

CM 452

FABÍOLA DACH

**CADASIL EM UMA FAMÍLIA CATARINENSE: RELATO
DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão no Curso
de Graduação em Medicina.**

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2001

FABÍOLA DACH

**CADASIL EM UMA FAMÍLIA CATARINENSE: RELATO
DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão no Curso
de Graduação em Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Trevisol-Bittencourt

Coorientadora: Dr^a. Maria Verônica Munõz Rojas

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2001

Dach, Fabíola

CADASIL em uma Família Catarinense: Relato de Caso e revisão da literatura. Florianópolis/SC, 2001.

40 p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para conclusão do Curso de Graduação em Medicina – UFSC.

Título em inglês: *CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) in a catarinense family: case report and literature review.*

1. Demência; 2. Enxaqueca; 3. CADASIL

AGRADECIMENTOS

Ao meu filho, Ian Alan Dach Éckeli, pela compreensão.

Ao meu esposo, Alan Luiz Éckeli e a seus pais, pelo incentivo e companheirismo.

Aos meus pais, Artem Dach e Ivete Beki, pela dedicação, amor e incentivo.

À minha irmã, Poliana Dach, pelo apoio moral.

Aos mestres e amigos, Prof. Dr. Paulo César Trevisol Bittencourt e Dr^a Maria Verônica Munõz Rojas, pela oportunidade de realizar este trabalho e pela orientação.

Dedico também este trabalho a todas as pessoas que contribuem, de uma maneira ou outra, para o meu crescimento científico.

ÍNDICE

Lista de Figuras

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	03
3. OBJETIVO.....	15
4. MÉTODOS.....	16
4.1. Pacientes.....	16
4.2. Avaliação Clínica.....	16
4.3. Avaliação Laboratorial.....	16
4.4. Exames de Neuroimagem.....	16
4.5. Biópsia de Pele.....	17
4.6. Estudo Genético.....	17
4.7. Critérios Diagnósticos.....	17
5. RELATO DE CASO.....	19
5.1. Paciente 1.....	19
5.2. Paciente 2.....	24
5.3. Paciente 3.....	26
6. RESULTADOS.....	28
6.1. Achados Clínicos.....	28
6.2. Estudo Neurorradiológico.....	29
6.3. Estudo Genético.....	29
7. DISCUSSÃO.....	30
8. CONCLUSÕES.....	33
9. REFERÊNCIAS.....	35

Normas Adotadas

Resumo

Summary

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** “ Heredograma mostrando os afetados e os prováveis afetados por CADASIL”.21
- Figura 2:** “Lesão hiperintensa em hemisfério cerebelar esquerdo em imagem T2 de RM da paciente III-1”.22
- Figura 3:** “Lesão hiperintensa em substância branca subcortical e periventricular em imagem T2 de RM da paciente III-1”.22
- Figura 4:** “Lesão hiperintensa em gânglios da base, centro semi-oval e substância branca periventricular em imagem T2 (A) e FLAIR (B), da paciente III-1”.23
- Figura 5:** “Lesão hiperintensa em substância branca do lobo frontal esquerdo em imagem T2 (A) e FLAIR (B) de RM, do paciente III-6”.27

1. INTRODUÇÃO

Demência é uma síndrome clínica caracterizada pelo comprometimento global ou multifocal, adquirido, da função cognitiva, envolvendo declínio do intelecto, da memória e da personalidade na presença de consciência normal. Embora ocorra predominantemente em pessoas idosas e seja um problema cada vez maior em nossa população em processo de envelhecimento, jamais se deve aceitá-la como um comemorativo inevitável da velhice. Cada vez mais são identificadas causas tratáveis de demência e todo paciente merece uma avaliação completa e um diagnóstico correto¹.

As doenças cerebrovasculares são a segunda causa mais freqüente de demência, perdendo apenas para a Doença de Alzheimer. No estudo clínico e patológico dos pacientes com demência, as doenças vasculares são consideradas como a causa da demência em 10 a 20% dos casos e contribuem para o seu aparecimento aproximadamente nesta mesma proporção. Isso significa que de cada quatro pacientes dementes, um deles tem a doença cerebrovascular como causa ou fator importante para o surgimento de sua demência².

Quando se pressupõe que a demência tem origem em uma doença vascular, usa-se, atualmente, o termo diagnóstico “demência vascular”. O conceito tradicional de demência vascular aplica-se a estenose das artérias cerebrais como causa principal da diminuição difusa do fluxo cerebral que ocasiona a morte neuronal, a atrofia cerebral e, finalmente, a demência. Sua etiologia mais freqüente são as doenças de pequenos vasos, onde há o comprometimento, fundamentalmente, dos ramos perfurantes das artérias intracranianas².

Nos últimos 25 anos tornou-se evidente que os fatores hereditários são importantes em alguns casos de demência vascular. Entre 1977 e 1994 foram

descritos vários casos de uma nova condição mendeliana, caracterizada basicamente por infartos cerebrais isquêmicos (ICI) e demência. Foi inicialmente descrita nos países europeus, onde recebeu o acrônimo CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) por um grupo de pesquisadores franceses no ano de 1991. Desde então, vem sendo relatada em vários outros países, como Japão, EUA e África³. Como esta doença não tem caráter étnico-regional, provavelmente temos no Brasil muitas famílias com CADASIL e, devido ao desconhecimento por parte da classe médica, permanecem diagnosticadas como “AVC” (*Acidente Vascular Cerebral*) e recebendo terapêuticas inadequadas. É razoável supor também que alguns destes indivíduos sejam diagnosticados equivocadamente como portadores de *Esclerose Múltipla* (EM), pois, CADASIL afeta primordialmente a substância branca e, tal como a clássica EM, evolui com sintomas neurológicos recidivantes.

Para realçar a influência desta doença entre nós, uma família catarinense é relatada. Além disso, extensa revisão da literatura é oferecida.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Sourander e Walinder (1977) e Sonninen e Savontaus (1987) descreveram várias famílias, cujos membros apresentavam uma forma aparentemente hereditária de demência vascular. Esta doença era caracterizada por infartos cerebrais isquêmicos associados a sintomas neuropsiquiátricos e que afetava adultos jovens de ambos os sexos. Nas Tomografias Axiais Computadorizadas (TACs) de crânio eram observados infartos cerebrais na substância branca, a qual geralmente estava reduzida.^{4,5} Provavelmente esta é a mesma condição descrita por Van Bogaert (1955), por Stevens et al (1977) e por Davous et al (1991), que relataram famílias com uma doença que exibia um padrão sugestivo de herança autossômica dominante, sinais neurológicos focais e recorrentes com início em fase precoce da vida adulta, com evolução para incapacidade motora acentuada, paralisia pseudobulbar e demência do tipo subcortical e que apresentava evidências de leucoencefalopatia nos exames de neuroimagem^{6,7,8}.

A partir do estudo realizado por Tournier-Lasserre (1991) começaram a ser definidas as características clínicas, radiológicas e genéticas desta “demência vascular hereditária”. Nesse trabalho os autores investigaram 45 membros de uma única família e constataram que nove indivíduos estavam clinicamente afetados e outros oito indivíduos, embora permanecessem clinicamente assintomáticos, apresentavam sinais de leucoencefalopatia à Ressonância Magnética (RM)⁹. O mesmo foi relatado por Mas et al (1992) quando descreveu uma doença genética em uma família francesa caracterizada por sinais de infartos cerebrais focais e recorrentes em adultos jovens, que evoluíam com inabilidade motora grave devido à paralisia pseudobulbar e demência do tipo subcortical. Havia evidência de leucoencefalopatia e lesões bem delimitadas,

compatíveis com infartos lacunares, nos indivíduos sintomáticos e em alguns assintomáticos. Como na família em questão havia um casamento consanguíneo, os pesquisadores inferiram que essa família era portadora de uma patologia distinta¹⁰.

Até 1991 essa doença recebeu pouca atenção e muitos epônimos, como Demência Hereditária por Multi-infartos, Encefalopatia Vascular Familiar Crônica, Encefalopatia Familiar do tipo Binswanger e Vasculopatia Esclerosante do Sistema Nervoso Central³.

Baudrimont et al (1993) descreveram os achados patológicos em um indivíduo afetado já descrito anteriormente por Tournier-Lasserre. O exame histopatológico do cérebro demonstrou um hematoma capsulolenticular recente, múltiplos infartos lacunares, diminuição difusa da mielinização e uma vasculopatia difusa das artérias perfurantes da substância branca. Havia também um espessamento acentuado da parede arterial, com a presença de um depósito eosinofílico, não-amilóide, na camada média dessas artérias. Com isso, concluiu-se que nesta doença há uma anormalidade nas pequenas artérias e que ela é diferente da Esclerose Arterial e das Angiopatas Amilóides, mas similar às descritas em alguns casos de Demência Hereditária por Multi-infartos¹¹.

Através da análise genética em 2 famílias ainda não descritas, Tournier-Lasserre et al (1993) mapearam o locus da alteração genética como sendo 19q12 e introduziram o acrônimo CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) para uma forma autossômica dominante de leucoencefalopatia com infartos subcorticais causada por uma mutação no gene *Notch3*¹².

Ruchoux et al (1994), através do uso de microscopia eletrônica, demonstraram que as alterações vasculares encontradas nos cérebros de pacientes com CADASIL também são observadas nos vasos dos músculos e pele¹³.

Em 1995, St Clair et al fizeram um estudo genético em membros de uma família escocesa, cujo diagnóstico neuropatológico era de demência hereditária por multi-infartos, usando marcadores polimórficos da região 19q12 do DNA. Ao contrário do que se esperava, essa família não possuía em seu DNA a mutação descrita anteriormente por Tournier-Lasserre¹⁴. Ragno et al, neste mesmo ano, publicaram um trabalho demonstrando que os depósitos granulares eosinofílicos na camada média das artérias não reagem com os marcadores mais comuns (proteína prion, cistatina C, transtiretina e HSP 70) para doença cerebrovascular familiar (Doença de Alzheimer, Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Doença de Creutzfeldt-Jakob, Angiopatia Amilóide Cerebral e Doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker), comprovando com isso que os pacientes com CADASIL apresentam características neuropatológicas genuínas e distintas das demais doenças¹⁵.

Schröder et al (1995) demonstraram pela primeira vez que o diagnóstico de CADASIL poderia ser feito através da análise patológica do nervo sural obtido por biópsia. Sua análise baseou-se em observação do material por microscopia eletrônica e sugeria que os depósitos granulares encontrados eram excitados pelas células do músculo liso dos vasos sanguíneos¹⁶. Chabriat et al (1995) publicaram um trabalho no qual eram descritos membros de uma família francesa com CADASIL que não apresentavam infartos cerebrais isquêmicos¹⁷ e Verin et al (1995) realizaram estudos em membros de uma família inglesa com CADASIL, que tinham como manifestação clínica principal a enxaqueca. Chegaram a propor o novo acrônimo CADASILM (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Migraine*) por pensarem que seus pacientes possuíam uma subvariante de CADASIL. Sugeriram também que a história natural desta doença poderia ser dividida em três estágios: estágio 1 (entre 20 e 40 anos) caracterizado pela alta incidência de enxaqueca e lesões bem delimitadas na RM; estágio 2 (entre 40 e 60 anos) onde ocorrem os infartos

cerebrais isquêmicos, distúrbios de humor e lesões coalescentes na substância branca; e estágio 3 caracterizado por demência subcortical e paralisia pseudobulbar¹⁸.

O estudo realizado por Cabriat et al (1995) em 7 diferentes famílias afetadas, pela primeira vez, demonstrou o espectro clínico de CADASIL. Os autores observaram que das 148 pessoas analisadas, 45 estavam clinicamente afetadas (23 homens e 22 mulheres). As manifestações clínicas mais marcantes eram os infartos isquêmicos subcorticais (84%), demência subcortical progressiva com paralisia pseudobulbar (31%), enxaqueca com aura (22%) e distúrbios do humor com episódios de depressão grave (20%). Todos os pacientes sintomáticos apresentavam à RM lesões hiperintensas proeminentes em T2, localizadas na substância branca e gânglios da base; essas mesmas alterações foram encontradas em 19 membros assintomáticos. A idade média de início dos sintomas era 45 ($\pm 10,6$) anos; a enxaqueca com aura iniciava precocemente aos 38,1 ($\pm 8,03$) anos e daí viriam os ICI aos 43,9 ($\pm 10,7$) anos. A morte sobrevinha numa idade média de 64,5 ($\pm 10,6$) anos. Nos dados de RM, entre os 30 e 40 anos, a doença apresentava penetrância completa. A análise genética demonstrou uma forte ligação com o cromossomo 19 em todas as 7 famílias, sugerindo homogeneidade genética¹⁹.

Skehan et al (1995) demonstraram que as anormalidades presentes na RM de 10 indivíduos de uma família com CADASIL eram basicamente duas: sinais de hiperintensidade confluentes em T2 localizados na substância branca (principalmente na porção anterior dos lobos temporais e porção periventricular dos lobos occipitais) e pequenas lacunas lineares localizadas não somente na região periventricular da substância branca, mas também no tronco cerebral, gânglios da base, tálamo, cápsula externa e corpo caloso²⁰.

Hutchinson et al (1995) usando análise de RMs de 15 membros de uma família irlandesa, observaram que 10 indivíduos tinham evidências de

CADASIL e 5 tinham Enxaqueca Hemiplégica. Eles propuseram, através desses achados, que estas doenças poderiam ser alélicas, ou seja, a Enxaqueca Hemiplégica seria uma fenocópia de CADASIL, devido a mecanismos desconhecidos²¹.

Em 1996, Ducros et al analisaram o DNA de 15 famílias com diagnóstico de CADASIL, através do uso de 8 marcadores polimórficos. Todas as famílias tinham sua alteração genética ligada ao cromossomo 19. O marcador com a maior taxa de combinação foi o D19S841, estreitando o mapeamento num intervalo de 2-cM (centiMorgan) na região 19p13.1. Os resultados apontavam fortemente para uma homogeneidade genética e estabeleciam o valor dos critérios diagnósticos clínicos e de neuroimagem. Ducros et al ainda sugeriram que o resultado negativo na família estudada por St Clair et al em 1995 não poderia ser prova de heterogeneidade genética, tendo em vista que a análise de muitos membros daquela família não foi baseada nas características da RM, o que acarretaria em um alto risco de subclassificação e consequentemente de falsos recombinantes. Também afirmaram que a Ataxia Cerebelar Paroxística e Enxaqueca Hemiplégica Familiar estavam mapeadas na mesma região, 19p13²².

Bergmann et al (1996) mostraram que, apesar das características clínicas de CADASIL estarem confinadas ao sistema nervoso central, as alterações no músculo liso dos vasos também são encontradas nos pulmões, rins, baço, pâncreas, coração, fígado e tireóide, sugerindo que esta é uma doença vascular sistêmica²³.

Dichgans et al (1996) identificaram uma mutação em um indivíduo com CADASIL que permitiu a melhor identificação do locus num intervalo de 8 c-M, agrupados entre D19S226 e D19S222; e, através da localização prévia do gene envolvido na Enxaqueca Hemiplégica Familiar, concluíram que essas doenças provavelmente não são alélicas²⁴.

Joutel et al (1996) caracterizaram o gene *Notch3* humano, o qual abrange 33 éxons e codifica uma proteína com 2321 aminoácidos. Essa proteína é um receptor transmembrana, no qual o domínio extracelular, que apresenta atividade reguladora, contém 34 repetições de EGF-like (*Epidermal Grow Factor-like*) e o domínio intracelular apresenta uma atividade intrínseca de transdução de sinais. Além disso, identificaram mutações no gene *Notch3* nos pacientes com CADASIL que causavam sérias alterações na proteína *Notch3*, modificando o seu funcionamento ou favorecendo a sua oligomerização. Nesse trabalho, também se comentou que as diferentes mutações ocorridas no receptor *Notch* de *Drosophila melanogaster* resultam em diferentes apresentações fenotípicas, ao contrário do que acontece em CADASIL, onde as mais diversas alterações encontradas no receptor *Notch* levam a um mesmo fenótipo²⁵. Esse mesmo grupo de pesquisadores em 1997, analisando geneticamente 50 indivíduos com CADASIL, identificou que 90% das mutações encontradas estavam agrupadas dentro dos éxons 3 e 4, os quais codificam as primeiras cinco repetições de EGF do domínio extracelular do receptor *Notch3*. Afirmaram também que todas essas mutações levam à perda ou à adição de um resíduo de cisteína no EGF²⁶.

Malandrini et al (1997) descreveram uma família italiana que manifestava um fenótipo diferente dos demais casos já relatados de CADASIL; os indivíduos apresentavam basicamente crises epiléticas e leucoencefalopatia²⁷.

Ebke et al (1997) analisaram biópsias de pele de uma família alemã com CADASIL e concluíram que, como esta é uma doença sistêmica, ela pode ser diagnosticada por biópsia de pele e que esse procedimento tem grande valor nos indivíduos assintomáticos e nos indivíduos com RM normal²⁸.

De acordo com o estudo de Zhang et al (1997), os múltiplos infartos cerebrais que ocorrem nos pacientes com CADASIL devem-se à alteração no suprimento sanguíneo cerebral, consequência da deposição do material granular

eosinofílico na camada média das artérias perfurantes e degeneração de suas fibras musculares³.

Ainda em 1997, Dichgans et al analisaram as conseqüências da realização de angiografia cerebral em 16 pacientes com CADASIL. Dentre estes, onze tiveram complicações, as quais eram transitórias (resolução em 24 horas) em 38%, reversíveis (resolução em 7 dias) em 19% e permanente em 13% dos pacientes²⁹.

Mellies et al (1998) descreveram um fenótipo de CADASIL que era caracterizado pela ausência de sintomas neurológicos focais e realizaram o primeiro estudo com SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomographic*) em indivíduos com essa doença. Através desse exame, demonstraram que a demência nos pacientes com CADASIL deve-se ao comprometimento vascular das áreas subcorticais, seguida de hipoperfusão dos lobos frontais³⁰.

Segundo o trabalho publicado por Caronti et al (1998), a alteração neuropatológica mais proeminente nos pacientes com CADASIL consiste na presença de um material granular eosinofílico, não-aterosclerótico, na camada média das artérias, cujas paredes exibem um espessamento concêntrico. Esse material é Weigert e PAS (*Periodic Acid-Schiff*) positivo e mostra imunorreação com anticorpo anti-elastina. Com isso, sugeriram que o material granular deve consistir em produto da degradação da elastina insolúvel ou em subunidades isoladas de elastina³¹.

Dischgan et al (1998) descreveram o espectro fenotípico de 102 casos de CADASIL confirmados através de biópsia de pele. O achado mais consistente era episódios de isquemia cerebral, geralmente transitórios ou infartos lacunares; ocasionalmente haviam déficits neurológicos que se desenvolviam dentro de vários dias. Déficits cognitivos eram vistos em 59%, enxaqueca em 38% e epilepsia em 10% dos casos. A idade média de morte era 53,2 ($\pm 10,9$) anos para os homens e 59,3 ($\pm 8,8$) anos para as mulheres³².

Chabriat et al (1998), demonstraram que cada área subcortical tem uma vulnerabilidade diferente à isquemia, e que tanto a frequência como a gravidade das lesões na RM aumentam dramaticamente com a idade nos indivíduos afetados³³. Ainda em 1998, Desmond et al descreveram uma família norte-americana com CADASIL, cujos primeiros sintomas (enxaqueca com aura) iniciaram ainda na adolescência³⁴.

Weller et al (1998) publicaram uma nota científica comunicando que um de seus pacientes afetados experimentou uma acentuada redução nas crises de enxaqueca com uso de 250 mg de acetazolamida por dia; sugeriram, então, que os indivíduos com CADASIL podem ser beneficiados com o uso desta droga³⁵.

Baseado numa revisão literária sobre o assunto, Davous propôs um critério diagnóstico para CADASIL em 1998 (Quadro I)³⁶.

Em 1999, Chabriat et al fizeram uma revisão de RMs de 68 pacientes afetados com o objetivo de avaliar a distribuição das lesões no sistema nervoso central. Chegaram a conclusão que a ponte está comprometida em 100%, mesencéfalo em 69% e medula em 35% dos casos. Os sinais de hiperintensidades são constantes na substância branca periventricular e tornam-se rarefeitos à medida que se afastam dessa área. Sugeriram, através desses resultados, que as lesões encontradas na RM dos indivíduos com CADASIL estão situadas em regiões irrigadas apenas pelas artérias perforantes³⁷.

Dichgans et al (1999) publicaram um artigo demonstrando que há uma proporção inversa entre o volume total das lesões na RM e a performance cognitiva global, avaliada através do Mini Mental Teste, nos pacientes com CADASIL³⁸.

Desmond et al (1999) realizaram uma análise dos casos de CADASIL previamente publicados (105 pacientes sintomáticos) e chegaram às seguintes conclusões: a idade média do início dos sintomas era 36,7 ($\pm 12,9$) anos; enxaqueca comumente era o sintoma inicial, aparecendo em 42 indivíduos numa

idade média de 28,3 ($\pm 11,7$) anos; isquemia cerebral permanente e isquemia cerebral transitória foram as primeiras manifestações clínicas em 45 pacientes, com idade média de acometimento de 41,2 ($\pm 9,2$) anos; outros sintomas iniciais incluíam depressão, disfunção cognitiva e crises epiléticas; demência foi encontrada em 44 pacientes e 22 pacientes foram ao óbito, com idade média de morte de 54,8 ($\pm 10,6$) anos³⁹.

Dichgans et al (1999) relataram as anormalidades encontradas no líquido cerebrospinal (LCE) de 127 pacientes com diagnóstico de CADASIL. Os resultados demonstraram que havia uma moderada elevação no conteúdo total de proteínas em 29% dos LCE estudados, consequência da lesão da barreira hemato-encefálica (devido à anormalidades ultra-estruturais das artérias cerebrais que ocorrem na doença em questão); a contagem de células era normal e não existia a presença de bandas oligoclonais⁴⁰.

Desmond et al (1999) avaliaram filhos de pacientes afetados. Observaram que das 7 crianças analisadas, 2 apresentavam nível de atenção diminuído e hiperatividade, 4 apresentavam distúrbio do aprendizado e 1 apresentava enxaqueca, que se iniciou aos 6 anos de idade. Concluíram, então, que CADASIL pode manifestar-se em fases precoces da vida através de distúrbios no desenvolvimento; sugeriram que filhos de pacientes com CADASIL devem ser submetidos a uma ampla avaliação clínica⁴¹.

No ano de 2000, Joutel et al investigaram a expressão do gene *Notch3* em diferentes tecidos de indivíduos controles e indivíduos afetados. Os resultados mostraram que, em tecidos normais, a expressão do *Notch3* está restrita às células do músculo liso dos vasos sanguíneos. O receptor *Notch3*, mediante clivagem proteolítica, produz um fragmento extracelular com 210-kDa e outro intracelular com 97-kDa. No cérebro dos pacientes com CADASIL encontraram evidências de um acúmulo acentuado e seletivo do fragmento extracelular do receptor localizado na membrana citoplasmática das células do músculo liso dos

vasos, muito próximo e não dentro do material granular eosinofílico⁴². Baseado nesse estudo, Spinner (2000) criou 2 hipóteses para a causa de CADASIL: sugeriu que a causa da doença decorre ou do acúmulo ou da disfunção da proteína *Notch*⁴³.

Ünlü et al (2000) sugeriram que o sistema de complementos pode estar implicado na patogênese de CADASIL, tendo em vista que detectaram Fator B (componente da via alternativa de ativação do complemento) no LCR de pacientes afetados, através do uso de técnicas de eletroforese e espectrometria⁴⁴.

Coulthard et al (2000) estudaram 20 membros de uma única família. Oito indivíduos tinham a mutação genética de CADASIL e apresentavam alterações na RM e 3 indivíduos, dentre estes últimos, eram assintomáticos. As imagens em T1 mostravam lesões mal definidas (hipointensidades confluentes na substância branca) ou bem definidas (infartos císticos ou alargamento do espaço perivascular). A atrofia cerebral era infreqüente. Na avaliação realizada pelos autores, concluiu-se que a identificação das anormalidades nos exames de neuroimagem dos pacientes com CADASIL pode tornar mais precoce o seu diagnóstico definitivo, sendo de grande importância principalmente para os indivíduos assintomáticos⁴⁵.

Dichgans et al (2000) rastrearam possíveis mutações nos éxons 3 e 4 do gene *Notch3* de 71 famílias com CADASIL; 70% das famílias apresentavam as mutações nesses éxons. Dois tipos de mutações foram encontradas: 96% eram mutações *missense* e 4% eram deleções *small in-frame*. Todas elas resultavam da troca de Citosina para Timina e alteravam a seqüência de dinucleotídeos CpG, a qual, segundo os autores, apresentava uma hipermutabilidade. Todas as mutações, incluindo as duas deleções, resultaram em ganho ou perda de um resíduo de cisteína. Estes achados levaram os autores a crer que a patogênese de CADASIL está no número desigual de resíduos de cisteína dentro das repetições do EGF-like do receptor *Notch3*⁴⁶.

Chawda et al (2000) publicaram um artigo, no qual afirmavam que o diagnóstico definitivo de CADASIL não pode ser feito baseado somente nas RMs (pois outras doenças como *Esclerose Múltipla* e *Doença de Pequenos Vasos Secundária à Hipertensão* apresentam as mesmas alterações nos exames de neuroimagem), sendo necessário o rastreamento de mutações no gene *Notch3*⁴⁷.

Viitanen et al (2000) sugeriram, em sua revisão sobre o assunto, que a clivagem proteolítica do receptor *Notch3* pode ser regulada ou implementada pela presenilina, semelhante ao que ocorre na *Doença de Alzheimer*⁴⁸.

Através do estudo histopatológico realizado por Thomas et al (2000) em tecido cerebral de pacientes com CADASIL, observou-se que, apesar da acentuada degeneração das células do músculo liso das artérias, os quadros hemorrágicos eram raros. Esse grupo sugeriu que isso se deve à fibrose perivascular e ao espessamento da camada íntima das artérias que, presumivelmente, fortificam e previnem a ruptura arterial⁴⁹.

Em agosto do ano de 2000, Chabriat et al analisaram o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e o volume sanguíneo (VS) através das imagens em T2 de 15 pacientes sintomáticos com CADASIL. Observaram uma redução acentuada no FSC e VS dentro dos sinais de hiperintensidade. Essa redução era mais acentuada nos pacientes com demência. Não houve alteração no FSC ou VS no córtex desses indivíduos. Após a administração de Acetazolamida (ACZ-17mg/kg i.v.), houve aumento significativo do FSC e VS tanto no córtex como na substância branca dos pacientes afetados, apesar desse aumento ser de menor intensidade que o observado em indivíduos controle. Por meio desses resultados, os autores chegaram à conclusão que tanto a perfusão basal como a reserva hemodinâmica estão diminuídas nos sinais de hiperintensidade ao T2, e que esta hipoperfusão parece estar relacionada com a gravidade clínica. O efeito obtido

com a administração de ACZ sugere que a perfusão cerebral dos pacientes com CADASIL pode ser melhorada com a vasodilatação farmacológica⁵⁰.

Finalizando, é de extrema importância realçar que, tipicamente, os fatores de risco clássicos para doença vascular obstrutiva estão ausentes nos indivíduos acometidos por CADASIL^{8,9,12,13,14,15,17,19,20}.

3. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo descrever os aspectos clínicos, de neuroimagem e genéticos de membros de uma família catarinense com diagnóstico definitivo de CADASIL e alertar os médicos para a existência desta doença em nossa sociedade. O trabalho ainda inclui uma revisão extensa da literatura sobre o assunto.

4. MÉTODOS

4.1. Pacientes. Foram estudados 3 membros adultos de uma família catarinense de origem açoriana, a qual era composta por 46 membros distribuídos em 4 gerações (Figura 1). Os pacientes estavam cientes da realização do trabalho e contribuíram para a sua elaboração. Já eram falecidos dois indivíduos da primeira geração, doze indivíduos da segunda geração e três indivíduos da terceira geração, cujas histórias de suas doenças foram obtidas através dos demais familiares.

4.2. Avaliação Clínica. Dos indivíduos estudados foi obtida uma história médica detalhada, uma avaliação clínica geral com exame neurológico e uma avaliação neuropsicológica através do Mini Mental State completo. Também foi feita uma aferição da Pressão Arterial (PA) desses pacientes por um período de 2 semanas, com 2 medidas diárias, conforme III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial⁵¹. As cefaléias foram classificadas de acordo com Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain (International Headache Society)⁵².

4.3. Avaliação Laboratorial. Foram também solicitados exames laboratoriais como glicemia, curva glicêmica, VHS, provas de função renal, exames de urina, hemograma, perfil lipídico, coagulograma, dosagem de proteína S e C, hormônios tireoidianos, VDRL e anti-cardiolipina/fosfolípidos e realizados outros exames complementares como Eletrocardiograma, Ecocardiograma, Teste em Esteira Ergométrica e Exame Ultra-sonográfico linear/setorial dinâmico das carótidas.

4.4. Exames de Neuroimagem. Tomografia Axial Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) de crânio foram os exames de neuroimagem

realizados nos pacientes. Foram obtidos cortes sagitais e axiais em T1 e T2-*weighted* e Flair. Os radiologistas, que elaboraram os laudos, não tinham informações sobre a suspeita clínica do caso.

Havia uma paciente em estágio final da doença (apresentando paralisia pseudobulbar), na qual foi impossível realizar o teste psicométrico e RM.

Os exames laboratoriais, os exames complementares e os exames de neuroimagem foram realizados em clínicas particulares conveniadas ao SUS (Sistema Único de Saúde) ou em hospitais mediante internação para investigação clínica.

4.5. *Biópsia de pele.* O Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) propôs-se a fazer a análise do tecido dos indivíduos descritos neste trabalho, porém, por limitações técnicas do Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), esse procedimento não foi realizado.

4.6. *Estudo Genético.* O DNA foi extraído de leucócitos do sangue periférico e enviado para o DNA-Diagnostic Laboratory (Department of Human and Clinical Genetics – Wassenaarseweg/Holanda). Foram rastreadas mutações no gene *Notch3* pelo método PCR (Polymerase Chain Reaction).

4.7. *Critérios Diagnósticos.* O diagnóstico desses pacientes foi baseado nos critérios diagnósticos propostos por Patrick Davous em 1998 (Quadro I).

Critérios Diagnósticos de CADASIL

Definitivo	Critérios de provável CADASIL + alteração no cromossomo 19 e/ou arteriopatía de pequenos vasos com depósito granular eosinofílico mostrada na análise patológica de tecido
Provável	1.Idade de início <50 anos. 2.Apresentar pelo menos 2 dos achados clínicos seguintes: ataques isquêmicos cerebrais com sinais neurológicos permanentes, enxaqueca, distúrbios maiores do humor, demência subcortical. 3.Ausência de fatores de risco como etiologia dos déficits. 4.Evidência de herança autossômica dominante. 5.Substância branca anormal na Ressonância Magnética e ausência de infartos corticais.
Possível	1.Idade de início >50 anos. 2.atques isquêmicos cerebrais sem sinais neurológicos permanentes, distúrbios menores do humor, demência global. 3.Fatores de risco menores para doença vascular como hipertensão leve, hiperlipidemia leve, tabagismo, uso de contraceptivo oral. 4.Árvore genealógica desconhecida ou incompleta. 5.Imagem atípica da substância branca na Ressonância Magnética.
Exclusão	1.Idade de início >70 anos. 2.Hipertensão severa ou complicações cardíacas ou doença vascular sistêmica. 3.Ausência de qualquer outro caso na família. 4.Ressonância Magnética normal acima dos 35 anos.

Quadro I: CADASIL: critério diagnóstico proposto por Patrick Davous em 1998³⁶.

5. RELATO DE CASO

5.1. *Paciente 1* (indivíduo III-1, Figura 1).

EMSO, 63 anos, feminino, branca, casada, sem filhos, professora aposentada, natural e procedente de São Joaquim (SC), 9 internações anteriores.

Não havia história de etilismo ou tabagismo. Os seus níveis de Pressão Arterial (PA) eram normais.

Na 3ª década de vida começou a apresentar crises de enxaqueca com aura, que eram freqüentes (2 vezes por mês) e se caracterizavam por cefaléia intensa em região frontal, do tipo pulsátil, associada a náuseas e vômitos, com duração de aproximadamente 4 horas e precedida por escotomas cintilantes. Para o alívio da dor, a paciente fazia uso de paracetamol e procurava um dormitório escuro e silencioso para deitar-se.

Aos 52 anos de idade apresentou o primeiro ataque isquêmico transitório (AIT), manifestado clinicamente, ao amanhecer, por estrabismo interno do olho esquerdo e desvio da comissura labial para à direita, associado a plegia dos membros direitos. A partir de então, começou a apresentar lapsos de memória. O quadro regrediu completamente dentro de 1 semana. Foi realizada uma Tomografia Axial Computadorizada (TAC) de crânio que evidenciou a presença de pequenas lacunas localizadas na área semi-oval esquerda e núcleo lenticular; redução difusa do “VAT” na substância branca das áreas semi-ovais, mesencéfalo, cerebelo, ponte e bulbo.

Outra TAC de crânio, realizada para investigação em 1992, mostrou múltiplas lacunas profundas localizadas no núcleo lenticular direito, coroa radiata e centros semi-ovais bilaterais com redução do “VAT” da substância branca nos centros semi-ovais e principalmente peri-cornuais frontais.

Essa senhora, há 4 anos manifestou outro episódio de isquemia cerebral. Ao acordar apresentou-se com disartria e paresia de membros direitos. A disartria regrediu completamente, porém o membro inferior direito permaneceu parético.

Com o passar do tempo, foi-se tornando evidente a presença de distasias (distúrbio do equilíbrio estático) e disbasias (distúrbio do equilíbrio dinâmico), assim como a redução na frequência das crises de enxaqueca (8 crises por ano).

Ao exame físico dos pares cranianos expressava comprometimento do XI e XII pares cranianos e déficit cognitivo leve. Apresentava uma atrofia muscular leve e generalizada. Os membros inferiores estavam resistentes à flexão (espásticos) e com força muscular simétrica e diminuída. Nos membros superiores, notava-se sinais de lesão de neurônio motor superior, pois a paciente apresentava-se incapaz de manter os membros superiores estendidos e supinados por curto período de tempo. A marcha era do tipo paraparética; os pés mantinham-se estendidos, com desvio para linha mediana e com restrição à movimentação.

Os reflexos tendíneos estavam hiperativos, sem clônus e com o sinal de Babinski presente bilateralmente.

Com relação a parte sensitiva do exame neurológico, havia um certo grau de hipoestesia nos membros, que era mais intensa nas porções distais; havia disdiadococinesia e dismetria moderadas.

No ano de 2000 essa paciente foi submetida a uma Ressonância Magnética (RM) de crânio, que mostrou presença de lesões bem definidas com hipersinal em T2 e hipossinal em T1, localizadas nos hemisférios cerebelares, transição ponto-mesencefálica à esquerda e substância branca dos centros semi-ovais, compatíveis com infartos lacunares. Os gânglios da base, tálamo e substância branca profunda, poupando as fibras corticais em “U”, apresentavam hipersinal em T2 e FLAIR de forma bilateral e simétrica (Figuras 2, 3 e 4).

Os demais exames laboratoriais realizados (glicemia, curva glicêmica, hormônios tireoidianos, hemograma, ácido úrico, uréia, creatinina, parcial de urina, VHS, coagulograma, lipidograma, dosagem de proteínas S e C, VDRL) sempre estiveram dentro do limite da normalidade, assim como o ECG, o Teste em esteira ergométrica e o Ultra-sonografia de carótidas.

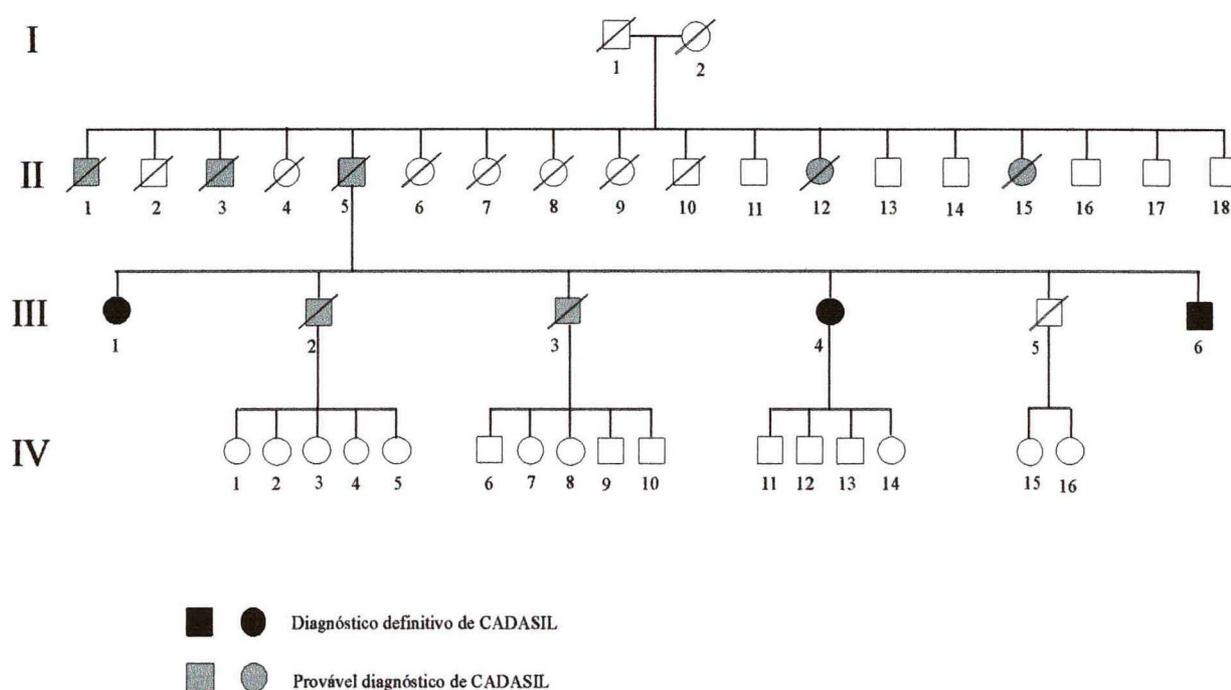


Figura 1: Heredograma mostrando os afetados e os prováveis afetados por CADASIL.

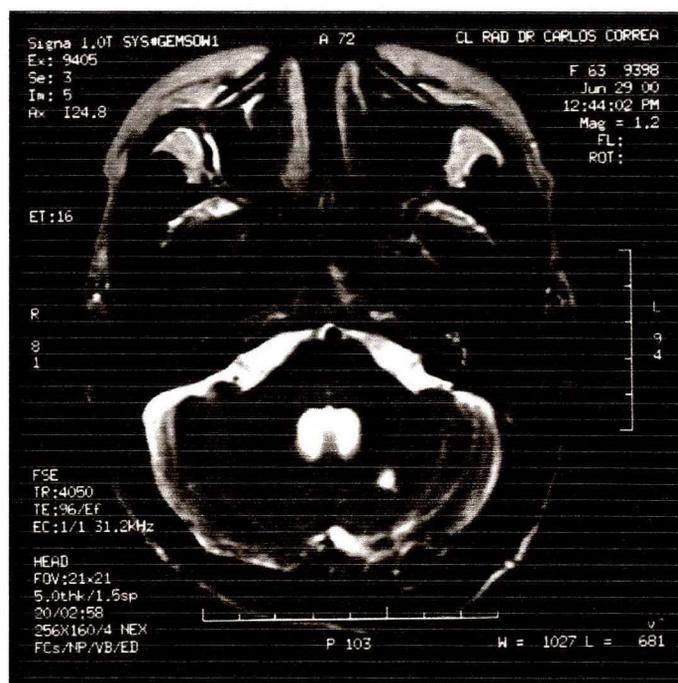


Figura 2: Lesão hiperintensa em hemisfério cerebelar esquerdo em imagem T2 de RM da paciente III-1.

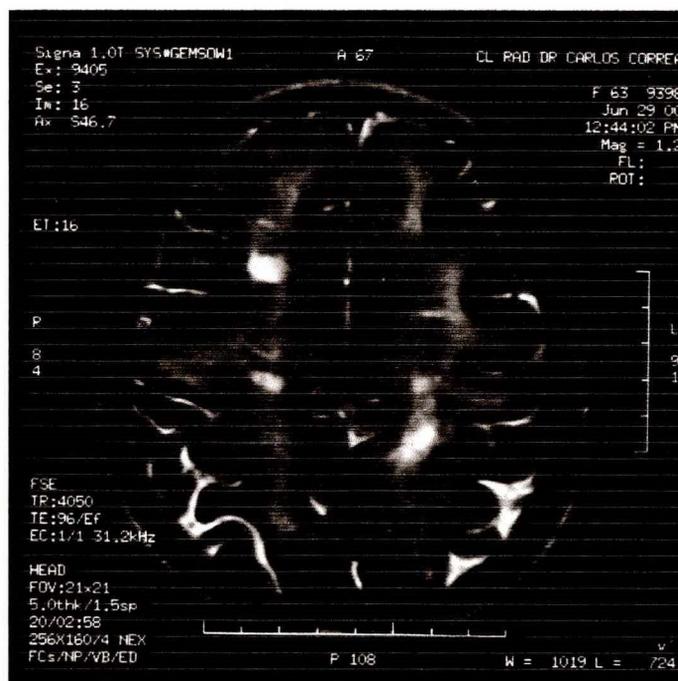


Figura 3: Lesões hiperintensas em substância branca subcortical e periventricular em imagem T2 de RM da paciente III-1.



A



B

Figura 4: Lesões hiperintensas em gânglios da base, centro semi-oval e substância branca periventricular, em imagens de T2 (A) e FLAIR (B), da paciente III-1.

5.2. Paciente 2 (indivíduo III-4, Figura 1).

DAST, 54 anos, feminino, branca, casada, 4 filhos, professora aposentada, natural e procedente de São Joaquim (SC), 4 internações anteriores.

Sem história de etilismo ou tabagismo. As medidas da PA também se mostraram normais.

Esta paciente iniciou com crises de enxaqueca com aura ainda na adolescência (quadros semelhantes ao da paciente III-1).

Há 13 anos apresentou desvio do olho esquerdo para esquerda e desvio da comissura labial para direita, sintomas que persistiram por aproximadamente 30 dias e que, após, resolveram-se completamente. Desde então, lapsos de memória tornaram-se freqüentes.

Aos 43 anos de idade, a paciente começou a relatar que estava tropeçando com muita freqüência, o que foi explicado pela presença de paresia de membros inferiores. A marcha era do tipo paraparética. Foi, então, submetida a uma Angiografia Cerebral que a tornou plégica por aproximadamente 1 semana.

Além disso, houve períodos em que se apresentava com irritabilidade, desorientação espacial, disartria e depressão. Reconhecia os familiares e era boa para cálculos.

Com o passar dos anos foi se evidenciando piora gradativa do movimento de seus membros e da sua função cognitiva, necessitando, então, de ajuda para executar atividades corriqueiras como vestir-se, alimentar-se e realizar sua higiene pessoal.

Há 3 anos e meio a paciente passou a usar cadeira de rodas por não mais poder se conduzir sem auxílio. Os movimentos espontâneos foram desaparecendo, acompanhado por incontinência esfinteriana. Há aproximadamente 1 ano e meio, a paciente desenvolveu status epilético, tipo convulsivo, na vigência do uso de droga anti-epilética maior. Permaneceu nos próximos 2 meses em mau estado geral e com rigidez de membros, porém ainda

se alimentava por via oral. A partir dos 53 anos de idade permaneceu restrita ao leito e sendo alimentada por sonda nasogástrica.

Em 1999, foi realizada uma TAC de crânio onde se evidenciou a presença de extensas hipodensidades na substância branca, mais notadamente nos lobos frontais, nos centros semi-ovais e nas regiões periventriculares. Havia pequenas áreas hipodensas circunscritas nas regiões peri-ventriculares, cápsula externa, núcleos da base e tálamos. A substância cinzenta e lobos temporais estavam preservados. Havia também a presença de sinais de atrofia cerebral.

Ao exame físico apresentava-se alerta, apática, com sinais vitais estáveis, paralisia do músculo reto medial esquerdo, atrofia de todos os grupos musculares palpáveis, hipertonia dos membros, hiperreflexia, sinal de Babinski bilateralmente; movimentava espontaneamente apenas a cabeça e não havia qualquer resposta aos estímulos verbais, táteis ou dolorosos. O déficit cognitivo era acentuado e a paciente apresentava-se com descontrole emocional (choros/risos espasmódicos).

Todos os demais exames, laboratoriais e complementares, realizados nessa paciente tiveram seus resultados dentro do limite da normalidade.

5.3. *Paciente 3* (indivíduo III-6, Figura 1).

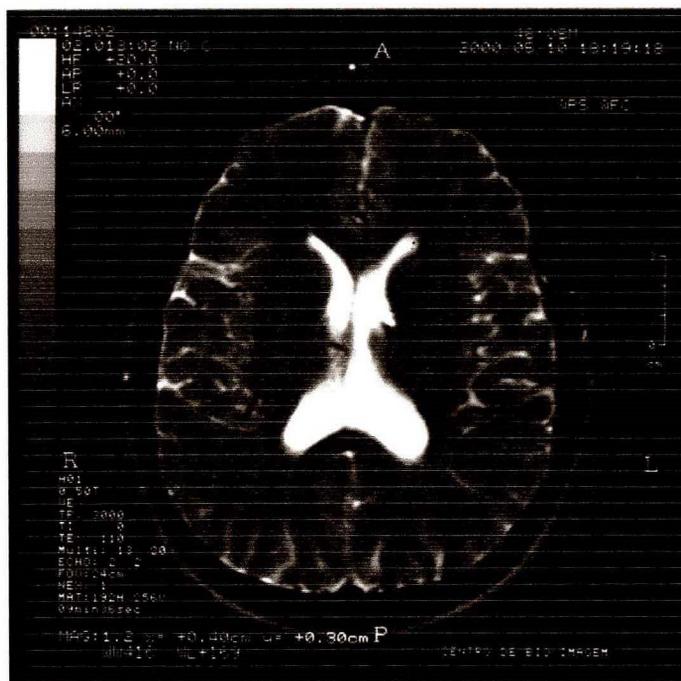
LCS, 44 anos, masculino, branco, solteiro, sem filhos, funcionário público, natural de São Joaquim, procedente de Florianópolis, nenhuma internação anterior.

Esse senhor apresentava-se assintomático e com níveis de PA normais. Também não tinha história de tabagismo ou etilismo.

Em 1996 foi realizada uma RM de crânio, cujo resultado foi normal.

Porém, no ano de 2000, uma nova RM mostrou a presença de pequenos focos de hipersinal, com aspecto inespecífico, na densidade de prótons e em T2, localizados na substância branca frontal esquerda e centro semi-oval esquerdo (Figura 5).

Todos os demais exames desse indivíduo, laboratoriais e complementares, também foram normais.



A



B

Figura 5: Lesão hiperintensa em substância branca do lobo frontal esquerdo, em T2 (A) e FLAIR (B), do paciente III-6.

6. RESULTADOS

6.1. Achados clínicos. Dentre os três membros da família que foram analisados, dois (paciente 1 e 2) tinham sinais e sintomas de anormalidades neurológicas, e um (paciente 3) era clinicamente assintomático, porém todos eles apresentavam lesão em exame de neuroimagem. Nenhum desses pacientes tinha qualquer fator de risco clássico para doença vascular. Dentre os indivíduos falecidos, sete (II-1, II-5, II-12, II-15, III-2 e III-3) foram considerados como prováveis afetados de acordo com a história obtida através dos familiares; não houve avaliação dos arquivos médicos desses pacientes e a idade média de óbito foi aproximadamente 54,3 anos.

O sintoma inicial dos indivíduos sintomáticos foi a enxaqueca com aura, que surgiu ainda na juventude. Os déficits neurológicos, que surgiram entre os 40 e 50 anos de idade, eram de início súbito e apresentavam recuperação total ou parcial.

Os pacientes analisados apresentavam-se em estágios diferentes da doença. O paciente 3 encontrava-se no estágio 1 (assintomático, com lesão bem delimitada na Ressonância Magnética-RM); a paciente 1 encontrava-se no estágio 2 (déficits motores e demência do tipo subcortical de moderada intensidade, associada a lesões coalescentes na RM); e a paciente 2 encontrava-se no estágio 3 (paralisia pseudobulbar e grau acentuado de déficit motor e demência do tipo subcortical).

De acordo com o heredograma dessa família, a doença exibe um padrão de herança do tipo autossômico dominante.

A geração IV era, em sua grande maioria, composta por indivíduos na 2^a ou 3^a década de vida e que ainda não apresentavam manifestações clínicas da

doença. Sobre os indivíduos da geração I, não se obtiveram informações suficientes para se sugerir a presença de um portador da mutação do gene *Notch3*.

6.2. Estudo neurorradiológico. Nos indivíduos que realizaram RM observou-se a presença de sinais hipointensos em T1 e hiperintensos em T2. Dentre esses, as lesões na substância branca eram bem delineadas no assintomático e coalescentes na paciente sintomática. Na paciente que realizou apenas TAC de crânio observou-se extensas hipodensidades na substância branca, compatíveis com infartos lacunares. E ambas as pacientes sintomáticas apresentavam-se com sinais de leucoencefalopatia difusa.

O córtex cerebral e as fibras em “U” estavam preservadas em todos os pacientes. As lesões foram encontradas nos hemisférios cerebelares, transição ponto-mesencefálica, substância branca do centro semi-oval, gânglios da base, tálamo, substância branca do lobo frontal, regiões periventriculares e cápsulas.

A paciente 2, a qual foi submetida a uma Angiografia Cerebral, apresentou dano neurológico reversível como complicação desse exame.

6.3. Estudo genético. Encontrou-se uma mutação no éxon 19 do gene *Notch3*, onde há uma alteração na seqüência de nucleotídeos do tipo T → C (timina para citosina) na posição 3121. Essa é uma mutação já conhecida que leva a uma alteração nos aminoácidos da proteína *Notch 3*, onde ocorre uma troca de cisteína para arginina na posição 1015.

7. DISCUSSÃO

Infartos cerebrais isquêmicos são a terceira causa de morte e demência vascular é a segunda causa de demência²⁵. CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), doença causada por uma mutação no gene *Notch3* do cromossomo 19, tem como características clínicas essenciais a presença de eventos cerebrais isquêmicos recorrentes e demência secundários aos múltiplos infartos subcorticais. Exames de neuroimagem evidenciam lesões difusas da substância branca e depósitos granulares eosinofílico são visualizados na análise ultra-estrutural de tecidos dos indivíduos afetados^{15,16,17,19,20,21,25}. Além do mais, essa doença é a forma mais comum de demência vascular familiar⁴⁹.

Os pacientes descritos neste relato de caso exibiam uma variedade de características que são típicas do CADASIL^{19,32}, que incluem enxaqueca, infartos cerebrais isquêmicos recorrentes, demência e distúrbios do humor. Igualmente ao que ocorre nos pacientes com CADASIL^{19,32,39}, em nossos pacientes os sintomas iniciaram-se em fase precoce da vida adulta, não existiam fatores de risco para doença vascular (como tabagismo, dislipidemia, Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial Sistêmica) e havia evolução para paralisia pseudobulbar.

A doença dessa família era caracterizada por uma herança de padrão autossômico dominante, tendo em vista que havia envolvimento de mais de uma geração, ocorria transmissão de pai para filho e homens e mulheres eram afetados com a mesma frequência e gravidade.

Em relação aos achados nos exames de neuroimagem, nós observamos anormalidades na substância branca periventricular e subcortical nas paciente

1 e 2, semelhante ao que mostram os estudos prévios realizados em indivíduos com CADASIL^{3,9,13,19,21}; porém nós também notamos um envolvimento adicional da substância branca nos lobos frontais desses pacientes. Da mesma forma que o apresentado pela literatura^{3,9,13,19,21}, nesses indivíduos não havia comprometimento do córtex cerebral e observou-se evidências de leucoencefalopatia e lesões bem delimitadas ou coalescentes, através de sinais hipointensos em T1 e hiperintensos em T2, os quais são compatíveis com infartos lacunares. O paciente 3 não apresentava sintomas; contudo, uma Ressonância Magnética (RM) recente evidenciou lesão na substância branca do lobo frontal esquerdo. À propósito, alguns estudos publicados anteriormente relataram a existência de pacientes afetados, assintomáticos e com RM alterada^{9,12,14,19,25,32}.

O diagnóstico definitivo de CADASIL foi concedido através do estudo do gene *Notch3*, em 19p13, através de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em DNA dos pacientes, que mostrou uma das mutações já conhecidas e já descritas em outras famílias afetadas^{22,24,34,39}.

O estudo de Chabriat et al (1995) afirmava que a *penetrância completa de CADASIL se dava entre os 30 e 40 anos de idade*¹⁹. O mesmo não foi observado em um de nossos pacientes (indivíduo III-6), visto que aos 40 anos ele ainda permanecia assintomático e sem lesão visível na RM. O primeiro sinal de alteração em seu exame de neuroimagem foi encontrado apenas aos 44 anos. Isto indica que a penetrância completa desta doença se dá além dos 40 anos de idade.

Apesar de termos nos baseado nos critérios diagnósticos para CADASIL propostos por Davous P (1998)³⁶, estamos convencidos de que estes precisam ser reavaliados. Por exemplo, um dos critérios de exclusão para esta doença é a *presença de RM normal em indivíduos acima de 35 anos idade* e no entanto, o paciente 3 exibiu alteração em exame de neuroimagem apenas aos 44 anos

de idade. Sugerimos, com isso, que os critérios diagnósticos para CADASIL devam ser revisados e reformulados.

Gostaríamos de ressaltar também que os pacientes com CADASIL não devem ser submetidos à Angiografia Cerebral, tendo em vista que, semelhante ao que ocorreu com a paciente 2, a literatura afirma que o grau de complicação perante este exame é bastante elevado²⁹.

Por outro lado, além de tratar-se de uma entidade ainda sem tratamento, um outro grande problema que os pacientes com CADASIL enfrentam é a dificuldade para um diagnóstico apropriado. Por se tratar de uma condição descrita há poucos anos, CADASIL permanece ignorada pela maioria dos profissionais. Apesar disso, ela deverá ganhar notoriedade crescente nas próximas décadas, pois tudo indica ser uma etiologia não rara de demência vascular.

8. CONCLUSÕES

Este trabalho descreveu os aspectos clínicos, de neuroimagem e genéticos de membros de uma família catarinense com CADASIL, cuja mutação no gene *Notch3* foi encontrada no éxon 19.

O diagnóstico de CADASIL deve ser suspeitado em todo indivíduo com antecedentes de enxaqueca e/ou depressão que desenvolva infartos cerebrais isquêmicos em fase precoce da vida adulta e que não apresente fatores de risco para doença vascular.

A análise genética do DNA de pacientes com CADASIL é o melhor método diagnóstico, apesar de ser um procedimento de difícil acesso em nosso meio científico.

A biópsia de pele deve ser ponderada como método de abordagem diagnóstica, tendo em vista que alguns centros de pesquisa no Brasil já estão aptos a fazer a análise histológica e ultra-estrutural dos tecidos de indivíduos com CADASIL.

Apesar dos inúmeros relatos de casos realizados em outros países, nosso conhecimento sobre CADASIL permanece limitado devido a sua expressividade variada.

A penetrância completa de CADASIL se dá além dos 40 anos de idade.

Os critérios diagnósticos de CADASIL propostos em 1998 necessitam de reformulação.

Angiografia Cerebral não deve ser realizada nos pacientes afetados devido ao alto risco de complicações.

Certamente CADASIL será uma causa de demência vascular que ganhará importância significativa em nosso país, tão logo fique conhecida pela classe médica.

9. REFERÊNCIAS

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. ed 6. Oxford: The Mc Graw-Hill Companies, 1997. p 417.
2. Bradley WC, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Neurology in Clinical Practice: the neurological disorders. ed 2. Germany: Butterworth-Heinemann, 1996. V 2. p 1602.
3. Zhang W. Microangiopathies of the human brain: Immunohistochemical Studies on Extracellular Matrix Components in Arterial Vessels and Endothelin-Like Material in Perivascular Reactive Astrocytes. Dissertation for degree of Doctor of Medical Science in Pathology. Acta Un Upsaliensis, 1997. 44pp.
4. Sourander P, Walinder J. Hereditary multi-infarct dementia: morphological and clinical studies of a new disease. Acta Neuropathol (Berl), 1977; 39: 247-54.
5. Sonninen V, Savontaus ML. Hereditary multi-infarct dementia. Europ. Neurol, 1987; 27: 209-15.
6. Van Bogaert L. Progressive cortical encephalopathy (Binswanger) with rapidly evolution. Med Hellen, 1955; 24: 961-72.
7. Stevens DL, Hewlett RH, Brownell B. Chronic familial vascular encephalopathy. The Lancet (letter), Junho 25: 1364-65.
8. Davous GP, Fallet-Bianco C. Subcortical familial dementia due leukoencephalopathy arteriopathic: clinical-pathologic observation. Ver Neurol, 1991; 5: 376-84.

9. TournierLasserve E, IbaZizen M, Romero N, et al. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. Stroke, 1991; 22: 1297-302.
10. Mas JL, Dilouya A, Recondo JD. A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia and leukoencephalopathy. Neurology, 1992; 42: 1015-9.
11. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, et al. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. Stroke, 1993; 24: 122-5.
12. TournierLasserve E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nature Genetics, 1993; 3: 256-9.
13. Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG, et al. Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. Stroke, 1994; 25: 2291-2.
14. St Clair D, Bolt J, Morris S, et al. Hereditary multi-infarcts dementia unlinked to chromosome 19q12 in a large Scottish pedigree: evidence of probable locus heterogeneity. J Med Genet, 1995; 32: 57-60.
15. Ragno M, TournierLasserve E, Fiori MG, et al. An Italian kindred with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Ann Neurol, 1995; 38: 231-6.
16. Schröder JM, Selhaus B, Jorg J. Identification of the characteristic vascular changes in a sural nerve biopsy of a case with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Acta Neuropath, 1995; 89: 116-21.
17. Chabriat H, TournierLasserve E, Vahedi K, et al. Autosomal dominant migraine with MRI whitematter abnormalities mapping to the CADASIL locus. Neurology, 1995; 45: 1086-91.

18. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. J Neurol. Neurosurg. Psychiat, 1995; 59: 579-85.
19. Chabriat H, Vahedi K, IbaZizen MT, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Lancet, 1995; 346: 934-9.
20. Skehan SJ, Hutchinson M, MacErlaine DP. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MRI findings. Am J Neurorad, 1995; 16: 2115-9.
21. Hutchinson M, O'Riordan J, Javed M, et al. Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL). Ann Neurol, 1995; 38: 817-24.
22. Ducros A, Nagy T, Alamowitch S, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, genetic homogeneity, and mapping of the locus within a 2-cM interval. Am J Hum Genet, 1996; 58: 171-81.
23. Bergmann M, Ebke M, Yuan Y, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphologic study of a German family. Acta Neuropathol, 1996; 92:341-50.
24. Dichgans M, Mayer M, MullerMyhsok B, et al. Identification of a key recombinant narrows the CADASIL gene region to 8 c-M and argues against allelism of CADASIL and familial hemiplegic migraine. Genomics, 1996; 32: 152-4.
25. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutation in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature, 1996; 383: 707-10.

26. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of *Notch3* mutation in CADASIL patients. Lancet, 1997; 350: 1511-5.
27. Malandrini A, Carrera P, Ciacci G, et al. Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. Neurology, 1997; 48: 1200-3.
28. Ebke M, Dichigans M, Bergmann M, et al. CADASIL: skin biopsy allow diagnosis in early stages. Acta Neurol Scan, 1997; 95: 351-7.
29. Dichigans M, Petersen D. Angiografic complication in CADASIL. Lancet, 1997; 349: 776-7.
30. Mellies JK, Bäumer T, Müller JA, et al. SPECT study of a German CADASIL family: a phenotype with migraine and progressive dementia only. Neurology, 1998; 50: 1715-21.
31. Caronti B, Calancriello L, Francia A, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): neuropathological and *in vivo* studies of abnormal elastogenesis. Acta Neurol Scan, 1998; 98: 259-67.
32. Dichigans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. Ann Neurol, 1998; 44: 731-9.
33. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. Neurology, 1998; 51: 452-7.
34. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, et al. CADASIL in a North American family: Clinical, pathologic and radiologic findings. Neurology, 1998; 51: 844-9.
35. Weller M, Dichigans J, Klockgether T. Acetazolamide-responsive migraine in CADASIL. Neurology, 1998; 50: 1505.
36. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. Eur J Neurol, 1998; 3: 219-33.

37. Chabriat H, Mrisa R, Levy C, et al. Brain stem MRI abnormalities in CADASIL. Stroke, 1999; 30: 457-9.
38. Dichgans M, Filippi M, Brüning R, et al. Quantitative MRI in CADASIL: Correlation with disability and cognitive performance. Neurology, 1999; 52: 1361-7.
39. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, et al. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. Stroke, 1999; 33: 1230-3.
40. Dichgans H, Wick M, Gasser T, et al. Cerebrospinal fluid findings in CADASIL. Neurology, 1999; 53: 233.
41. Desmond D, Moroney JT, Hirano M, et al. Developmental disorders in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Am Neurol Ass, 1999; 46: 481.
42. Joutel A, Andreux F, Gaulis, S, et al. The ectodomain of the *Notch3* receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. J C Inv, 2000; 105: 597-605.
43. Spinner NB. CADASIL: Notch signaling defect or protein accumulation problem? J C Inv, 2000; 105: 561-2.
44. Ünlü M, Lang RP, de Silva R, et al. Detection of complement factor B in the cerebrospinal fluid of patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy disease using two-dimensional gel electrophoresis and spectrometry. Neurosci Lett, 2000; 282: 149-52.
45. Coulthard A, Blank SC, Bushby K, et al. Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL. Br J Radiol, 2000; 73: 256-65.

46. Dichgans M, Ludwig H, Muller-Hocker J, et al. Small in-frame deletions and missense mutation in CADASIL: 3D models predict misfolding of Notch3 EGF-like repeat domains. Eur J Hum Genet, 2000; 8: 280-5.
47. Chawda SJ, De Lange RP, Hourihan MD, et al. Diagnosing CADASIL using MRI: evidence from families with known mutation of Notch3 gene. Neuroradiol, 2000; 42: 249-55.
48. Viitanen M, Kalimo H. CADASIL: hereditary arteriopathy leading to multiple brain infarcts and dementia. Ann N Y Acad Sci, 2000; 908: 273-84.
49. Thomas NJ, Morranis CM, Scaravilli F, et al. Hereditary Vascular Dementia Linked to Notch3 Mutation: CADASIL in British Families. Ann NY Ac Scien, 2000; 903: 293-8.
50. 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: 1904-12.
51. Kohlmann O, Guimarães AC, Carvalho MHC, et al. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia (Departamento de Hipertensão Arterial) e Sociedade Brasileira de Nefrologia (Departamento de Hipertensão Arterial). Campos de Jordão, 12 a 15 de fevereiro de 1998.
52. França AB, Kunkel R, Lance JW, et al. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. B Stougaard Jensen, Copenhagen, 1999.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi desenvolvido e redigido conforme resolução nº 001/99 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, 2ª edição, Florianópolis-SC, 1999.

As referências foram digitadas conforme as normas da Convenção de Vancouver, de acordo com a 5ª edição dos “Requisitos Uniformes para originais submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.

RESUMO

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) em uma família catarinense: relato de caso e revisão da literatura.

Dach F, Trevisol-Bittencourt PC, Rojas MVM.

Introdução. CADASIL é uma doença vascular de herança autossômica dominante causada por uma mutação do gene *Notch3*, cromossomo 19. As principais manifestações são: enxaqueca, depressão, crises epiléticas e demência progressiva secundária a múltiplos infartos cerebrais. Sintomas geralmente iniciam na 4^a década de vida. Fatores de risco clássicos para doença vascular obstrutiva estão ausentes. RM em T2-WI exibe áreas de hiperintensidades principalmente na substância branca profunda. **Objetivo.** Descrever membros de uma família brasileira com diagnóstico de CADASIL e alertar os médicos para a existência dessa doença em nossa sociedade. **Métodos.** Foram realizados exames clínicos e de neuroimagem (TC e RM) em 3 irmãos de uma família catarinense. O estado mental dos pacientes foi analisado através do Mini-Mental State. **Resultados.** Paciente 1: mulher, 63 anos, iniciou com enxaqueca durante na juventude. Vem evoluindo, desde os 50 anos, com múltiplos ataques isquêmicos cerebrais; exibe no momento leve comprometimento cognitivo. Paciente 2: mulher, 54 anos, iniciou com enxaqueca na adolescência. Evoluiu com lapsos de memória e manifestações clínicas de ataques isquêmicos transitórios. Déficits motores ficaram evidentes e disfunção cognitiva foi observada. Atualmente está restrita ao leito exibindo demência severa. Paciente 3: homem, 45 anos, assintomático. RM recente exibiu lesão isquêmica frontal. **Conclusões.** CADASIL ganhará importância crescente nos próximos anos. Deve ser suspeitada em todo indivíduo adulto com antecedentes de enxaqueca e/ou depressão que desenvolva infartos cerebrais isquêmicos e que não apresente fatores de risco para doença vascular. Angiografia cerebral é proibitiva nestes pacientes e análise genética constitui o melhor método diagnóstico.

SUMMARY

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) in a catarinense family: case report and literature review.

Dach F, Trevisol-Bittencourt PC, Rojas MVM.

Introduction. CADASIL is a vascular disease with autosomal dominant inheritance caused by a mutation of *Notch3* gene, chromosome 19. The main symptoms are: migraine, depression, seizures and progressive dementia due to multiple cerebral infarcts. It usually start on 4th decade of life. Classic vascular risk factors are absents. MRI on T2-WI shows hyperintensities areas more frequent in deep white matter. **Rationale.** Describe members of a brazilian family with diagnostic of CADASIL. Moreover, doctors should pay attention to this condition in our society. **Methods.** Clinicals and neuroimages (CT and MRI) exams were made in 3 members of a catarinense family. The assessment of their mental status was by Mini-Mental State Examination. **Results.** Patient 1: female, 63 years-old, started with migraine during youth. Since 50 years-old, she exhibit strokes; at moment she presents mild progressive dementia.. Patient 2: female, 54 years-old, started with migraine in the adolescence time. Developed memory troubles and clinical findings of transient ischemic attacks. Assimetric weakness and global cognitive disfunctioning were obvious. Presently, she has severe dementia. Patient 3: male, 45 years-old, previously asymptomatic. Recent MRI exhibited frontal ischemic lesion. **Conclusions.** CADASIL will become more important in the next years. It must be suspected in all adult individuals suffering from ischemic cerebral disease associated with migraine and/or depression in the past, and without any vascular risk factors. Cerebral angiography must not be performed in patients under suspicion and genetical analysis is already the best approach to diagnosis.

**TCC
UFSC
CM
0452**

N.Cham. TCC UFSC CM 0452
Autor: Dach, Fabiola
Título: Cadasil em uma família catarinen



972809736

Ac. 253601

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM