), é uma forma rara de transtorno cerebrovascular familiar e provavelmente ainda é subdiagnosticada. Alguns estudos estimam que sua prevalência varie entre 2 e 4 casos por 100.000 habitantes [1].

Relato de Caso

Aqui, nós apresentamos um estudo de caso de uma paciente do sexo feminino de 41 anos de idade, que veio ao nosso ambulatório apresentando queixa de cefaleia de longa data. A dor era de característica intensa, sem aura e com periodicidade variável. Ela foi acompanhada por alguns médicos, mas sem um diagnóstico adequado. Também realizou diversos tratamentos sem resultados satisfatórios. A paciente nega outros problemas de saúde. Sua história familiar não foi notável, exceto pela história de AVC e enxaqueca em alguns dos seus parentes. A ressonância magnética (MRI), em T2, mostrou hiperintensidades em matéria branca subcortical, com envolvimento do lobo temporal (figura 1). Foi realizado teste de DNA para o gene NOTCH3 na paciente, mas não na família, que revelou uma mutação totalmente compatível com a doença CADASIL.

Discussão

A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM # 125310), é uma forma rara de transtorno cerebrovascular familiar. É causada por uma mutação do gene NOTCH3, localizado no braço curto do cromossomo 19 (19p13.2-p13.1), e é a forma mais comum de acidente vascular cerebral hereditário [1-5]. CADASIL se caracteriza por cefaleia migratória, com ou sem aura, e infartos cerebrais recorrente. Cerca de 10% dos pacientes podem desenvolver crises convulsivas.

Os acidentes vasculares cerebrais são caracterizados por ataques isquêmicos transitórios ou infartos lacunares, sendo estes os achados clínicos mais consistentes. Com a progressão da doença, os pacientes também podem desenvolver diferentes formas de sintomas neuropsiquiátricos. Em casos avançados, os pacientes podem evoluir para uma demência vascular de tipo subcortical. A doença afeta adultos relativamente jovens de ambos os sexos. A história familiar sugere um padrão autossômico dominante (1-5). Mais de 95% dos pacientes apresentam mutações no gene NOTCH3, que codifica uma única proteína de membrana pertencente à família de receptores NOTCH [1,4]. Após a ligação do ligante, o domínio intracelular se transloca para o núcleo e ativa os fatores de transcrição. A rota de sinalização NOTCH desempenha um papel central no desenvolvimento e na maturação dos órgãos. A proteína-produto Notch3 é crítica para a diferenciação celular do músculo liso vascular e para o desenvolvimento vascular [1,3,4]. Em adultos, a expressão Notch3 é limitada à células vasculares musculares. As mutações no gene NOTCH3 resultam em proteínas anormais que depositam e se acumulam na membrana citoplasmática das células músculo-vasculares e pericitos. Isso resulta em depósitos osmiófilos granulares,

característico da doença. Os depósitos são tóxicos e prejudicam o fluxo sanguíneo, levando os pacientes a desenvolver sintomas vasculares [1,3,4].

A MRI é a melhor modalidade de neuroimagem para investigar CADASIL [2,3,5] (veja a figura 1). O diagnóstico de CADASIL deve ser considerado quando as características da MRI estão associadas ao quadro clínico típico. O diagnóstico diferencial de CADASIL inclui esclerose múltipla, angiite primária do sistema nervoso, doença esporádica de pequenos vasos incluindo a Doença de Binswanger, arteriopatia autossômica recessiva cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL), e algumas outras formas de leucodistrofia [1-5]. Não há tratamento específico para o CADASIL. Agentes antiplaquetários, como a aspirina, podem ajudar a prevenir novos acidentes vasculares cerebrais. Outros sintomas, como cefaleia, crises convulsivas ou outras manifestações neuropsiquiátricas, devem ser devidamente tratados [2,3,5].

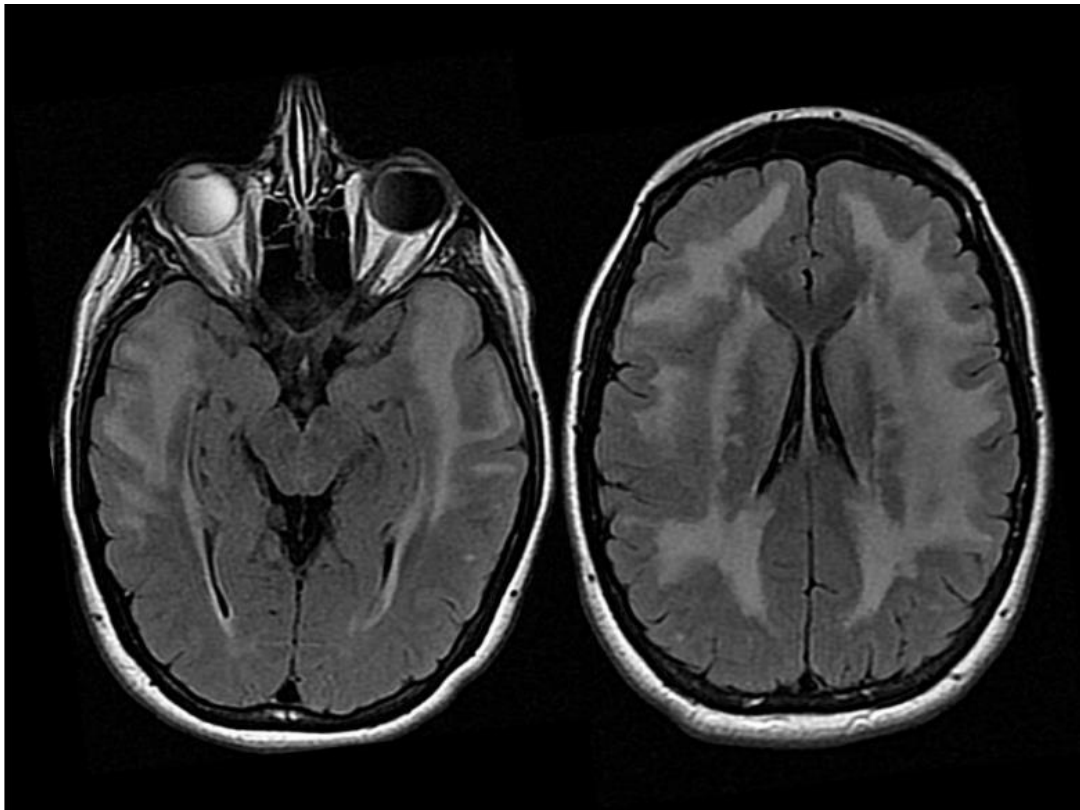


Figura 1: Exame de imagem de ressonância magnética craniana por inversão-recuperação com atenuação líquida (MRI-FLAIR) mostrando infartos lacunares e hiperintensidades bem menos demarcadas localizadas na substância branca subcortical (grandes lesões brancas). Essas hiperintensidades de substância branca podem ser observadas no lobo temporal anterior e ocorrem em cerca de 90% dos pacientes com arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL).

Agradecimentos

Este estudo foi totalmente apoiado pelas agências de bolsas de pesquisa do governo brasileiro CNPq, FAPERGS e FIPE / HCPA. Bianchin MM é ainda suportado pelo CNPq (# 307084 / 2014-0). Não declaramos conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, Pasanen P, Pöyhönen M, Myllykangas L, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol.* 2014;24(5):525-44. PMID:25323668. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12181>.
2. Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ, editors. CADASIL. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, et al. editors. *SourceGeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 1993.
3. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Review: CADASIL. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643-53. PMID:19539236. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9).
4. Andersson ER, Lendahl U. Therapeutic modulation of Notch signalling: are we there yet? *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(5):357-78. PMID:24781550. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4252>.
5. André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(2):287-99. PMID:20464302. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000200026>.