

Recomendaciones para anestesia en pacientes que sufren de **CADASIL**

Nombre de la enfermedad: Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucocencefalopatía – “CADASIL” (acrónimo en inglés de "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy")

CIE (clasificación internacional de enfermedades): 10: F01 Demencia vascular; F01.2 Demencia vascular subcortical.

"Incluye casos con historia de hipertensión arterial y focos de destrucción isquémica en la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebrales. El córtex cerebral está usualmente preservado, lo que contrasta con el cuadro clínico que puede parecerse estrechamente a la enfermedad de Alzheimer."

Ver anexo 1 para enfermedades relacionadas.

Sinónimos: Demencia hereditaria de tipo multiinfarto, “CASIL”

CADASIL es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que afecta a las arteriolas. La enfermedad es clasificada como una arteriopatía no arteriosclerótica, que resulta en infartos cerebrales subcorticales múltiples con migraña, accidentes vasculares cerebrales y lesión de la sustancia Blanca con el resultado de demencia, alteración cognitiva y otros síntomas.

Medicina en elaboración



Quizás sea conocimientos nuevos

Cada paciente es único

Quizás el diagnóstico no sea correcto



Aquí encuentra más informaciones sobre la enfermedad, sus centros de referencia y organizaciones de pacientes: Orphanet - www.orpha.net

Resumen de la enfermedad

En la mayoría de casos es consecuencia de una mutación en el gen NOTCH3 gen localizado en el cromosoma 19 (mapa de gen y locus 19p.13.2-p13.1).

El gen NOTCH3 codifica la proteína Notch3, un receptor de membrana que interviene en la diferenciación celular (embrión), y que está implicado en el desarrollo de los vasos (y de la especificación del vaso a arterial, venoso o capilar). La alteración resulta en un defecto de un residuo cisteína de la proteína Notch3, que cambia su aspecto conformacional y se inhibe su función de receptor. Además las proteínas no pueden ser metabolizadas y se acumulan en la membrana de las células de músculo liso de la pared arterial. Aunque es una arteriopatía generalizada que implica a las arterias de pequeño y mediano tamaño, afecta predominantemente al sistema nervioso central (sin embargo otros sistemas vasculares pueden verse afectados, especialmente cuando la enfermedad progresa y empeora).

La enfermedad suele darse en individuos alrededor de los 45 años o más jóvenes. El cuadro clínico consiste en: crisis de migraña, accidentes vasculares isquémicos subcorticales, síntomas neuropsiquiátricos y demencia con alteraciones cognitivas. Ocurre un deterioro grave en unos 25 años como promedio. Aparece evidencia de hipoperfusión cerebral de manera temprana en el desarrollo de la enfermedad pero los estudios que evalúan la autoregulación cerebral son contradictorios.

Además hay un aumento del riesgo de muerte súbita de origen cardíaco: está asociado con un adisminución significativa en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que es consistente con anomalías en el control autonómico del corazón.

Cirugía habitual:

No hay procedimientos quirúrgicos relacionados con la enfermedad.

Tipo de anestesia:

Se ha empleado tanto anestesia general (balanceada) como regional (subaracnoidea y combinada subaracnoidea-epidural).

Se ha publicado muy pocos casos (cuatro en nuestro conocimiento).

El objetivo principal es mantener la presión de perfusión cerebral mediante la presión arterial sistémica y reposición de volumen. Si se precisa, se prefiere vasopresores directos, aunque los indirectos se han empleado sin problemas (a baja dosis).

Debe evitarse tanto la hipo como la hipercapnia debido a que los límites de la autoregulación son desconocidos.

Procedimientos diagnósticos adicionales (preoperatorios):

No se precisan procedimientos adicionales preoperatorios en relación con la anestesia.

El diagnóstico definitivo es la demostración de la mutación del gen NOTCH3 o el hallazgo de depósito de sustancia GOM en la biopsia de la piel o de las aretrias pequeñas de los nervios periféricos. (Ver Anexo 2)

Preparación especial para el tratamiento de la vía aérea:

No se precisa.

Preparación especial para transfusión o administración de productos hemáticos:

No se precisa (dependiendo del tipo de cirugía).

Preparación especial para anticoagulación:

Los pacientes suelen llevar tratamiento con antiagregantes plaquetarios por el riesgo de trombosis. Esto se debe considerar con relación al uso de técnicas neuraxiales y hemorragia intraoperatoria. Supuesto el procedimiento no es urgente, debe seguirse los tiempos de demora recomendados.

La antiagregación debe restablecerse lo antes posible.

Precauciones en el transporte o movilización del paciente

No se precisan. Considerar el nivel de retraso mental.

Probabilidad de interacción entre agentes anestésicos y medicación crónica del paciente:

-tratamiento con antiagregantes plaquetarios (ver antes). Aunque no hay ensayos clínicos controlados publicados, el tiempo de hemorragia estará probablemente aumentado y las complicaciones hemorrágicas perioperatorias pueden darse. Debe tenerse en cuenta en cirugía electiva,

-se está empleando anticolinesterásicos para el tratamiento de los problemas cognitivos en pacientes de CADASIL, a pesar de resultados negativos en un único ensayo clínico. Pueden desencadenarse bradicardia/asístole, bloqueos de rama o atrioventriculares en pacientes en tratamiento. Retirar los anticolinesterásicos durante la hospitalización podría desencadenar delirio,

- fármacos antiepilépticos si hay epilepsia: consultar al neurólogo si se precisa control de niveles en sangre,
- fármacos antihipertensivos si hay hipertensión arterial,
- si está en tratamiento con acetazolamida: control de electrolitos en sangre.

Procedimiento anestésico:

Se puede emplear anestesia general (intravenosa o balanceada) y regional (neuraxial central o bloqueos periféricos y bloqueos de plexos nerviosos).

Monitorización particular o adicional:

Como en los pacientes con enfermedad moyamoya, la monitorización de la saturación cerebral regional de oxígeno (como NIRS, Equanox, etc.) puede ser útil y da alerta rápida de hipoxia cerebral (al menos en la región cortical sobre la que se colocan) en caso de hipotensión sistémica, hipocapnia o anemia. Deben colocarse, si es posible, antes de la inducción de la anestesia para obtener valores basales del paciente.

tal como en niños con parálisis cerebral, la monitorización del EEG procesado (BIS, Entropía, etc.) probablemente no es útil para evaluar la profundidad de la anestesia en pacientes con demencia. Sin embargo, es útil conocer el nivel basal (despierto) para saber que valores esperar al despertar.

Se recomienda presión arterial invasiva en los procedimientos quirúrgicos más invasivos y si se espera pérdidas hemáticas importantes.

Debido a la evidencia de tendencia a anomalías del ECG, arritmias o muerte súbita de origen cardíaco, se sugiere monitorización ECG postoperatoria.

Posibles complicaciones:

No hay riesgo especial de eventos cardiovasculares isquémicos.

Algunos pacientes tienen hipertensión arterial sistémica añadida: su tratamiento debe ser adaptado para evitar hipotensión tras la inducción de la anestesia o evitar crisis hipertensivas.

Cuidados postoperatorios:

Ver antes (reintroducción de tratamiento con antiagregantes plaquetarios y fármacos antiepilépticos).

Si se administra analgesia con opiáceos debe tenerse precaución con la depresión respiratoria diferida y/o hipercapnia.

Habitualmente los dispositivos de PCA no son útiles debido al retraso mental.

Información sobre situaciones de emergencia causadas por la enfermedad como herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico y una manifestación de la enfermedad, ej.:

Considerar la situación clínica basal del paciente. El retraso mental suele ser progresivo, no agudo.

Anestesia ambulatoria:

Interesante para procedimientos superficiales o no excesivamente dolorosos, para evitar la desorientación en pacientes con demencia. Se precisa un acompañante. Debe darse instrucciones a los familiares o tutor.

Anestesia obstétrica:

No hay información. Como la presentación familiar es la norma, los procedimientos obstétricos deben ocurrir sin incidencias. Aunque hay pacientes jóvenes, la media de edad de presentación es la década de los 40-50, y las mujeres habitualmente se embarazan antes de iniciarse los síntomas o bien estos no son graves.

Referencias directas

1. Dieu JH, Veyckemans F. Perioperative management of a CADASIL
2. Type arteriopathy patient. *Br J Anaesth.* 2003;91:442-4. doi: 10.1093/bja/aeg182
3. Singh GP, Mahajan C, Prabhakar H, Bindra A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy: a rare syndrome raising anesthetic concerns! *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(2): 293. doi 10.4103/0970-9185.81853
4. Errando CL, Navarro L, Vila M, Pallardó MA. Anesthetic management of a patient diagnosed with CADASIL (cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(2):102-6. doi: 10.1016/j.redar.2012.02.021
5. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome.
6. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(2):216.
7. doi: 10.1097/ANA.0b013e3182836086.

Referencias indirectas

8. Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, van den Boom R, Ferrari MD, van Buchem MA, van der Grond J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MR abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology.* 2008;249(3):964-71. doi: 10.1148/radiol.2492080357.
9. Liem MK, van der Grond J, Haan J, van den Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, Breuning MH, van Buchem MA, Middelkoop HA, Lesnik Oberstein SA. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke.* 2007;38(3):923-8. doi: 10.1161/01.STR.0000257968.24015.bf
10. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurciuc R, Boutron C, Vicaut E, Holtmannspötter M, Pachai C, Bousser MG, Dichgans M, Chabriat H. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain.* 2006;129(Pt 9):2375-83. doi: 10.1093/brain/awl177
11. Cumurciuc R, Henry P, Gobron C, Vicaut E, Bousser MG, Chabriat H, Vahedi K. Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study. *Stroke.* 2006;37(4):1100-2. doi: 10.1161/01.STR.0000209242.68844.20
12. Kusaba T, Hatta T, Kimura T, Sonomura K, Tanda S, Kishimoto N, Kameyama H, Okigaki M, Mori Y, Ishigami N, Mizuno T, Nakagawa M, Matsubara H. Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin Nephrol.* 2007;67(3):182-7.
13. Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in nondemented patients with CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with

subcortical infarcts and leukoencephalopathy). J Neurol. 2005;252(2):163-7. doi: 10.1007/s00415-005-0624-3

14. Peters N, Herzog J, Opherk C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials.
15. Stroke. 2004;35(7):1603-8. doi: 10.1161/01.STR.0000131546.71733.f1
16. Rufa A, Guideri F, Acampa M, Cevenini G, Bianchi S, De Stefano N, Stromillo ML, Federico A, Dotti MT. Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Stroke. 2007;38(2):276-80. doi: 10.1161/01.STR.0000254530.38417.07

Última modificación: diciembre 2013

Elaboración de la recomendación:

Autor

Dr. Carlos Errando, anaesthesiologist, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Spain
errando013@gmail.com

Revisión 1

Prof. F. Veyckermans, anaesthesiologist, University-Hospital St. Luc Bruxelles, Brussels, Belgium
francis.veyckemans@uclouvain.be

Revisión 2

Dr. Charles André, School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
dr.charles.andre@gmail.com

Información adicional (enfermedades hereditarias relacionadas, tanto clínicamente como genéticamente):

Las principales enfermedades CADASIL aparecen **en negrita**.

1. **#125310 - CEREBRAL ARTERIOPATHY, AUTOSOMAL DOMINANT, WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY; CADASIL**
2. **Cytogenetic locations: 19p13.2-p13.1**
3. **OMIM: 125310**
4. **Select item 600276**
5. 2.*600276 - NOTCH, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 3; NOTCH3
6. Cytogenetic locations: 19p13.2-p13.1
7. OMIM: 600276
8. Select item 141500
9. **#141500 - MIGRAINE, FAMILIAL HEMIPLEGIC, 1; FHM1**
10. **MIGRAINE, FAMILIAL HEMIPLEGIC 1, WITH PROGRESSIVE CEREBELLAR ATAXIA, INCLUDED**
11. Cytogenetic locations: 19p13
12. OMIM: 141500
13. Select item 602576
14. *602576 - LUNATIC FRINGE; LFNG
15. Cytogenetic locations: 7p22
16. OMIM: 602576
17. Select item 601367
18. **#601367 - STROKE, ISCHEMIC**
19. Cytogenetic locations: 1q23, 14q22-q23, 13q12, 11p11-q12, 7q36
20. OMIM: 601367
21. Select item 160900
22. **#160900 - MYOTONIC DYSTROPHY 1; DM1**
23. Cytogenetic locations: 19q13.2-q13.3
24. OMIM: 160900
25. Select item 605770
26. *605770 - ILVB-LIKE; ILVBL
27. Cytogenetic locations: 19p13.1
28. OMIM: 605770
29. Select item 615293
30. **#615293 - MYOFIBROMATOSIS, INFANTILE, 2; IMF2**
31. OMIM: 615293
32. Select item 607595
33. **#607595 - BRAIN SMALL VESSEL DISEASE WITH HEMORRHAGE**
34. **BRAIN SMALL VESSEL DISEASE WITH AXENFELD-RIEGER ANOMALY, INCLUDED**
35. Cytogenetic locations: 13q34
36. OMIM: 607595
37. Select item 602768
38. *602768 - DELTA-LIKE 3; DLL3
39. Cytogenetic locations: 19q13
40. OMIM: 602768
41. Select item 601920
42. +601920 - JAGGED 1; JAG1
43. **DEAFNESS, CONGENITAL HEART DEFECTS, AND POSTERIOR EMBRYOTOXON, INCLUDED**
44. Cytogenetic locations: 20p12
45. OMIM: 601920
46. Select item 600142
47. **#600142 - CEREBRAL AUTOSOMAL RECESSIVE ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY; CARASIL**
48. **OMIM: 600142**
49. **Select item 221820**
50. **#221820 - LEUKOENCEPHALOPATHY, DIFFUSE HEREDITARY, WITH SPHEROIDS; HDLS**

51. Cytogenetic locations: 17q21-q22
52. OMIM: 221820

Anexo 2.

1. Laboratories and test used for the diagnostic of the disease (data from OMIM, see OMIM page for specific considerations and limitations).
2. -CADASIL
3. Methods: Sequence analysis of select exons, C Sequence analysis of the entire coding region
4. Analytical Validity: This test detects 99% of described mutations in the analysed genes
5. Lab: Molecular Diagnostic Laboratory London Health Sciences Centre
6. Directors: Peter Ainsworth, PhD, MBChB, Lab Director
7. -CADASIL
8. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
9. Analytical Validity: 97% or greater
10. Lab: Gene Analysis Service
11. Directors: Alfred Looman, PhD, Lab Director
12. -CADASIL
13. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
14. Analytical Validity: PCR-based sequencing detects 99% of the reported mutations in the gene. The sensitivity of DNA sequencing is over 99% for the detection of nucleotide base changes, small deletions and insertions in the regions analyzed.
15. Lab: Bioscientia GmbH Center for Human Genetics
16. Directors: Carsten Bergmann, MD, PD, Lab Director
17. -Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
18. Methods: Sequence analysis of select exons
19. Analytical Validity: Sensitivity of DNA sequencing is over 95%
20. Target Population: Patients with a progressive disorder of the small arterial vessels of the brain manifest by migraine, strokes, and white matter lesions
21. Lab: Sheffield Diagnostic Genetics Service Sheffield Children's NHS Foundation Trust
22. Directors: Ann Dalton, PhD, FRCPath, Lab Director
23. -CADASIL
24. Methods: Deletion/duplication analysis, C Sequence analysis of the entire coding region
25. Analytical Validity: Sequencing method will detect 99% of sequence variants. External quality assessment (EMQN, DGKL-RfB) in DNA sequencing (technical performance and medical interpretation) is annually performed with good results (details available upon request).
26. Lab: Institute of Inherited Metabolic Disorders General University Hospital in Prague
27. Directors: Viktor Kozich, PhD, MD, Lab Director
28. Methods: Deletion/duplication analysis, C Sequence analysis of the entire coding region
29. Analytical Validity: The sensitivity of MLPA approaches is about 100% for deletion or duplication detection, but errors can be made when a polymorphism is present in the probe binding site, thus resulting in a false allele dropout as described by the manufacturer. The sensitivity for genomic sequencing also approaches about 100% for mutation detection, but errors can be made because of polymorphisms causing allele dropout.
30. Lab: bio.logis Center for Human Genetics
31. Directors: Daniela Steinberger, PhD, MD, Lab Director
32. Methods: Sequence analysis of select exons
33. Analytical Validity: This test detects 99% of described mutations in the analysed genes
34. Lab: Burc Genetics Diagnostic Center
35. Directors: Ozdal Etlik, MD, Lab Director
36. Methods: Sequence analysis of select exons
37. Analytical Validity: Analytical sensitivity and specificity are 99 percent.
38. Lab: CGC Genetics
39. Directors: Paula Rendeiro, Scientific Director
40. -Test for CADASIL
41. Methods: E Sequence analysis of select exons

42. Analytical Validity: Analytical Sensitivity 99,9% for the detection of nucleotide base changes.
43. Lab: Secugen SL
44. Directors: Raúl Sanz, PhD, MSc, Lab Director
45. -CADASIL
46. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
47. Analytical Validity: PCR-based sequencing detects 99% of the reported mutations in this gene. The sensitivity of DNA sequencing is over 99% for the detection of nucleotide base changes, small deletions and insertions in the regions analyzed
48. Lab: Center for Human Genetics Cliniques Universitaires Saint Luc
49. Directors: Miikka Vikkula, PhD, MD, Lab Director
50. -Comprehensive Sequence Analysis for Epilepsy and Seizure Disorders
51. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
52. Analytical Validity: The assay covers ~98% of the target region at 10x or greater with an average sequencing depth of 400x.
53. Target Population: Patients with suspected epilepsy or other seizure related illness should consider this assay. This test covers both syndromic and non-syndromic forms of epileptic disorders in categories including glycosylation disorders, infantile epilepsy, progressive myoclonic, neurodegenerative related, metabolic disease related, and idiopathic generalized epileptic conditions.
54. Lab: Courtagen Diagnostics Laboratory Courtagen Life Sciences
55. Directors: Katherine Sheldon, PhD, Lab Director
56. Methods: Deletion/duplication analysis, E Sequence analysis of select exons
57. Analytical Validity: Single direction sequence analysis using Mutation Surveyor software - sensitivity 99% and specificity 99% (in-house data).
58. Lab: Department of Molecular Genetics Royal Devon and Exeter Hospital
59. Directors: Sian Ellard, PhD, BSc, Lab Director
60. -CADASIL syndrome: NOTCH3 gene sequence analysis
61. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
62. Analytical Validity: 99% sensitivity
63. Lab: GENETAQ Molecular Genetics Centre and Diagnosis of Rare Diseases
64. Directors: Juan Lopez, PhD, Scientific Director
65. -CADASIL syndrome: NOTCH3 gene sequence analysis (exons 2, 5, 6, 11)
66. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
67. Analytical Validity: 99% sensitivity
68. Lab: GENETAQ Molecular Genetics Centre and Diagnosis of Rare Diseases
69. Directors: Juan Lopez, PhD, Scientific Director
70. -CADASIL syndrome: NOTCH3 gene sequence analysis (exons 3-4)
71. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
72. Analytical Validity: 99% sensitivity
73. Lab: GENETAQ Molecular Genetics Centre and Diagnosis of Rare Diseases
74. Directors: Juan Lopez, PhD, Scientific Director
75. Methods: Sequence analysis of the entire coding region
76. Analytical Validity: Sequencing system Roche GS Junior 454: Q20 read length of 400 bases (99% accuracy at 400 bases and higher for preceding bases)(Roche). Error rates usually originate in homopolymeric stretches. If such problems are encountered or if pathogenic sequence variants are found, we validate the NGS data with Sanger sequencing.
77. Lab: Praxis fuer Humangenetik Wien
78. Directors: Martin Gencik, Lab Director