

Correlación Genotipo-Fenotipo en CADASIL. Desempeño cognitivo en pacientes portadores de las mutaciones R1031C y C455R

Genotype - phenotype correlation in CADASIL. Cognitive performance in carriers of notch3 mutations R1031C and C455R

*Sonia Moreno¹, Diego sepulveda-Falla¹, Gloria Garcia¹, Amanda Saldarriaga¹,
Joseph Arboleda¹, Kenneth kosik², Francisco Lopera¹.
Universidad de Antioquia¹, Univerdidad de Harvard²*

ABSTRACT

Even though cognitive impairment in brain vascular disease has been widely described, there is not much known about specific neuropsychological profiles in affected families suffering from hereditary vascular dementia CADASIL. In Colombia we have reported for the first time two large kindreds suffering from CADASIL in the Antioquia region (Colombia). Those families carry mutations R1031C and C455R in notch 3 gene, respectively. In this study, we have develop a comparative analysis between 16 affected carriers of R1031C (family A) and 7 affected carriers of mutation C455R (family B). This includes a description of cognitive performance in these two groups applying specific protocols evaluating several cognitive functions, depression and everyday functionality. Analysis showed differences in age of onset, evolution time, dementia diagnosis and degree of leukoencephalopathy between R1031C and C455R carriers. Statistically significant differences were found in tests evaluating multiple cognitive domains with higher prevalence of cognitive impairment and dementia in R1031C carriers ($p < 0.05$). There were not statistically significant differences in tests evaluating sustained attention, abstract reasoning, semantical and phonological fluence, reading, arithmetic, executive functions, depression scales and functional scales.

Key words: Hereditary vascular dementia, leukoencephalopathy, cognitive performance in CADASIL, neuropsychological markers.

RESUMEN

Aunque en la literatura se han descrito ampliamente las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad cerebrovascular, se conoce aún muy poco sobre la existencia de perfiles neuropsicológicos específicos en familias afectadas con demencia vascular hereditaria tipo CADASIL. En Colombia reportamos por primera vez dos familias afectadas con CADASIL, pertenecientes a extensas genealogías del Departamento de Antioquia (Colombia), y portadoras de las mutaciones R1031C y la mutación C455R. en el gen Notch3. En este trabajo se realiza un análisis comparativo en 16 afectados portadores de la mutación R1031C (familia A) y 7 afectados portadores de la mutación C455R (familia B). Se realiza una descripción del desempeño cognitivo en dos grupos de pacientes portadores de las mutaciones R1031C y C455R en el gen Notch3, a través de la aplicación de protocolos específicos que evalúan diversas funciones cognitivas y funcionalidad. La muestra está compuesta por un grupo de 23 sujetos afectados con diagnóstico clínico molecular de CADASIL. Ambos grupos de sujetos (familia A y familia B) se les administró una batería neuropsicológica, escalas funcionales y escala de depresión.

Palabras clave: Demencia vascular hereditaria, leucoencefalopatía, desempeño cognitivo en CADASIL, marcadores de rasgos neuropsicológicos

Artículo recibido/Article received: Septiembre, 2010/Septembre, 2010, Artículo aceptado/Article accepted: Noviembre, 2010/November, 2010

Dirección correspondencia/Mail Address:

Sonia Moreno. Group of Neuroscience. Medicine of Program, University of Antioquia. Email. sonia.moreno@neurociencias.udea.edu.co

INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOLOGICAL RESEARCH esta incluida en PSERINFO, CENTRO DE INFORMACION PSICOLOGICA DE COLOMBIA, OPEN JOURNAL SYSTEM, BIBLIOTECA VIRTUAL DE PSICOLOGIA (ULAPSY-BIREME), DIALNET y GOOGLE SCHOLARS. Algunos de sus articulos aparecen en SOCIAL SCIENCE RESEARCH NETWORK y está en proceso de inclusion en diversas fuentes y bases de datos internacionales.

INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOLOGICAL RESEARCH is included in PSERINFO, CENTRO DE INFORMACIÓN PSICOLÓGICA DE COLOMBIA, OPEN JOURNAL SYSTEM, BIBLIOTECA VIRTUAL DE PSICOLOGIA (ULAPSY-BIREME), DIALNET and GOOGLE SCHOLARS. Some of its articles are in SOCIAL SCIENCE RESEARCH NETWORK, and it is in the process of inclusion in a variety of sources and international databases.

Introducción: Aunque en la literatura se han descrito ampliamente las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad cerebrovascular, se conoce aún muy poco sobre la existencia de perfiles neuropsicológicos específicos en familias afectadas con demencia vascular hereditaria tipo CADASIL. En Colombia reportamos por primera vez dos familias afectadas con CADASIL, pertenecientes a extensas genealogías del Departamento de Antioquia (Colombia), y portadoras de las mutaciones R1031C y la mutación C455R. en el gen *Notch3*. En este trabajo se realiza un análisis comparativo en 16 afectados portadores de la mutación R1031C (familia A) y 7 afectados portadores de la mutación C455R (familia B)

Objetivo: Realizar una descripción del desempeño cognitivo en dos grupos de pacientes portadores de las mutaciones R1031C y C455R en el gen *Notch3*, a través de la aplicación de protocolos específicos que evalúan diversas funciones cognitivas y funcionalidad.

Pacientes y métodos: La muestra estaba compuesta por un grupo de 23 sujetos afectados con diagnóstico clínico molecular de CADASIL. A ambos grupos de sujetos (familia A y familia B) se les administró una batería neuropsicológica, escalas funcionales y escala de depresión.

Resultados: Se evidencia diferencias en la edad de inicio, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de demencia, grado de compromiso de sustancia blanca, entre los portadores de la mutación R1031C y C455R. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en pruebas de dominios cognitivos múltiples con mayor prevalencia de trastornos cognitivos y demencia en el grupo con la mutación R1031C ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pruebas que evalúan atención sostenida, razonamiento abstracto, fluencia fonológica y semántica, lectura, aritmética, funciones ejecutivas, escala de depresión, ni en escalas funcionales

Conclusiones: Los pacientes portadores de la mutación R1031C presentan mayor compromiso cognitivo y demencia que los afectados con la mutación C455R. La edad de inicio de la enfermedad fue más precoz en los portadores C455R y el tiempo de evolución mayor que en los portadores de la mutación R1031C. Adicionalmente se exploraron factores como la escolaridad, edad, número de eventos vasculares y grado de daño en sustancia blanca como factores influyentes en las diferencias existentes entre los dos grupos. La expresión fenotípica de la mutación R1031C, parece estar asociada a mayor deterioro cognitivo y curso agresivo mientras que la edad de inicio es más temprana y el deterioro cognitivo más lento y menos agresivo en los afectados con la mutación C455R.

INTRODUCCION

Está ampliamente documentado que la enfermedad cerebrovascular es uno de las enfermedades de mayor prevalencia a nivel mundial (Birkett, D. & Meter, 1998). En Colombia esta patología es la tercera causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares y las causas por muerte violenta. Los datos disponibles sobre la prevalencia por edad y sexo, muestra tasas más altas entre los 41 y los 60 años, por lo que en nuestro país se podría considerar como un problema de salud pública debido no solo a la alta incapacidad que ocasionan las secuelas sino además a la creciente tendencia demográfica que se observa frente al envejecimiento poblacional y al incremento de factores de riesgo en este tipo de pacientes (Uribe, C.S. et al., 1997).

En el Departamento de Antioquia (al noroeste de Colombia) se han identificado dos familias multigeneracionales con CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) (Lopera, et al., 2000), portadoras de 2 mutaciones específicas en *Notch3* del cromosoma 19: la R1031C situada en el exón 19 y la C455R situada en el exón 8 del gen *Notch3*. Los portadores de la mutación R1031C presentan un cuadro clínico asociado a la demencia vascular y episodios cerebrales isquémicos de inicio relativamente tardío (edad de inicio promedio del primer evento isquémico sintomático: 49 años). En contraste, la mutación C455R, se asocia a migraña con aura y enfermedad isquémica cerebral de inicio precoz (edad de inicio promedio del primer evento isquémico sintomático: 29 años) (Arboleda, J. et al., 2002).

Desde la perspectiva neuropsicológica, la enfermedad de CADASIL implica un modelo de demencia subcortical, que se caracteriza por presentar déficit en la memoria de evocación y procedimental, lentificación en el procesamiento de la información y dificultades en la formación de conceptos. Al respecto, se ha observado que los cambios arteriales, cambios en el flujo sanguíneo cerebral, en especial en la sustancia blanca y a consecuencia de la degeneración en la sustancia blanca periventricular e infartos lacunares en los ganglios basales y en la sustancia blanca profunda, llevan a un declive cognitivo predominante en funciones asociadas al lóbulo frontal, encontrándose así alteraciones de la función ejecutiva, un enlentecimiento generalizado, pobre concentración y una disminución de la velocidad en las funciones motoras (Junqué, et al., 1990; Kalimo, et al., 2002). De manera progresiva y, paralelamente a la destrucción de tejido cerebral por la insuficiencia vascular, los déficits cognitivos se van comprometiendo hasta llegar a cuadros clínicos que conforman una demencia de tipo subcortical (Dichgans et al., 1998).

Por otro lado, en la literatura se encuentran escasos informes neuropsicológicos (Dichgans et.al., 1998; Sempere. Et.al., 2004) relacionados con las manifestaciones cognitivas de individuos pertenecientes a familias portadoras de mutaciones específicas y, en general, se encuentra una gran variabilidad en cuanto a los hallazgos. En un estudio con 102 individuos afectados de CADASIL (29 familias) se observan marcadas variaciones en el grado de compromiso cognitivo en mayores de 45 años, encontrándose déficit cognitivo en el 48% de los pacientes con predominio en la atención, memoria episódica, las funciones ejecutivas y las habilidades visoespaciales; mientras que un 28 % de los pacientes presentaba demencia (Amberla, K.et.al., 2004). Otros investigadores estudian a 2 familias con 8 afectados, con edad de inicio promedio de 44 años y un tiempo de evolución entre 10 a 26 años, y con escasa presencia de riesgo vascular. Los hallazgos encontrados mostraban déficit significativos de la memoria, las praxias construccionales, el lenguaje (casos de afasia) y alteraciones comportamentales (labilidad emocional y depresión), con curso clínico hacia la demencia (Trojano.L.,et.al. 1998).

En un estudio de seguimiento de una misma familia durante dos años se describe una muestra de 5 pacientes, comparados con controles sin evidencia de deterioro cognitivo (Taillia.H. et.al.,1998). Otros trabajos encaminados a la observación en fases preclínicas encuentran perfiles de deterioro cognitivo similares, comprometiéndose tanto el lóbulo frontal como las áreas subcorticales (Sempere, A. P. et. al., 2004; F. Buffon. et.al., 2006). En una de estas investigaciones con 13 pacientes portadores de la mutación C475T se observa un claro deterioro cognitivo en fases preclínicas de la enfermedad y un mayor compromiso en fases posteriores en la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas, considerándose las mismas como dominios sensibles al deterioro cognitivo asociado a CADASIL y, por otro lado, se asocian con la presencia de un patrón de alteración frontosubcortical (Amberla.K. et.al.2004). Estudios realizados por Taillia y cols en 8 pacientes, observaron resultados similares. F Buffon y cols, estudiaron 42 individuos con CADASIL entre 35 y 73 años, los cuales fueron analizados en cinco dominios cognitivos y comparando los pacientes con y sin demencia. Los resultados evidencian un perfil de deterioro dominado por la alteración temprana de las funciones ejecutivas. Las habilidades en otras funciones cognitivas se deterioran con la edad y en pacientes con demencia se encuentran comprometidas gradualmente, con evidencia de un relativo deterioro de la memoria episódica.

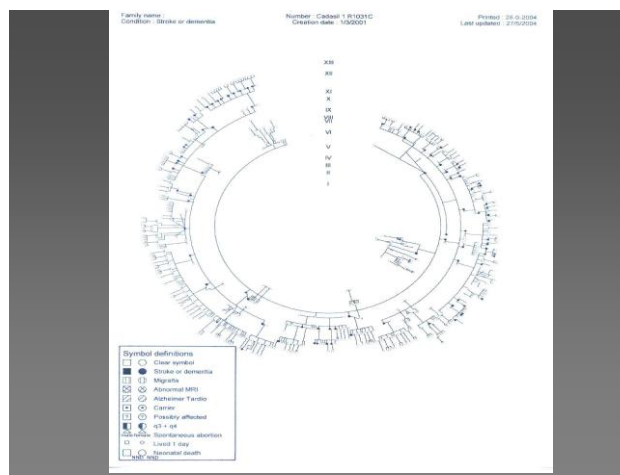
Sin embargo, los resultados de los escasos estudios mencionados sobre las alteraciones cognitivas específicas en poblaciones portadoras de CADASIL, presentan dificultades para desarrollar una descripción confiable

Moreno, S., Sepulveda, D., García, G., Saldarraga, A., Arboleda, J., Kosik, K., Lopera, F. (2010). Correlación Genotipo-Fenotipo en CADASIL. Desempeño cognitivo en pacientes portadores de las mutaciones R1031C y C4. *International Journal of Psychological Research*, 3(2), 109-122.

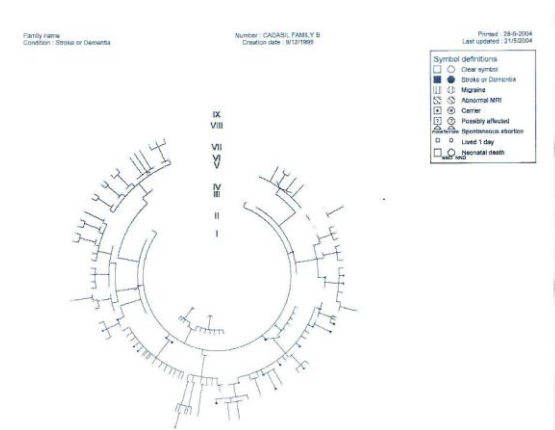
sobre el fenotipo cognitivo en esta enfermedad, ya que se han llevado a cabo mayoritariamente sobre muestras pequeñas, en fases muy diversas de la enfermedad, con edades de inicio y tiempos de evolución variable así como ante mutaciones diferentes, no pudiéndose establecer correlaciones específicas genotipo-fenotipo.

El presente estudio tiene como objetivo realizar una descripción del desempeño cognitivo en un grupo de pacientes pertenecientes a dos familias antioqueñas afectadas con CADASIL y portadoras de la mutaciones R1031C y C455R en el *Notch 3*, mediante un protocolo amplio de tests neuropsicológicos que evalúan diversas funciones cognitivas y, posteriormente, analizar la influencia de algunas variables clínicas en los resultados para intentar establecer correlaciones fenotipo-genotipo que permitan identificar posibles marcadores neuropsicológicos en la enfermedad de CADASIL.

Figura 1. Genealogías de familias portadoras de CADASIL



FAMILIA B mutación C455R



PACIENTES Y MÉTODO

El estudio fue de tipo observacional, analítico, transversal. La muestra estaba compuesta por un grupo de 23 sujetos con diagnóstico clínico y molecular de CADASIL pertenecientes a dos familias multigeneracionales provenientes de áreas rurales del Departamento de Antioquia y cuyo status socioeconómico era medio-bajo. Los sujetos participantes se distribuyeron en dos grupos: Familia A, conformada por 16 individuos portadores de la mutación R1031C y la Familia B, con 7 portadores de la mutación C455R

Para la inclusión de los sujetos en el estudio se exigía que los mismos tuvieran una evaluación neurológica, neuropsicológica y neuroradiológica. Y que fuera portador de las mutaciones R1031C ó C455R en *Notch 3*. Adicionalmente, los sujetos seleccionados debían presentar uno o más de los siguientes criterios: a) Haber padecido uno o más episodios de ECV, según la historia clínica y con evidencia en Resonancia Magnética (RM); b) Haber sido diagnosticado con demencia según los criterios DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994) y con un CDR (Clinical Dementia Rating) igual o mayor a 1 y demencia vascular (si el puntaje en la escala de Hachinsky (Hachinski VC. et.al.,1975) y Hachinsky modificada (Rosen WG, et.al.,1980) era mayor de 4); c) Resonancia magnética (RM) de cráneo con leucoencefalopatía asociadas o no a infartos subcorticales; d) Trastornos neuropsiquiátricos o trastornos cognitivos sin demencia con clara leucoencefalopatía.

Procedimiento

A ambos grupos de sujetos se les administró una batería de pruebas neuropsicológicas, una escala para evaluar estado depresivo y varias escalas funcionales. El procedimiento que se llevó a cabo con todos los participantes en el estudio fue el siguiente: 1) Inicialmente, se explicaba a los sujetos el propósito de la evaluación y se solicitaba su consentimiento para participar en la investigación de acuerdo al protocolo de consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia; 2) Evaluación neurológica de todos los sujetos para confirmar criterios de inclusión; 3) Evaluación neuropsicológica mediante la aplicación individual de una batería de pruebas neuropsicológicas, escala de depresión y escalas funcionales; y 4) RM de cráneo.

Instrumentos

Para la evaluación neuropsicológica se aplicó una batería de test entre los que se incluye el CERAD

(Consortio para el Establecimiento de un Registro de Enfermedad de Alzheimer) integrada por las siguientes pruebas: Test de Fluidez Verbal (animales), Test de Denominación de Kaplan, Minimental State, Lista de palabras (evocación y reconocimiento de una lista de palabras), Praxis Constructivas (copia y evocación) (Morris.J.C.,et.al.,1989), Test de Cancelación de la "A", Figura Compleja de Rey-Osterrieth (copia y evocación) (Osterrieth.P.1944), Test de Fluidez Verbal Fonológica (letra F), Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (versión corta) (Heaton, R,1981), Trail Making Test (Parte A), Prueba de Cálculo Mental (Wechsler Assessment Intelligence Scale, WAIS) (Wechsler, D.1981) y el Test de Raven (parte A). Para la evaluación funcional se aplicaron las escalas de Barthel (Mahoney & Barthel, 1965), Katz (Katz,S.et.al.,1993) y Lawton-Brody (Lawton & Brody, 1969). Para valorar las quejas de memoria se utilizó la Escala de trastornos de memoria tanto en el paciente como en un familiar cercano y, en cuanto a la evaluación del estado de ánimo, se aplicó la Escala de Yesavage (Yesavage,J.A. et.al.,1982).

Análisis estadístico

Los resultados se muestran como medias (desviación estándar:DE) y frecuencias y porcentajes. Diferencias en las pruebas neuropsicológicas entre los portadores de la mutación R1031C (Familia A) y de la mutación C455R (Familia B) fueron contrastadas con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas de la evaluación neurológica se utilizó la prueba Chi Cuadrado o el Test exacto de Fisher (cuando existían frecuencias esperadas < 5). El nivel de significación estadístico para el control del error tipo I fue $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

Se realizó un primer análisis comparativo entre los pacientes portadores de la mutación R1031C (n=16) correspondientes a la Familia A y los pacientes portadores de la mutación C455R (n=7) correspondientes a la Familia B. Los resultados obtenidos se describen a continuación:

Escolaridad

Los resultados muestran un promedio de escolaridad de 3.7 años para la familia A y de 6.8 años para la familia B, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Características clínicas

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los grupos en la variable edad

de inicio de la enfermedad, la cual tuvo un valor promedio de 50.13 años (10.01) años en el grupo de la familia A y de 31.8 años (14.4) para la familia B, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en esta variable, pero no en el número de eventos vasculares, que fue de 3.3(2.6) para el grupo de la familia A y de 2.1(1.7) para el grupo de la familia B. La edad de inicio promedio para la demencia del grupo de la familia A fue de 51.14 (9.5) años y un tiempo de evolución para la demencia de 6 (3.9), mientras que en el grupo de la familia B solo se encontró un caso de demencia, con una edad de inicio de 65 años y un tiempo de evolución de 3 años.

Los resultados en RM muestran diferencias entre el grupo de la familia A con puntajes menores en Scheltens 29.36 (11.60) y Cabanis-Iba Sizen de 5.36 (0.84) y para la familia B los puntajes fueron mayores en Scheltens 39.86 (4.49) y en Cabanis-Iba Sizen de 5.86 (0.38) (Véase Tabla 1)

Características neuropsicológicas:

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los dos grupos, observándose mayor compromiso cognitivo en la familia A, en pruebas que evalúan memoria visual (figura Rey-evocación), praxias visoconstruccionales (prueba del CERAD-evocación), y Figura compleja de Rey-Osterrieth (copia), reconocimiento de una lista de palabras (prueba de reconocimiento del CERAD), número de intrusiones (total de intrusiones de una lista de palabras CERAD), obteniéndose un número significativamente mayor de intrusiones en el grupo de la familia B, y en la escala de trastornos de memoria del informante QF ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el minimal mental ni en pruebas que evalúan atención sostenida (cancelación de la A, y TMT A), fluidez semántica (categoría animales), fluidez fonológica (letra F), denominación (prueba de denominación de Kaplan del CERAD), aritmética (subtest del WAIS), lectura (lista de palabras CERAD), función ejecutiva (Test de Wisconsin-versión corta) ni en razonamiento abstracto (Test de Raven parte A). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas por ambos grupos en la Escala de Depresión de Yesavage, ni en ninguna de las escalas funcionales (Barthel, Katz y Lawton-Brody ($p < 0.05$)). (Véase Tabla 1).

Posteriormente, se realizaron otros análisis comparativos entre aquellos sujetos de cada grupo que cumplieran determinados criterios, así:

Sujetos Familia A con ECV vs. Sujetos Familia B con ECV

Se realizó un segundo análisis entre los sujetos con ECV del grupo de la familia A ($n=8$) y los sujetos con ECV del grupo de la familia B ($n=7$), los cuales no presentaban diferencias estadísticamente significativas en las variables escolaridad, edad de inicio de la enfermedad y tiempo de evolución (Véase Tabla 3). La edad de inicio promedio para la demencia de los sujetos con ECV del grupo de la familia A fue de 50.1(10.0) años y el tiempo de evolución de la demencia de 4.2 (2.8) años. Entre los sujetos con ECV del grupo de la familia B, solo se presentó un caso con demencia con una edad de inicio de 65 años y un tiempo de evolución de 3 años. Respecto a las características neuropsicológicas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con mayor compromiso cognitivo en la familia A, en pruebas que evalúan atención sostenida (Cancelación de la A: omisiones y tiempo de ejecución), memoria a corto plazo (evocación lista de palabras del CERAD), reconocimiento de lista de palabras (prueba de reconocimiento del CERAD), memoria visual (prueba del CERAD y Figura Compleja de Rey-Osterrieth – evocación), praxias construccionales (Figura Compleja de Rey-Osterrieth – copia), fluidez semántica (categoría de animales) y denominación (test de denominación del CERAD) ($p < 0.05$). El número total de intrusiones fue superior en la familia B que en la familia A. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las pruebas neuropsicológicas ni tampoco en la Escala de Depresión de Yesavage ni en las escalas funcionales (Barthel, Katz y Lawton-Brody) (Véase tabla 2).

ECV vs. No ECV dentro del grupo de la Familia A

Se realizó un tercer análisis comparativo dentro del grupo de la familia A entre aquellos sujetos que habían padecido uno o más episodios de ECV ($n=8$) y los que no tenían antecedentes de ECV ($n=8$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables escolaridad, edad de inicio de la enfermedad y tiempo de evolución. La edad promedio de inicio de la demencia vascular para el grupo con ECV fue de 53 años (10.9) y para el grupo sin ECV de 46.5 (2.1) años. El tiempo medio de evolución de la demencia fue de 4.2 (2.8) para el grupo con ECV y de 10.5 (2.1) años para el grupo sin ECV. Respecto a las características neuropsicológicas, se evidencian diferencias estadísticamente significativas, observándose mayor compromiso cognitivo en el grupo con ECV en pruebas que evalúan atención sostenida (Cancelación de la A – Omisiones y Tiempo de ejecución), y en fluidez semántica (categoría animales) ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias entre las puntuaciones de la Escala de Depresión de Yesavage, ni en las escalas funcionales (Barthel, Katz y Lawton – Brody) (Véase tabla 3).

Demencia vs. No Demencia dentro del grupo de la Familia A

Se realizó un cuarto análisis comparativo dentro del grupo de la familia A entre aquellos sujetos con demencia (n=7) y los que no la presentaban (n=9). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables escolaridad, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad (Véase tabla 5). Respecto a las características neuropsicológicas, se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre

los dos grupos con mayor compromiso cognitivo en el grupo con Demencia, en pruebas cognitivas que evalúan praxias visoconstruccionales (Figura Compleja de Rey-Osterrieth-Copia- y la prueba del CERAD), fluidez semántica (categoría animales), cálculo mental (prueba aritmética WAIS) y en las escalas funcionales (Barthel, Katz y Lawton-Brody) (p<0.05). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las pruebas neuropsicológicas ni en la Escala de Depresión de Yesavage. (Véase tabla 4).

Tabla 1. *Características clínicas y neuropsicológicas de los grupos de la familia A y de la familia B*

	Familia A (R1031C) n=16	Familia B (C455R) n=7	Z†	Valor p
	Media (DE)	Media(DE)		
Edad de inicio (años)	50.13(10.)	31.86 (14.4)	-2.4	0.026*
Tiempo de evolución, años	7.63 (4.0)	17.00 (11.8)	-1.6	0.014*
Escolaridad (años)	3.37 (3.2)	6.83	-1,9	0.070
ECV n (%)	50 (50)	6 (100)	¿?	0,026* ‡
Número de eventos vasculares	3.38 (2,6)	2.14 (1,7)	-0,7	0,536 ‡
Edad de inicio de la demencia	51.14(9.5)	6(3.9)	¿?	¿?
Demencia Vascul ar n (%)	7(43.8)	1(14.3)	¿?	0,190
Scheltens	29.36(11.60)	39.86 (4.49)		
Cabanis-Zizen	5.36 (084)	5.86 (0.38)		
Test Neuropsicológicos				
Minimental	21(7.5)	28 (1.2)	-1,7	0.083
ATENCIÓN				
Cancelación A aciertos	11.5 (6.1)	15.4 (1.3)	-1,9	0.073
Cancelación A omisiones	4.5 (6.1)	0.6 (1.3)	-1,5	0.171
Cancelación A tiempo	95.2 (44.7)	54 (17.2)	-1,5	0.171
TMT aciertos	16.6 (9.5)	21.5 (5.2)	-1,2	0.282
TMT errores	7.3 (9.5)	2.5 (5.2)	-1,2	0.282
TMT tiempo	195.(109.0)	138.5 (84.4)	-1,2	0.295
MEMORIA				
Lista de palabras (CERAD)	10.5 (6.3)	12.6(3.2)	-0.6	0.616
Total intrusiones	0.5 (1.1)	5 (4.3)	-2,7	0.001*
Evocación lista de palabras	3 (2.2)	5 (1.7)	-1,8	0.083
Intrusiones evocación	0.4 (0.5)	1.8 (1.7)	-1,7	0.125
Reconocimiento SI	7.0 (2.8)	9.3 (0.8)	-2.1	0.041*
Reconocimiento NO	9.1 (1.2)	10 (0.0)	-1,8	0.180
Tres frases	1.5 (1.2)	1.6 (1.0)	-1.0	0.964
Figura Rey evocación	2.9 (6.0)	11.1 (8.7)	-2,5	0.013*
Praxias constructivas evocación(CERAD)	2.2 (2.5)	7.6 (3.5)	-2,7	0.005*

LENGUAJE				
Fas semántico	10.8 (4.2)	14 (4.8)	-1.5	0.180
Denominación (CERAD)	9.2 (3.8)	13.1 (1.4)	-2.0	0.053
Lectura	5.8 (5.1)	10 (0)	-1,8	0.180
PRAXIAS CONSTRUCCIONALES				
Figura Rey copia	8.1 (10.2)	19.8 (9.6)	-2,2	0.024*
Praxias constructivas copia(CERAD)	5.1 (3.5)	8.5 (2.1)	-1,5	0.151
FUNCION EJECUTIVA				
Wisconsin (aciertos)	13.5 (7.7)	15.6 (10.7)	-599	0.562
Wisconsin (errores)	31.3 (11.4)	32.3 (10.7)	-0,5	0.958
Categorías	1.4 (1.0)	1.1 (0.9)	-0,5	0.635
Respuestas Perseverativas	26.1(12.2)	22.3 (12.8)	-0,8	0.492
Indice de conceptualización	16.7(11.8)	12.5 (8.3)(24-0)	-0,2	0.864
Wisconsin (ensayos)	44.8 (10.1)	48 (0)	-0,7	0.792
Fluidez fonológica	7.5 (4.3)	6.8 (3.3)	-430	0.731
RAZONAMIENTO ABSTRACTO				
Raven	5.8 (3.1)	8 (1.4)	-1,5	0.147
CALCULO MENTAL				
Aritmética WAIS	5.3 (2.5)	6 (1.2)	-0,7	0.529
ESCALA DE DEPRESION				
Yesavage	3.9 (4.4)	5.8(4.9)	-0,9	0.404
ESCALAS FUNCIONALES				
QM (familiar)	29.3 (11.7)	14 (7.6)	-2,3	0.024*
QM (paciente)	19.5 (12.2)	19.5 (10.6)	-0,05	0.961
Barthel	35 (20.5)	42.8 (14.9)	-0,8	0.492
Katz	2.2 (2.7)	0.7(1.8)	-1,3	0.287
Lawton-Brody	17.2(9.3)	14.5(8.0)(28-8)	-0,7	0.535

Significativo al nivel de $p < 0.05$

† Prueba U de Mann-Whitney para variable cuantitativas

‡ Test exacto de Fisher.

TABLA 2. Características clínicas y neuropsicológicas de sujetos de la familia A con ECV y sujetos de la familia B con ECV

	Familia A (R1031C)	Familia B (C455R)	Z†	Valor p
	N=8	N=7		
	Media(DE) (Max-Min)	Media(DE) (Max-Min)		
Edad de inicio	50.1(10.0) (41-66)	31.9 (14.4)	-0.878	0.08
Tiempo de evolución	7,6 (4.0)(1-8)	17 (11,8)	-0.311	0.66
Escolaridad	3.2(2.7)(0-6)	6.8(3.9)(1-11)	-1,757	0.108
Test neuropsicologicos				
Minimental	19(7.56)(30-13)	28(1.2)(29-26)	-1,699	0.093
ATENCION				
Cancelación A aciertos	7.25(6.2)(13-0)	15.4(1.3)(16-13)	-1,342	0.250
Cancelación A omisiones	8.7(6.2)(16-3)	0.6(1.3)(3-0)	-2,442	0.016*
Cancelación A tiempo	80.6(28.8)(114-63)	54(17.2)(77-33)	-2,442	0.016*

TMT aciertos	12(11.7)(24-0)	21.5(5.2)(24-11)	-1592	0.171
TMT errores	12(11.7)(24-0)	2.5(5.2)(13-0)	-1592	0.171
TMT tiempo	260(69.2)(300-180)	138.5(84.4)(300-76)	-1,846	0.095
MEMORIA				
Lista de palabras(CERAD)	9.1(5.8)(15-0)	12.6(3.2)(15-7)	-1,227	0,240
Total intrusiones	0(0)(0-0)	5(4.3)(12-0)	-2,678	0.015*
Evocación lista de palabras	2(1.6)(4-0)	5(1.7)(7-3)	-2,295	0.026*
Intrusiones evocación	0.6(0.5)(1-0)	1.8(1.7)(4-0)	-1,017	0.394
Reconocimiento SI	6(3.4)(9-0)	9.3(0.81)(10-8)	-2,454	0.015*
Reconocimiento NO	9.6(0.5)(10-9)	10(0)(10-10)	-1,483	0.394
Tres frases	1.1(1.1)(3-0)	1.6(1.0)(3-0)	-8,29	0,485
Figura Rey evocación	0.5(1.2)(3-0)	11.1(8.7)(26-2.5)	-2,823	0.004*
Praxias constructivas evocación(CERAD)	1(1.6)(4-0)	7.6(3.5)(11-2)	-2,699	0.004*
LENGUAJE				
Fas semántico	7.8(3.8)(13-3)	14(4.8)(21-7)	-2,085	0.041*
Denominación	7.3(3.0)(12-3)	13.1(1.4)(15-11)	-2,656	0.004*
Lectura	6.6(5.1)(10-0)	10(0)(10-10)	-1,483	0.394
PRAXIAS CONSTRUCCIONALES				
Figura Rey copia	2.8(4.5)(12-0)	19.8(9.6)(32-5.5)	-2,732	0.004*
Praxias constructivas copia(CERAD)	4(3.9)(10-0)	8.5(2.1)(11-5)	-1,935	0.065
FUNCION EJECUTIVA				
Wisconsin (aciertos)	15.5(6.5)(24-9)	15.6(10.7)(32-0)	,000	1.000
Wisconsin (errores)	24.5(12.6)(36-6)	32.3(10.7)(48-16)	-1,079	0.352
Categorías	1.5(0.5)(2-1)	1.1(0.9)(3-0)	-,964	0.476
Respuestas Perseverativas	19.5(9.7)(29-6)	22.3(12.8)(47-11)	-,107	0.914
Índice de conceptualización	13.2(7.7)(24-6)	12.5(8.3)(24-0)	-,215	0,914
Wisconsin (ensayos)	40(16)(48-16)	48(0)(48-48)	-1,225	0,610
Fluidez fonológica	4.7(2.6) (7-1)	6.8(3.3)(11-3)	-,748	0.476
RAZONAMIENTO ABSTRACTO				
Raven	5.2(2.0)(8-3)	8(1.4)(10-6)	-1,949	0,067
CALCULO MENTAL				
Aritmética	4(2.1)(7-2)	6(1.2)(7-4)	-1,545	0.171
ESCALA DE DEPRESION				
Yesavage	6(5.9)(14-0)	5.8(4.9)(14-0)	,000	1.000
ESCALAS FUNCIONALES				
QM (familiar)	26.4(11.4)(46-16)	14(7.6)(25-8)	-1,715	0.111
QM (paciente)	21.6(14.0)(38-0)	19.5(10.6)(36-8)	-,548	0.662
Barthel	32.5(18.8)(50-0)	42.8(14.9)(50-10)	-1,257	0.281
Katz	3.5(2.6)(6-0)	0.7(1.8)(5-0)	-2,063	0.073
Lawton	20.8(9.3)(30-8)	14.5(8.0)(28-8)	-1489	0.165

* Significativo al nivel de $p < 0.05$

† Prueba U de Mann-Whitney para variable cuantitativas

TABLA 3. Características clínicas y neuropsicológicas de sujetos del grupo de la familia A con ECV vs. No ECV

	ECV	No ECV
--	-----	--------

	N=8	N=8		
	Media(DE) (Max-Min)	Media(DE) (Max-Min)	Z†	Valor p
Edad de inicio	53.0(10.9)(41-66)	46.5(2.1)(45-48)	-0387	0.157
Tiempo de evolución	4.2(2.8)(1-8)	10.5(2.1)(9-12)	-1.954	0.857
Escolaridad	3.2(2.7)(0-6)	3.5(3.8)(0-11)	-,169	0.878
Test Neuropsicologicos				
Minimental	19(7.5)(30-13)	23(7.6)(30-9)	-,805	0.485
ATENCION				
Cancelación A aciertos	7.2(6.2)(13-0)	15.7(0.5)(16-15)	-,354	0.857
Cancelación A omisiones	8.7(6.2)(16-3)	0.2(0.5)(1-0)	-2,366	0.029*
Cancelación A tiempo	80.6(28.8)(114-63)	106.2(55.5)(178-45)	-2,366	0.029*
TMT aciertos	12(11.7)(24-0)	21.2(4.2)(24-15)	-1,183	0.343
TMT errores	12(11.7)(24-0)	2.7(4.2)(9-0)	-1,183	0.343
TMT tiempo	260(69.2)(300 -180)	147.5(115.6)(300-25)	-1,468	0.229
MEMORIA				
Lista de palabras(CERAD)	9.1(5.8)(15-0)	12(6.9)(21-3)	-1,043	0.310
Total intrusiones	0(0)(0-0)	1.1(1.4)(3-0)	-1,897	0.180
Evocación lista de palabras	2(1.6)(4-0)	4(2.3)(7-1)	-1,376	0.180
Intrusiones evocación	0.6(0.5)(1-0)	0.1(0.4)(1-0)	-1,682	0.180
Reconocimiento SI	6(3.4)(9-0)	8.1(1.9)(10-5)	-1,297	0.240
Reconocimiento NO	9.6(0.5)(10-9)	8.6(1.6)(10-6)	-1,076	0.394
Tres frases	1.1(1.1)(3-0)	2(1.2)(3-0)	-1,160	0.310
Figura Rey evocación	0.5(1.2)(3-0)	5.3(8.1)(21-0)	-1,700	0.132
Praxias constructivas evocación CERAD	1(1.6)(4-0)	3.5(2.8)(8-0)	-1,760	0.093
LENGUAJE				
Fas semántico	7.8(3.8)(13-3)	13.8(1.9)(17-12)	-2491	0.009*
Denominación	7.3(3.0)(12-3)	11.1(3.7)(15-6)	-1,618	0.132
Lectura	6.6(5.1)(10-0)	5(5.4)(10-0)	-,561	0.699
PRAXIAS CONSTRUCCIONALES				
Figura Rey copia	2.8(4.5)(12-0)	13.4(11.9)(36-0.5)	.077	0.093
Praxias constructivas copia(CERAD)	4(3.9)(10-0)	7.8(1.8)(11-6)	-1,715	0.093
FUNCION EJECUTIVA				
Wisconsin (aciertos)	15.5(6.5)(24-9)	12.1(8.7)(25-0)	-,640	0.610
Wisconsin (errores)	24.5(12.6)(36-7)	35.8(8.7)(48-23)	-1,492	0.171
Categorías	1.5(0.5)(2-1)	1.3(1.3)(4-0)	-,964	0.476
Respuestas Perseverativas	19.5(9.7)(29-6)	30.5(12.4)(47-14)	-1,279	0.257
Indice de conceptualización	13.2(7.7)(24-6)	19.6(14.6)(43-9)	-6,15	0.556
Wisconsin (ensayos)	40(16)(48-16)	48(0)(48-48)	-1,225	0.610
Fluidez fonológica	4.7(2.6)(7-1)	11.3(3.0)(14-8)	-2,121	0.057
RAZONAMIENTO ABSTRACTO				
Raven	5.2(2.0)(8-3)	6.1(3.8)(11-1)		
CALCULO MENTAL				
Aritmética WAIS	4(2.1)(7-2)	6.4(2.6)(10-3)	-1,376	0.190
ESCALA DE DEPRESION				
Yesavage	6(5.9)(14-0)	2.1(1.6)(5-1)	-,749	0.537

ESCALAS FUNCIONALES

QM (familiar)	26.4(11.4)(45-16)	32.2(12.4)(45-17)	-8,49	0.421
QM (paciente)	21.6(14.0)(38-0)	17.8(11.2)(33-4)	-,548	0.662
Barthel	32.5(18.8)(50-0)	37.5(23.1)(50-0)	-,929	0.442
Katz	3.5(2.6)(6-0)	0.8(2.2)(6-0)	-1,865	0.097
Lawton	20.8(9.3)(30-8)	13.5(8.5)(30-8)	-1,510	0.165

* Significativo al nivel de $p < 0.05$

† Prueba U de Mann-Whitney para variable cuantitativas

TABLA 4. Características clínicas y neuropsicológicas de sujetos de la familia A Con Demencia vs. Sin Demencia

	Con demencia N=7	Sin demencia N=9	Z†	Valor p
Edad de inicio	48.6(8.4)(35-56)	52.6(13.9)(41-68)	-0.150	1.00
Tiempo de evolución	8.6(2.6)(5-11)	6.0(6.1)(2-13)	-0.750	0.57
Escolaridad	4.0(2.1)(0-6)	2.8(3.8)(0-11)	-1,137	0.299
Test neuropsicológicos				
Minimental	17.7(6.3)(27-13)	22.6(7.9)(30-9)	-1,024	0.368
ATENCIÓN				
Cancelación A	5.6(6.6)(13-0)	15(1.7)(16-12)	-387	0.857
Cancelación A omisiones	10.3(6.6)(16-3)	1(1.7)(4-0)	-1,986	0.071
Cancelación A tiempo	89.5(34.6)(114-65)	97.6(51.8)(178-45)	-1,986	0.071
TMT aciertos	8(10.5)(20-0)	21.8(3.8)(24-15)	-1986	0.071
TMT errores	16(10.5)(24-4)	2.2(3.8)(9-0)	-1986	0.071
TMT tiempo	300(0)(300-300)	154(101.1)(300-25)	-1,608	0.190
MEMORIA				
Lista de palabras (CERAD)	10.5(4.6)(15-6)	10.6(7.3)(21-0)	-,255	0.808
Total intrusiones	0(0)(0-0)	0.8(1.3)(3-0)	-1,342	0.368
Evocación lista de palabras	2.2(1.7)(4-0)	3.3(2.4)(7-0)	-,687	0.570
Intrusiones evocación	0.7(0.5)(1-0)	0.2(0.4)(1-0)	-1,586	0.214
Reconocimiento SI	6.7(1.8)(8-4)	7.2(3.3)(10-0)	-,1247	0.068
Reconocimiento NO	9.5(0.5)(10-9)	9(1.5)(10-6)	-,1905	0.706
Tres frases	0.7(0.9)(2-0)	2(1.1)(3-0)	-1,670	0.109
Figura Rey evocación	0(0)(0-0)	4.3(7.1)(21-0)	-1,898	0.109
Praxias constructivas evocación (CERAD)	0.5(1)(2-0)	3.1(2.6)(8-0)	-1,778	0.109
LENGUAJE				
Fas semántico	6.7(4.3)(13-3)	12.8(2.4)(17-9)	-1,960	0.048*
Denominación	6.2(2.5)(9-3)	10.7(3.5)(15-6)	-1,802	0.073
Lectura	7.5(5)(10-5)	5(5.3)(10-0)	-,793	0.570
PRAXIAS CONSTRUCCIONALES				
Figura Rey copia	0.7(0.9)(2-0)	11.8(10.8)(36-0.5)	-2,305	0.016*
Praxias constructivas copia(CERAD)	1.7(2.0)(4-0)	8(1.7)(11-6)	-2,771	0.004*
Wisconsin (aciertos)	15(7.9)(24-9)	12.8(8.1)(25-0)	-,342	0.833
Wisconsin (errores)	22.3(14.5)(36-7)	35.1(8.1)(48-23)	-1,481	0.183

Categorías	1.3(0.5)(2-1)	1.4(1.2)(4-0)	-,258	0.833
Respuestas Perseverativas	18.3(11.5)(29-6)	29.4(11.7)(47-14)	-1,254	0.267
Indice de conceptualización	13.3(9.4)(6-3)	18.5(13.3)(43-9)	-,907	0.381
Wisconsin (ensayos)	37.3(18.4)(48-16)	48(0)(48-48)	-1,528	0.517
Fluidez fonológica	4.6(3.2)(7-1)	9.7(4.0)(14-5)	-1,414	0.229
RAZONAMIENTO ABSTRACTO				
Raven	5.3(2.5)(8-3)	6(3.5)(11-1)	-,348	0.833
CALCULO MENTAL				
Aritmética WAIS	3(1)(4-2)	6.5(2.3)(10-3)	-1,978	0.048*
ESCALA DE DEPRESION				
Yesavage	8.3(6.6)(14-1)	2.2(1.9)(5-0)	-1,361	0.194
ESCALAS FUNCIONALES				
QM (familiar)	32.1(14.2)(45-16)	25(5.6)(29-17)	-,433	0.762
QM (paciente)	27.6(10.0)(38-18)	16.5(11.8)(33-0)	-1,429	0.194
Barthel	17.1(19.5)(50-0)	48.8(3.3)(50-40)	-3,102	0.003*
FAST	8.5(4.7)(14-2)	3.1(2.4)(9-1)	-2,248	0.023*
EDG	5.1(1.9)(7-2)	2.7(1.6)(6-1)	-2,199	0.031*
Katz	5.4(1.3)(6-3)	0.4(1.3)(4-0)	-3,218	0.002*
Lawton	26.6(6.5)(30-15)	12(6.0)(24-8)	-2,808	0.004*

* Significativo al nivel de $p < 0.05$

† Prueba U de Mann-Whitney para variable cuantitativas

Tabla 5. CADASIL: Genotipo-Fenotipo

	R1031C Familia A	C455R Familia B
Edad de inicio	Mayor	Menor
Escolaridad	Menor	Mayor
Trastorno cognitivo	Mayor	Menor
Edad de Inicio ECV	Tardío	Precoz
Demencia Subcortical	Mayor	Menor
Migraña	Menor	Mayor
Edad de inicio de migraña	Tardío	Precoz
Dislipidemia	Menor	Mayor
Leucoencefalopatía	Menor	Mayor

DISCUSION

Realizamos la descripción clínica cognitiva de una muestra de pacientes con CADASIL pertenecientes a dos familias multigeneracionales portadoras de la mutación R1031C (familia A) y C455R (familia B) en el gen Notch3 reportadas en Antioquia (Lopera et.al.2000). El objetivo de este estudio fue realizar una descripción del desempeño cognitivo mediante la aplicación de un protocolo amplio

neuropsicológico que evalúa diversas funciones cognitivas y que permita realizar una correlación fenotipo-genotipo.

Características sociodemográficas: La población en estudio proviene de las áreas rurales del departamento de Antioquia. Las labores a las cuales se dedican los hombres son la agricultura, ganadería y comercio y las mujeres se dedican a las labores domésticas. No obstante, la familia B es de un perfil mas urbano. Son de estrato socioeconómico medio-bajo. La edad de inicio y el tiempo de evolución en estas poblaciones sugieren que el grupo portador de la mutación R1031C presenta un inicio más tardío y de mas rápida evolución de la enfermedad en contraste con la familia portadora de la mutación C455R, la cual presenta una edad de inicio mas temprano y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad. La edad de inicio de la demencia para la mutación R1031 fue de 51,14 y en la C455R solo 1 caso con demencia de inicio a los 65 años y 3 años de evolución. Estos hallazgos son concordantes con los reportados en la literatura, los cuales muestran variabilidad tanto en la edad de inicio (entre los 30 y 50 años) (Dichgans, M., et.al., 1998; Amberla, K. et. al., 2004; F. Buffon. et. al. 2006) como en el tiempo promedio de evolución (entre 10 a 26 años) (Dichgans, M., et.al., 1998; Sempere, A.P. et.al., 2004; F. Buffon. et. al. 2006; Marrero, F.C. et.al., 1999).

Las correlaciones fenotipo-genotipo se realizaron a través de varios análisis que permitieran identificar posibles marcadores neuropsicológicos. Un primer análisis contempló todos los afectados del grupo de la mutación R1031C y todos los afectados de la mutación de la mutación C455R. Se evidencian diferencias entre los dos grupos, observando ejecuciones con mayor compromiso en los portadores de la mutación R1031C que en los de la mutación C455R, en los dominios cognitivos de memoria visual (figura de rey evocación y praxias construccionales evocación CERAD), praxias visoconstruccionales (figura de Rey copia) y pruebas de reconocimiento (CERAD). La presencia de intrusiones se evidencia con mayor frecuencia en la familia B, quienes presentan menos trastornos cognitivos. En cuanto a las escalas funcionales no se encontraron diferencias significativas excepto en la escala de quejas de memoria la cual es mucho más alta, como era de esperarse en el grupo con mayor prevalencia de demencia (familia A).

Los análisis realizados en cuanto a la edad de inicio, tiempo de evolución, número de eventos vasculares muestran significancia estadística. La variable escolaridad mostró significancia estadística, entre la comparación de los dos grupos en tres de los análisis realizados, la media para la familia A fue de 3 años y para la familia B fue de 6 años. Los portadores de la mutación R1031C mostraron menor escolaridad frente a los portadores de la C455R. Se encontró mayor compromiso en sustancia blanca, según puntajes Scheltens (tabla 1) en la familia B. Sin embargo el grupo de la familia B presenta menor deterioro cognitivo y presencia de demencia que el grupo de la familia A, grupo este de pacientes que evidencia un patrón de deterioro cognitivo múltiple, mostrando ejecuciones deficientes que comprometen dominios cognitivos de en memoria visual, pruebas de reconocimiento de información verbal, intrusiones y funciones visoconstruccionales, las cuales muestran un patrón de compromiso cortico-subcortical. Nuestros estudios difieren de otros en donde el patrón que evidencian es más de tipo fronto-subcortical (Sempere, A.P.et.al.,2004), pero están en concordancia con otros investigadores que sugieren un compromiso cortico-subcortical I (Taillia.H.et.al.1998).

Un segundo análisis se realizó entre los grupos R1031C (familia A) y C455R (familia B) que presentaron ECV. Los hallazgos sugieren mayores alteraciones en los sujetos portadores de la mutación R1031 que en los sujetos portadores de la mutación C455R en los dominios cognitivos de: atención, memoria, lenguaje y praxias visoconstruccionales. La ejecución del grupo de la mutación R1031C fue más pobre que los de la mutación C455R. Las pruebas muestran déficit en test que miden atención (prueba de Cancelación de la A, total de omisiones y tiempo), sugiriendo alteraciones y deterioro de la atención

de tipo sostenido, con marcada lentificación. Estos datos están en concordancia con la mayoría de los estudios realizados en poblaciones portadoras de CADASIL (Dichgans et. al., 1998; Trojano, et .al.,1998; Taillia,H.et.al.1998). Las alteraciones en la atención se han puesto en evidencia en varios trabajos (Amberla, et.al.2004; Trojano,et.al.1998), donde se observan déficit en la velocidad del procesamiento de la información y marcada lentificación en las ejecuciones. Los sujetos de la mutación R1031C muestran alteraciones en las pruebas de memoria a corto plazo (de lista de palabras CERAD), en pruebas de reconocimiento de la información verbal (prueba de reconocimiento CERAD) y en memoria visual (figura de Rey y praxias evocación CERAD). Los estudios realizados por otros investigadores han encontrado alteración en la memoria de trabajo (memoria a corto plazo), relacionada con la disfunción ejecutiva (Sempere,A.P. et.al.,2004) y en la memoria episódica (Dichgans et. al., 1998). También se observan diferencias significativas en la presencia de intrusiones, en mayor grado en los portadores de la mutación C455R. Este hallazgo clínico se vé con cautela debido a que un paciente del grupo con el genotipo C455R presentó 12 intrusiones lo que aumentó mucho el promedio de intrusiones en este grupo. El compromiso de la denominación (Test de Kaplan-bateria de CERAD), sugiere la presencia de anomia. Las alteraciones en pruebas de categorización semántica (test de categorías de animales FAS) se evidencia con mayor compromiso en la mutación R1031C. Estos hallazgos no se reportan en otros estudios (Taillia,H.et.al.1998; Marrero,F.C.1999). Las habilidades visoconstruccionales medidas a través de la ejecución de la figura de Rey muestran un pobre desempeño, lo que evidencia la presencia de apraxia construcciona. Estos hallazgos son consistentes con los reportados por otras investigaciones (Dichgans et. al., 1998; Amberla. Et.al. 2004).

Un tercer análisis reveló diferencias significativas entre los sujetos de la familia A que presentaron ECV y los sujetos de la misma familia que no presentaban ECV pero que tenían alteración en RM. En este grupo se observan diferencias en los dominios de atención y fluidez semántica. Las pruebas de Cancelación de la A y fluencia semántica arrojan bajos resultados en los sujetos portadores de la mutación R1031C que presentan ECV en comparación de quienes no lo han presentado pero que presentan leucoencefalopatía.

Un cuarto análisis evidencia diferencias significativas entre los sujetos de la familia A que presentaron demencia y los sujetos de la misma familia que no presentaban demencia pero que tenían alteración en RM. Se observan diferencias significativas entre los dos grupos observándose deterioro cognitivo en el grupo con demencia en dominios cognitivos de praxias construccionales,

fluencia semántica, cálculo mental y escalas funcionales. Encontramos diferencias con los grupos anteriores en funciones que comprometen el cálculo y la funcionalidad, este último dato esperado por el compromiso progresivo de la enfermedad. No se evidencia significancia estadística en la escolaridad. (Tabla 3).

Comparando el fenotipo cognitivo de la familia A y B se observa que el genotipo R1031C a pesar de que tiene un inicio más tardío de la enfermedad y un menor tiempo de evolución presenta mayores alteraciones neuropsicológicas que el grupo con el genotipo C455R que presenta un inicio más precoz y una mayor evolución de la enfermedad. Se destaca de manera importante los hallazgos de correlación entre RM y deterioro cognitivo. Era de esperarse que entre mayor grado de leucoencefalopatía y compromiso de la sustancia blanca, mayor deterioro cognitivo; sin embargo estos análisis sugieren patrones diferentes: el grupo de la familia B presenta mayor compromiso de sustancia blanca y menor presencia de deterioro cognitivo. Es posible que el daño de sustancia blanca medido por RM no dé cuenta del estado de deterioro en los pacientes de la familia A, se requiere entonces proseguir el estudio con otras técnicas de neuroimagen más sensibles a daños neuronales difusos u otros tipos de lesiones. La otra posibilidad es que en la familia A exista un mayor número de infartos subcorticales que en el grupo de la familia B, pero el número de infartos no fue tenido en cuenta en este estudio.

El perfil de deterioro cognitivo sugiere el de la demencia subcortical con mayor compromiso en funciones que intervienen habilidades motoras finas como las praxias constructivas. El compromiso de la memoria visual se observa como constante en el análisis de las comparaciones entre los diferentes grupos, al igual que las tareas de reconocimiento verbal mostrando esta última un comportamiento cognitivo especial en cuanto a tareas usualmente no comprometidas en los pacientes con patrones subcorticales.

En conclusión se encuentran diferencias entre los pacientes de la mutación R1031C frente a los pacientes de la mutación C455R en cuanto a la edad de inicio, tiempo de evolución de la enfermedad, escolaridad, deterioro cognitivo, grado de daño de la sustancia blanca y presencia de demencia. La expresión fenotípica en la población portadora de la mutación R1031C parece estar asociado a mayor deterioro cognitivo, inicio tardío y agresivo, con progresión a la demencia, frente a los portadores de la mutación C455R cuya expresión fenotípica parece estar asociada a menor deterioro cognitivo, inicio temprano y curso menos agresivo. Variables como edad, tiempo de evolución, número de eventos vasculares, grado de alteración en sustancia blanca no parecen estar

correlacionados con la severidad cognitiva. El fenotipo clínico de pacientes de la mutación R1031C muestran mayor deterioro cognitivo que los de la mutación C455R, lo cual sugiere que las formas genéticas difieren entre sí en la presentación de los perfiles cognitivos, inicio y evolución del cuadro clínico de pacientes con CADASIL. Esta investigación además de establecer los perfiles clínicos cognitivos y funcionales en CADASIL explora la relación de variables que pueden incidir en las diferencias cognitivas en diversos grupos de poblaciones-portadoras-de-mutaciones-específicas.

BIBLIOGRAFIA

- Amberla K, Waljas M, Tuominen S, Almkvist O, Poyhonen M, Tuisku S(2004). Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke*. 35(7):1598-1602.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4Th Revision ed. Washington DC: 1994
- Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, Lopez E, Frosch MP, Sepulveda-Falla D, Gutierrez JE(2002). C455R notch3 mutation in a Colombian CADASIL kindred with early onset of stroke. *Neurology* .59(2):277-279.
- Blanco MR, Aguado Balsas AM, Blanco, E, Lobo RB, Vera DLP (2001). The Cadasil síndrome: a model of subcortical-cortical disconnection. *Rev Neurol*;32(8):750-754
- Birkett, D. Meter(1998) *Psiquiatría clínica y accidente cerebrovascular cerebral*. Editorial Masson. España. Pag 7-9.
- Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger (1998). The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* . 44(5):731-739
- Uribe CS, Jimenez I, Mora MO, Arana A, Sanchez JL, Zuluaga L et al. (1997) Epidemiology of cerebrovascular diseases in Sabaneta, Colombia. *Rev Neurol* . 25(143):1008-1012.
- F. Buffon, R. Porcher, K. Hernandez, A. Kurtz, S. Pointeau, K. Vahedi, M-G. Bousser, H. Chabriat. (2006) Cognitive profile in CADASIL. *J. Neurology Neurosurg Psychiatry* .77:175-180.
- Heaton R. *Wisconsin Card Sorting Test: Manual*. 1981.
- Junque C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jodar M, Ribas JC (1990). Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch Neurol* .47(2):151-156.
- Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 32(9):632-637.
- Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. (2002) CADASIL: a common form of hereditary

- arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol.* 12(3):371-384.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz, RW, Jackson, BA, Jaffe, MV (1993) Studies of illness in the aged the index. Of adl:standardized measure of Biological and Psychosocial function. *JAMA*;185:914-919 121
- Lawton MP, Brody EM(1969)Assessment of older people:self-maintaining and instrumental activities of daily living.*Gerontologist*;9(3):179-186
- Lopera F, Arboleda J, Moreno S, Almeida N, Cuartas M, Arcos-Burgos M(2000) Clinical characteristics of hereditary cerebrovascular disease in a large family from Colombia]. *Rev Neurol.* 31(10):901-907.
- Mahoney FI, Barthel DW.(1965) Funtional evaluation: The Barthe l index, *md state med j.*14.61-65
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 39(9):1159-1165.
- Marrero FC, Diez TE, Arpa GJ GJ, Barreiro TP(1999). Cerebral arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy with dominant autosomal inheritance (CADASIL). Clinical and morphological study.*Neurologia*;14(6):275-282
- Osterrieth P. Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie* 1944; 30:205-220.
- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A.(1980) Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7(5):486-488.
- Sempere AP, Perez-Tur J, Garcia-Barragan N, Selles J, Medrano V, Mola S.(2004) Clinical and neuroimaging findings in a family with CADASIL associated to C475T mutation]. *Rev Neurol.* 38(1):37-41.
- Trojano L, Ragno M, Manca A, Caruso G(1998). A kindred affected by cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). A 2-year neuropsychological follow-up. *J Neurol.* 245(4):217-222.
- Taillia H, Chabriat H, Kurtz A, Verin M, Levy C, Vahedi K (1998). Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovasc Dis.* 8(2):97-101.
- Weschler D. Manual for Wechsler adult intelligence scale. Revised. 1981.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*; 17(1):37-49. 32(8):750-754