

CADASIL: UMA REVISÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA

Pietro Coradini Foletto¹

Resumo

CADASIL é o acrônimo de Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia, é uma doença de herança autossômica dominante que manifesta seus sintomas em adultos de meia-idade, sendo a principal etiologia vascular causadora de acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque transitório isquêmico (AIT). Foi realizada uma revisão bibliográfica, com busca nas bases de pesquisa: Google Acadêmico, PubMed e SciELO, para artigos publicados no período de 2016 a 2024, sem restrição de idiomas. Foram selecionados 10 artigos, lidos na íntegra e, posteriormente, excluído 3 deles. Após a leitura dos artigos selecionados, é notável que a síndrome CADASIL é caracterizada por mutação na proteína transmembrana NOTCH3, a qual é expressa, principalmente, nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos, sendo que suas manifestações são sintomas cardinais como AVC ou AIT, enxaqueca, comprometimento cognitivo e sintomas psiquiátricos, além de forma eventual, apresentar manifestações atípicas. De modo atual, não existe tratamento com medicamentos modificadores da doença, sendo o método terapêutico aderido com uso de sintomáticos para a queixa do paciente. Dessa forma, é uma enfermidade rara, com prevalência de 2 a 5 pessoas a cada 100.000, alcançando seus maiores números em uma ilha da Espanha, onde foi observado 14 indivíduos afetados a cada 100.000. Portanto, devido o sutil número de casos e a escassez de estudos sobre a enfermidade e sua apresentação clínica e terapêutica, é essencial maior atenção a síndrome, com o intuito de reduzir os prejuízos emocionais, profissionais e sociais gerados ao paciente.

Palavras-chave: Cadasil. Neurologia. Receptor Notch3.

Abstract

CADASIL is the acronym of Autosomal Dominant Cerebral Arteriopathy with Subcortical Infarction and Leucoencephalopathy, it is an autosomal dominant inherited disease that manifests its symptoms in half-adultage, the main vascular etiology causing stroke (CVA) or ischemic transient attack (TIA). A bibliographic review was performed, with search in the research databases: Google Acadêmico, PubMed and SciELO, for articles published in the period from 2016 to 2024, without language restriction. Ten articles were selected, read in full and then excluded three of them. After reading the selected articles, it is notable that CADASIL syndrome is characterized by mutation in the transmembrane protein NOTCH3, which is expressed mainly in smooth muscle cells of blood vessels, and its manifestations are cardinal symptoms such as stroke or AIT, migraine, cognitive impairment and psychiatric symptoms, in addition to the occasional, atypical manifestations. Currently, there is no treatment with drugs that modify the disease, and the therapeutic method adhered to with the use of symptomatic for the patient's complaint. Thus, it is a rare disease, with prevalence of 2 to 5 people per 100,000, reaching its highest numbers in an island of Spain, where 14 individuals were affected per 100,000. Therefore, due to the subtle number of cases and the scarcity of studies on the disease and its clinical and therapeutic presentation, it is essential to pay greater attention to the syndrome, in order to reduce the emotional, professional and social damages generated to the patient.

¹ Graduando de Medicina na Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC).



Key-words: Cadasil. Neurology. Receptor Notch3.

Introdução

A doença CADASIL é uma herança autossômica dominante, definida como arteriopatía cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia, a qual é caracterizada por mutação no receptor transmembrana Notch3 no cromossomo 19, acarretando acúmulo de Notch3 nos vasos de pequeno e médio porte, conseqüentemente, deposição de matrizes extracelulares fibrosas, havendo formação de material osmiofílico granular (GOM) na superfície das paredes dos vasos sanguíneos. Seus sintomas clínicos podem variar desde pacientes assintomáticos até formas mais graves de comprometimento cognitivo e doença vascular cerebral. Desse modo, o exame complementar considerado padrão ouro para diagnóstico são os testes genéticos que identificam mutações da cisteína no gene Notch3. Logo, devido a heterogeneidade de sintomas e a escassez de estudos sobre esse tema no Brasil, é de extrema importância compreender as principais manifestações clínicas e estratégias terapêuticas para essa doença que implica efeitos negativos no desempenho social, profissional e inter-relacional dos pacientes.

Método

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO, para artigos publicados no período de 2016 a 2024, nos idiomas espanhol, inglês e português, sobre estudos que observaram e discutiram as características clínicas e as medidas terapêuticas sobre doença vascular CADASIL. Foram utilizados os seguintes descritores: cadasil, manifestações clínicas do cadasil, material osmiofílico granular, predisposição genética para cadasil, receptor notch3. Foram selecionados 10 artigos, todos lidos na íntegra de modo a identificar as informações sobre a enfermidade, sendo 3 deles excluídos pelo conteúdo abordado ter enfoque maior na genericidade da doença.

Resultados

Diante a leitura dos artigos selecionados, foi notado a prevalência de manifestações clínicas na doença CADASIL. Desse modo, alguns são denominados sintomas cardinais, sendo aqueles que ocorrem na maioria dos pacientes, sendo elencados de maneira decrescente a seguir: acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT) em 85% dos pacientes, enxaqueca em 70% dos casos, comprometimento cognitivo em mais de 33% e sintomas psiquiátricos sendo encontrado em 30% dos enfermos. Além disso, existem manifestações atípicas como hemorragia intracerebral, encefalopatia aguda, epilepsia e parkinsonismo, afirma Yuan (2024).

Além disso, segundo Yuan (2024), as primeiras manifestações iniciam na década dos 30 anos, com a enxaqueca, em especial, com aura em 80% dos casos, o restante apresenta sem aura. Porém, é uma manifestação inespecífica, devido grande parcela da população brasileira apresentar enxaqueca. Além disso, é comum ocorrer o primeiro acidente vascular cerebral próximo dos 40 anos, sendo a CADASIL a causa genética mais comum desse acidente, assim, os pacientes apresentam em média 3 a 5 eventos isquêmicos ao longo da vida, resultando em sequelas, principalmente, de deambulação.



Atualmente, existem testes genéticos responsáveis por identificar a mutação da cisteína na proteína Notch3, sendo esse o padrão ouro para diagnóstico da doença. Dessa maneira, para o diagnóstico definitivo é necessário sintomas clínicos típicos, confirmação da herança autossômica e anormalidades na ressonância magnética cerebral, sendo os seguintes achados sugestivos da doença: hiperintensidades de substância branca em sequências ponderadas em T2, infartos lacunares, aumento do volume ventricular e dilatação de espaços perivascularares.

Além desse método, há evidências, de que a partir de parâmetros de angiografia por tomografia de coerência óptica é possível visualizar, em pacientes CADASIL, diminuição significativa na espessura interna da retina e na densidade de vasos maculares no plexo retiniano quando comparado a indivíduos hígidos, relata Gailani (2022). Ademais, a justificativa para as alterações é de que há compartilhamento de características embrionárias e anatômicas entre as arteríolas retiniais e cerebrais.

De outro modo, as medidas terapêuticas adotadas são unânimes na maioria dos casos, devido a falta de um medicamento modificador da doença, os pacientes são tratados com sintomáticos e profiláticos específicos para cada manifestação, sendo eles os principais: antiplaquetários, analgésicos e medicamentos psiquiátricos, além de redução dos fatores de risco cardiovasculares, como controle dos níveis pressóricos e do consumo de alimentos com alto teor de gorduras, cessação do tabagismo e do etilismo.

A forma terapêutica em pacientes portadores dessa enfermidade ocorre a partir da escolha de medicamentos sintomáticos para as queixas de enxaqueca e transtornos psiquiátricos e de profiláticos para acidentes vasculares. Sendo assim, segundo Manini (2021) e Yuan (2024), há unanimidade na escolha de analgésicos, considerados úteis no tratamento agudo da enxaqueca, enquanto a amitriptilina é o medicamento de escolha nos casos crônicos. Para pacientes com queixas de alterações de humor, insônia, alucinações e perda do prazer em atividades diárias é indicado procurar um médico especialista, para identificação e início do tratamento adequado para controle dos sintomas.

Por fim, o diagnóstico precoce de CADASIL, permite o início imediato do tratamento profilático com antiplaquetários para acidente vascular cerebral. Porém, Manini (2021) afirma que os benefícios do uso dessa classe de medicações não é claro e cita a ocorrência de sangramento intraparenquimatoso associado ao fármaco.

Portanto, com intuito de redução de eventos negativos associados ao uso de antiplaquetários, há notificações de estudos imunoterápicos, com utilização de fatores de crescimento hematopoiéticos, envolvidos na geração, renovação e mobilização de células sanguíneas da medula óssea. Esses testes apresentam benefícios no tratamento, em especial, do AVC nos animais teste, com relato de melhora da mobilidade de membros afetados e da função cognitiva espacial e relacionada com a memória, declara Manini (2021). No entanto, não há expectativa de lançamento e disponibilidade dessa terapia para os pacientes CADASIL.

Discussão

Na CADASIL, doença de herança autossômica dominante, há apresentação de variações de leve e assintomática para quadros mais graves de demência e doença vascular cerebral. Dessa forma, o sintoma inicial pode ser enxaqueca com aura, ou em poucos casos, sem aura, considerado uma forma inespecífica de sinal primário, tendo essa caracterização em virtude de pouco menos da totalidade da população, brasileira e mundial, apresentar essa queixa durante a vida. A manifestação principal e mais alarmante é o acidente vascular cerebral, acometendo indivíduos portadores da síndrome,



na faixa dos 40 anos, idade jovem para tal episódio. Por conseguinte, portadores de CADASIL podem apresentar até 5 episódios de AVC ao longo do tempo, acarretando graves sequelas e dependência. De modo seguinte, distúrbios psiquiátricos podem ser diagnosticados na adolescência e início da idade adulta, porém, com frequência, são subdiagnosticadas. Os principais transtornos identificados no paciente CADASIL são transtorno depressivo maior, episódios de mania e, conseqüentemente, transtorno bipolar, os quais implicam em futuras tentativas de suicídio.

Yuan (2024) afirma que entre as manifestações atípicas, a mais prevalente é a hemorragia intracerebral causando conseqüências negativas na vida social e profissional, entretanto, não há explicação patológica para a ocorrência desse sangramento.

A incidência desses eventos pode ser explicada de maneira fisiopatológica, ocorrendo devido a mutação no receptor Notch3 em vasos de médio e grande porte e pericitos, logo, degenerando as células musculares lisas pela presença de material osmiofílico granular (GOM) em microvasos, sendo essa a assinatura patológica da doença. O diagnóstico pode ser suspeitado quando é manifestado, com frequência, um dos sintomas clínicos citados acima. Porém, só pode ser confirmado a partir de testes genéticos de mutação na cisteína da proteína do receptor Notch3, considerado o teste padrão-ouro, e alterações radiológicas cerebrais. Pacientes com confirmação do diagnóstico da síndrome de herança autossômica dominante apresentam expectativa de vida reduzida quando comparado com indivíduos hígidos, assim, a suspeita, investigação e diagnóstico precoces possibilitam o início terapêutico imediato, permitindo condutas para prolongar o tempo de sobrevida do paciente.

Portanto, as medidas terapêuticas indicadas baseiam-se em medicações de uso profiláticos e sintomáticos, como analgésicos para enxaqueca aguda e amitriptilina para os casos crônicos. Ademais, os distúrbios do sono e humor e outras manifestações psiquiátricas necessitam de acompanhamento de um médico especialista para melhor abordagem e alívio do quadro. A profilaxia indicada com antiplaquetários é usado na maioria dos pacientes, porém, Manini (2021) é controverso ao uso dessa medicação, devido risco de sangramento intraparenquimatoso.

Logo, Manini (2021) aborda o estudo de uso de imunoterapia e fatores de crescimento no tratamento para CADASIL, citando que a administração de fatores de crescimento hematopoieticos, como fator de células tronco, mostrara benefícios na fase aguda, subaguda e até mesmo crônica do acidente vascular cerebral isquêmico nos animais modelo. Entretanto, até a data de submissão desse artigo não havia expectativas de lançamento da terapia citada para os pacientes.

Conclusão

Logo, a doença CADASIL pode apresentar-se a partir dos 30 anos, com manifestações presentes no cotidiano da população, como a enxaqueca e distúrbios psiquiátricos, agravando-se com quadros posteriores de AVC e mais longevos de demência. Dessa forma, como forma de diminuir as dores e os prejuízos sociais e profissionais aos pacientes, são utilizados medicamentos sintomáticos e profiláticos, com cuidado para a classe de antiplaquetários, os quais não apresentam benefício muito claro. Portanto, se faz de extrema importância a ampliação de estudos terapêuticos com o intuito de promover uma terapia definitiva para controle da evolução da doença, diminuindo as ocorrências vasculares e sequelas devido infartos cerebrais e, dessa forma, diminuindo a prevalência de comprometimento cognitivo e quadros demenciais e postergando a expectativa de vida dos portadores da doença CADASIL.



Referências

AGUILAR-FUENTES, V. *et al.* Palliative care in CADASIL: diagnosis is only the first step. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 81, n. 11, p. 1022-1024, 2023. Acesso em: 06 ago. 2024.

GAILANI, G.; ROBERTSON, N. P. Clinical patterns in CADASIL. **Journal of Neurology**, New York, v. 269, p. 4575-4577, 2022. Acesso em: 08 ago. 2024.

MANINI, A.; PANTONI, L. CADASIL from bench to bedside: disease models and novel therapeutic approaches. **Molecular Neurobiology**, Clifton, v. 58, p. 2558-2573, 2021. Acesso em: 07 ago. 2024.

MIZUNO, T. *et al.* Clinical and genetic aspects of CADASIL. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Lausanne, v. 12, p. 1-10, 2020. Acesso em: 07 ago. 2024.

NOGUEIRA, R. *et al.* Clinical and epidemiological profiles from a case series of 26 Brazilian CADASIL patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 81, n. 5, p. 417-425, 2023. Acesso em: 08 ago. 2024.

PAPAKONSTANTINO, E. *et al.* NOTCH3 and CADASIL syndrome: a genetic and structural overview. **EMBnet.journal**, Uppsala, v. 24, p. 1-5, 2019. Acesso em: 07 ago. 2024.

YUAN, L. *et al.* CADASIL: A *NOTCH3*-associated cerebral small vessel disease. **Journal of Advanced Research**, Cairo, 2024. Acesso em: 07 ago. 2024.

