

CADASIL e suas mutações no gene NOTCH3: relato de caso**CADASIL and its NOTCH3 gene mutations: case report****CADASIL y sus mutaciones en el gen NOTCH3: informe de caso**

DOI:10.34119/bjhrv8n6-401

Submitted: Nov 21th, 2025Approved: Dec 12^h, 2025**Bárbara Prado**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

Endereço: São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: bahfprado@gmail.com

Maria Eduarda Drago

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

Endereço: São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: mariaeduardadrango@gmail.com

Joselaine Maia

Graduada em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

Endereço: São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: josimaia15@gmail.com

Maria Júlia Silva

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

Endereço: São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: mjuliasilva514@gmail.com

Isabella Carvalho

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

Endereço: São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: isabellaacarvalho719@gmail.com

Isabelle Cicotti

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP)

Endereço: São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: isabellecmendes@hotmail.com

RESUMO

A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) constitui microangiopatia hereditária rara frequentemente

subdiagnosticada, sobretudo devido à inespecificidade dos sintomas iniciais e ao limitado reconhecimento clínico, justificando a necessidade de estudos que aprofundem seus aspectos diagnósticos. Objetivou-se, descrever, analisar e contextualizar o processo diagnóstico de um caso de CADASIL, enfatizando os achados clínicos, radiológicos e genéticos, bem como os desafios enfrentados até a confirmação da doença. Para tanto, conduziu-se uma pesquisa de abordagem qualitativa, estruturada como relato de caso, envolvendo revisão bibliográfica, análise documental de exames clínicos, neuroimagem e teste molecular. Observou-se o caso de uma mulher de 48 anos, diagnosticada após dois eventos isquêmicos e identificação da variante patogênica no éxon 7 do gene NOTCH3, com achados de ressonância magnética compatíveis com lesões hiperintensas da substância branca e infartos lacunares. Os resultados evidenciaram que fatores ambientais, como, hipertensão e tabagismo, modulam a expressão fenotípica e aceleram a progressão clínica. Conclui-se que o reconhecimento precoce da CADASIL depende da integração entre avaliação clínica, neuroimagem e diagnóstico genético, reforçando a relevância de ampliar a divulgação científica e a capacitação profissional para melhorar a acurácia diagnóstica e o manejo dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: CADASIL, gene NOTCH3, microangiopatia cerebral, infartos subcorticais, diagnóstico genético, relato de caso.

ABSTRACT

Autosomal Dominant Cerebral Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) is a rare hereditary microangiopathy that is often underdiagnosed, mainly due to the nonspecific nature of its early symptoms and the limited clinical recognition, which justifies the need for studies that deepen the understanding of its diagnostic aspects. This study aimed to describe, analyze, and contextualize the diagnostic process of a CADASIL case, emphasizing clinical, radiological, and genetic findings, as well as the challenges encountered until definitive confirmation of the disease. A qualitative research design was adopted, structured as a case report, involving a literature review, documentary analysis of clinical examinations, neuroimaging, and molecular testing. The case involved a 48-year-old woman diagnosed after two ischemic events and the identification of a pathogenic variant in exon 7 of the NOTCH3 gene, with magnetic resonance imaging showing hyperintense white matter lesions and lacunar infarcts. The results demonstrated that environmental factors such as hypertension and smoking modulate phenotypic expression and accelerate clinical progression. It is concluded that the early recognition of CADASIL depends on the integration of clinical evaluation, neuroimaging, and genetic testing, reinforcing the importance of expanding scientific dissemination and professional training to improve diagnostic accuracy and the management of affected individuals.

Keywords: CADASIL, NOTCH3 gene, cerebral microangiopathy, subcortical infarcts, genetic diagnosis, case report.

RESUMEN

La Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (CADASIL) es una microangiopatía hereditaria rara, frecuentemente infradiagnosticada debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales y al limitado reconocimiento clínico, lo que justifica la necesidad de estudios que profundicen en sus aspectos diagnósticos. El objetivo de este estudio fue describir, analizar y contextualizar el proceso diagnóstico de un caso de CADASIL, enfatizando los hallazgos clínicos, radiológicos y genéticos, así como los desafíos enfrentados hasta la confirmación definitiva de la enfermedad. Se llevó a cabo una investigación cualitativa, estructurada como un reporte de

caso, que incluyó revisión bibliográfica, análisis documental de exámenes clínicos, neuroimágenes y pruebas moleculares. Se observó el caso de una mujer de 48 años diagnosticada tras dos eventos isquémicos y la identificación de una variante patogénica en el exón 7 del gen NOTCH3, con resonancia magnética compatible con lesiones hiperintensas en la sustancia blanca e infartos lacunares. Los resultados evidenciaron que factores ambientales, como hipertensión y tabaquismo, modulan la expresión fenotípica y aceleran la progresión clínica. Se concluye que el reconocimiento temprano del CADASIL depende de la integración entre la evaluación clínica, las neuroimágenes y el diagnóstico genético, reforzando la relevancia de ampliar la difusión científica y la capacitación profesional para mejorar la precisión diagnóstica y el manejo de los individuos afectados.

Palabras clave: CADASIL, gen NOTCH3, microangiopatía cerebral, infartos subcorticales, diagnóstico genético, reporte de caso.

1 INTRODUÇÃO

A Arteriopatía Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) constitui uma disfunção genética rara de caráter autossômico predominantemente associada a ataques isquêmicos transitórios (AITs), recorrentes acidentes vasculares cerebrais (AVCs), e ao comprometimento cognitivo progressivo. Trata-se de uma angiopatía hereditária dos pequenos vasos cerebrais, que afeta artérias e arteríolas de pequeno calibre responsáveis pela perfusão cerebral. Essa disfunção vascular ocasiona na redução crônica do fluxo sanguíneo cerebral e subsequente degeneração da substância branca, resultando em manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas (PEREIRA, 2019).

A herança autossômica dominante implica que indivíduos portadores de uma única cópia do alelo mutado (heterozigotos) apresentam 50% de probabilidade de transmiti-lo à descendência, enquanto indivíduos homozigóticos, embora raros, têm 100% de probabilidade de transmiti-lo independentemente de seu sexo biológico (YUAN et al., 2024).

A patologia já foi considerada como uma doença extremamente rara, com prevalência estimada entre 1,3 a 4,1 casos por 100.000 adultos. Entretanto, estudos genômicos populacionais recentes têm demonstrado uma maior frequência de variantes patogénicas no gene NOTCH3 na população geral (YAMAMOTO et al., 2023), sugerindo que a doença pode estar significativamente subdiagnosticada por falta de conhecimento e entendimento sobre o assunto (BOSTON et al., 2024)

Os primeiros registros sobre a enfermidade datam a partir de 1977, sendo encontradas publicações de nomes como “demência hereditária multi-infarto” ou “encefalopatia vascular familiar crônica”, devido à presença de acidentes vasculares cerebrais (AVCs) recorrentes que

evoluíam progressivamente para um quadro de demência grave em adultos, frequentemente observada em múltiplos membros da mesma família (YAMAMOTO et al. 2024).

A partir da década de 1990, a arteriopatia passou a ser reconhecida como uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada por episódios recorrentes de infartos subcorticais e leucoencefalopatia. Essa definição foi estabelecida após a análise de 45 integrantes de uma mesma família de quatro gerações, permitindo elucidar o padrão genético. O exame de autópsia e histopatologia de um dos indivíduos afetados demonstrou espessamentos concêntricos das paredes arteriais, acompanhada de depósito de material osmofílico granular (MOG) e duplicação da lâmina elástica interna, achados típicos da fisiopatologia da CADASIL (YAMAMOTO et al. 2024).

O quadro clínico da CADASIL geralmente caracteriza-se por início precoce de enxaquecas com aura (DI DONATO et al., 2017), normalmente a partir da terceira década de vida (CHABRIAT et al., 2022). Posteriormente, surgem distúrbios psiquiátricos, como apatia, alterações de humor, depressão, seguidas por AVCs. Com a progressão da doença, o quadro evolui para o comprometimento cognitivo, à incapacidade motora, demência subcortical e, por fim, morte prematura, que ocorre entre a quarta e sexta décadas de vida (BOSTON et al., 2024).

A investigação das mutações no gene NOTCH3 podem ser realizadas por meio de exames de neuroimagens como a ressonância magnética (RM), considerada como a ferramenta mais eficaz para diagnóstico complementares e diferencial. Diversos achados radiológicos, como número de lacunas e o grau de atrofia cerebral, são cruciais para a diferenciação da CADASIL em relação a eventos isquêmicos esporádicos. No entanto, o teste genético molecular continua sendo o padrão-ouro para fechamento diagnóstico, pois é capaz de identificar mutações no gene NOTCH3, mesmo quando há ausência de evidências clínicas da doença (DI DONATO et al., 2017), como nos casos haver um familiar portador da doença.

Algumas informações fundamentais devem ser levantadas para analisar o gene. Em primeiro lugar, é imprescindível a análise do quadro clínico característico, que inclui uma ou mais obstruções subcorticais antes dos 60 anos, associadas a limitações cognitivas progressivas e à presença de lesões na substância branca encefálica, as quais podem ser detectadas por meio de RM. Além disso, o histórico familiar de arteriopatia CADASIL ou AVCs recorrentes é um fator determinante para o diagnóstico da doença (CHABRIAT et al., 2022).

2 JUSTIFICATIVA

Diante das pesquisas realizadas, constatou-se dificuldade significativa no diagnóstico precoce da CADASIL, uma vez que grande parte da população afetada desconhece sua condição e a doença ainda é pouco difundida na prática clínica. A escassez de estudos que integrem aspectos clínicos, genéticos e diagnósticos limita o estabelecimento de protocolos adequados de investigação. Conforme Gil (2005), a justificativa de uma pesquisa deve basear-se na relevância teórica, prática e social, evidenciando lacunas no conhecimento, cenário evidente na CADASIL. Assim, torna-se pertinente relatar e analisar este caso por meio de uma pesquisa qualitativa, contribuindo para o avanço do conhecimento científico, disseminação de informações e capacitação de profissionais, favorecendo o reconhecimento precoce e o aprimoramento das práticas diagnósticas.

3 METODOLOGIA

A pesquisa caracteriza-se como qualitativa, de natureza exploratória e descritiva, estruturada como relato de caso, conforme orientações metodológicas de Gil (2005), que destaca a relevância desse tipo de estudo para aprofundar o conhecimento sobre fenômenos específicos e pouco investigados. Os dados foram obtidos por meio de pesquisa bibliográfica e análise documental. A análise documental incluiu laudos clínicos, exames de imagem, como ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC), e testes genéticos responsáveis pela confirmação diagnóstica, com ênfase nas alterações da substância branca e artérias cerebrais relacionadas à mutação no gene NOTCH3. A revisão bibliográfica complementou a análise, permitindo contextualizar achados clínicos e laboratoriais e discutir métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

4 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é descrever e analisar o processo diagnóstico de uma paciente com CADASIL, em uma pesquisa de abordagem qualitativa, integrando achados clínicos, radiológicos e genéticos, identificando manifestações clínicas relatadas, descrevendo os exames de imagem e testes genéticos que confirmaram o diagnóstico, analisando fatores ambientais associados à progressão da doença e discutindo as dificuldades encontradas ao longo do percurso diagnóstico.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi desenvolvido em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012, que estabelece diretrizes e normas para pesquisas envolvendo humanos. A participação da paciente ocorreu somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo ciência quanto aos objetivos, riscos e benefícios, bem como o direito de desistência a qualquer momento. Todos os dados fornecidos foram tratados de forma sigilosa, conforme a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709/2018), assegurando confidencialidade e proteção das informações pessoais.

6 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) constitui uma doença hereditária monogênica que acomete os pequenos vasos cerebrais, decorrente de variantes patogênicas no gene

NOTCH3, o qual possui 33 exons e está localizado no cromossomo 19p13. (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025)

Essa condição caracteriza-se pela ocorrência recorrente de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e pelo comprometimento progressivo da substância branca encefálica. Apesar dos avanços no campo da genética, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e na progressão da doença permanecem apenas parcialmente elucidados. É reconhecida como um modelo ‘puro’ de doença dos pequenos vasos cerebrais (DCV) e de demência vascular, uma vez que se manifesta de forma independente, sem associação com outras patologias concomitantes. (BOSTON, 2024) O receptor NOTCH3 é constituído por três domínios, um extracelular (N3ECD), um transmembranar (N3TMD) e um intracelular (N3ICD), sendo expressados em células musculares lisas vasculares (CMLVs) e pericitos de pequenas artérias. As variantes patogênicas do NOTCH3 promovem alterações no dobramento proteico, resultando no acúmulo do fragmento extracelular da proteína (NOTCH3ECD) na membrana plasmática das CMLVs e dos pericitos. Esse processo está relacionado a manifestações como acidente vascular cerebral (AVC), enxaqueca com aura (MA), comprometimento cognitivo progressivo e distúrbios psiquiátricos (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Do ponto de vista histopatológico, observa-se a deposição de material osmiofílico granular (MOG) nas paredes vasculares, em áreas de degeneração ou adjacentes a essas regiões.

Esse achado constitui uma das principais características da doença (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

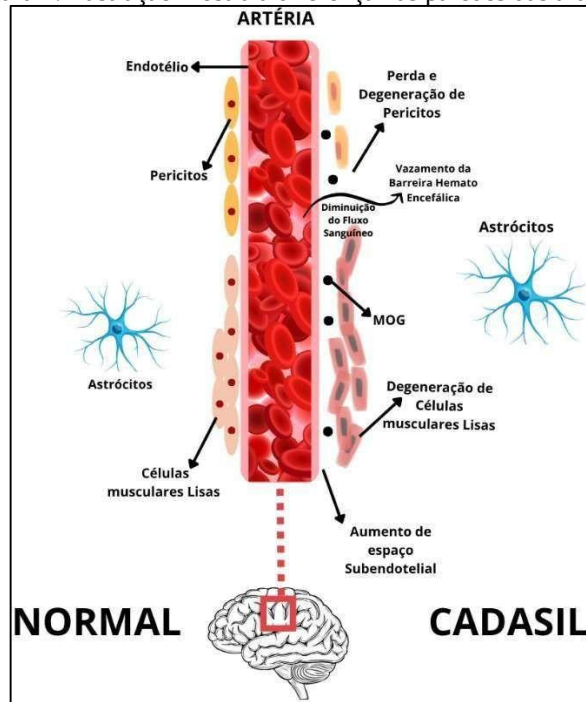
A matriz extracelular desempenha função central na fisiopatologia da CADASIL, contribuindo para o aumento precoce do espaço subendotelial. Entre as alterações estruturais, destacam-se a desorganização das CMLVs, o acúmulo de MOG e a degeneração progressiva dos pericitos, culminando na perda de contato entre endotélio e pericitos. Tais modificações resultam em disfunção neuro vascular e gliovascular, comprometimento da barreira hematoencefálica, redução da complacência vascular, ocorrência de microsangramentos e dilatação dos espaços perivasculares, evidenciando o envolvimento crítico dos pericitos na evolução da doença. (BOSTON, 2024)

Entre os moduladores do fenótipo clínico, a heterogeneidade fenotípica da CADASIL decorre da interação entre fatores genéticos e ambientais, como hipertensão arterial e tabagismo que exercem influência significativa, ainda que não configurem causas primárias. A hipertensão arterial intensifica a rigidez vascular, acelera a deposição de MOG e aumenta a carga de hiperintensidades da substância branca (WMHs), especialmente em indivíduos geneticamente predispostos. O tabagismo, por sua vez, amplifica o estresse oxidativo, potencializando o comprometimento cognitivo em sinergia com as mutações do NOTCH3 (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Na CADASIL, a degeneração de células musculares lisas e pericitos, células de suporte dos capilares responsáveis pela estabilidade vascular, regulação do fluxo sanguíneo e reparo da barreira hematoencefálica (BBB), leva à fragilidade dos vasos, diminuição do fluxo cerebral e vazamento da barreira hematoencefálica. Essas alterações promovem microangiopatia, inflamação e lesões neuronais, contribuindo para a disfunção cognitiva e sintomas neurológicos característicos. Além disso, depósitos extracelulares de MOG, localizados em torno das CMLVs, representam uma marca patológica do CADASIL, associada a mutações no gene NOTCH3, sendo fundamentais para o diagnóstico histopatológico (BOSTON, 2024).

A lâmina basal, camada de matriz extracelular que sustenta as células endoteliais dos capilares, é essencial para a integridade da BBB e para a adesão celular. Os astrócitos, que envolvem os capilares, regulam a passagem de nutrientes, mantêm a homeostase cerebral, fornecendo suporte metabólico aos neurônios. As células endoteliais controlam o transporte seletivo de substâncias, a permeabilidade vascular e o fluxo sanguíneo, enquanto as células musculares lisas modulam a contração e o relaxamento da parede vascular, regulando o diâmetro dos vasos e a perfusão cerebral (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Figura 1. Ilustração mostra a diferença nas paredes das artérias.



Fonte: Imagem elaborada pelos autores do artigo.

Embora a sinalização anômala do NOTCH3 seja amplamente reconhecida, seu papel definitivo ainda não está totalmente estabelecido. Evidências sugerem alterações no processamento e na apresentação do receptor, na interação com ligantes e na transdução do sinal, além de estudos indicarem possível participação da via de sinalização do TGF- β (BOSTON, 2024).

As mutações patogênicas localizam-se predominantemente nos éxons 2 a 24, os quais codificam 34 domínios de repetição semelhantes ao fator de crescimento epidérmico EGFr – domínios semelhantes ao fator de crescimento epidérmico presentes em receptores de membrana celular. O fator de crescimento epidérmico (EGF) é uma proteína sinalizadora endógena que exerce efeitos mitogênicos. Ao se ligar em seu receptor de membrana (EGFr) atua como mensageiro químico, regulando processos como o crescimento, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Atualmente, já foram identificadas mais de 300 variantes patogênicas distribuídas pelos 34 domínios do EGFr. Entre os fatores modificadores, a posição da mutação é considerada o mais relevante, visto que variantes nos seis primeiros domínios estão associadas a formas mais graves da doença em comparação às mutações localizadas entre os domínios 7 e 34. Contudo, a presença de casos clínicos relacionados a variantes em diferentes regiões do gene indica que a patogênese não pode ser explicada apenas pelas mutações iniciais, sugerindo a participação

de mecanismos adicionais ainda não totalmente compreendidos (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Variantes localizadas nos domínios semelhantes ao EGFr 1–6 estão associadas a apresentações mais precoces e graves, frequentemente relacionadas a acidente vascular cerebral (AVC). Já as mutações nos domínios EGFr 7–34 tendem a estar relacionadas a quadros de início tardio e evolução mais branda (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Cada subunidade EGFr do fragmento extracelular da proteína NOTCH3 (NOTCH3ECD) contém seis resíduos de cisteína, organizados em pontes dissulfeto. A presença de um número ímpar de cisteínas, característica comum nas mutações relacionadas à CADASIL, compromete a conformação estrutural normal, resultando em enovelamento proteico inadequado (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Estima-se que cerca de 98% das variantes patogênicas associadas à CADASIL correspondam a mutações missense, responsáveis pela substituição de um aminoácido por outro na proteína, levando ao ganho ou à perda de resíduos de cisteína. Embora menos comuns, também foram descritas mutações em sítios de splicing, que comprometem o processo de remoção dos íntrons durante a maturação do RNA, ocasionando retenção de éxons ou inclusão de íntrons e, conseqüentemente, originando proteínas alteradas ou disfuncionais. Além disso, relatos de pequenas deleções — caracterizadas pela perda de segmentos de DNA ou de partes de cromossomos — também foram documentados (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Do ponto de vista clínico, os déficits cognitivos constituem uma das principais manifestações, com destaque para o comprometimento da função executiva e da velocidade de processamento. Essas limitações tendem a evoluir progressivamente, culminando em quadros de demência vascular (DV) (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

Apesar dos avanços recentes e relevantes, o diagnóstico da arteriopatia cerebral CADASIL, ainda apresenta diversas lacunas, principalmente em função da complexidade de seus mecanismos fisiológicos, moleculares e histopatológicos. Contribui para esse cenário o conhecimento ainda limitado por parte de muitos profissionais da área de saúde sobre o assunto, trazendo mais um desafio para o reconhecimento precoce, especialmente devido a sobreposição de suas manifestações clínicas com outras patologias neurológicas e hereditárias como Ataques Isquêmicos Transitórios (AIT), Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM), Esclerose Múltipla (EM), e infecções do sistema nervoso central (SNC) (AMEER et al., 2021). Em decorrência de diagnósticos incorretos ou não realizados, a prevalência real da CADASIL na

população geral pode ser significativamente maior do que a estimada atual (ZHAO ET AL., 2025).

Diante desse obstáculo, torna-se imprescindível a realização de uma avaliação minuciosa de suas manifestações clínicas, representando o principal mecanismo para identificação precoce da doença. Essa investigação deve ser complementada com exames de neuroimagens como a ressonância magnética, que permite uma visualização detalhada sobre as alterações típicas da arteriopatia, bem como testes genéticos, que permitem a identificação de variantes do gene NOTCH3, considerado como marcador diagnóstico da CADASIL (BOSTON, 2024).

Com base na necessidade de uma avaliação detalhada, destaca-se o papel central da ressonância magnética (RM), que se tornou uma das ferramentas diagnósticas mais relevantes na avaliação de pacientes com suspeita de CADASIL. Através da RM é possível identificar alterações estruturais típicas da doença antes mesmo do aparecimento dos sintomas. As primeiras lesões podem ser detectadas a partir dos 35 anos, e estudos sugerem que alterações de sinal podem surgir 10 a 15 anos antes das manifestações clínicas, reforçando o papel da RM como método sensível para detecção precoce.

As sequências ponderadas em T2 e FLAIR são especialmente úteis para evidenciar as hiperintensidades da substância branca (HSB), que aparecem de forma simétrica e progressiva (SCHOEMAKER et al., 2019). Os achados mais característicos incluem o acometimento do polo temporal anterior e da cápsula externa, regiões cujo envolvimento é considerado altamente sugestivo de CADASIL e ajuda a diferenciá-lo de outras doenças de pequenos vasos. Além disso, a RM frequentemente demonstra pequenos infartos lacunares e áreas de desmielinização na substância branca, tanto em regiões periventriculares quanto subcorticais. Esses achados refletem o processo vasculopático crônico decorrente das mutações no gene NOTCH3, que afetam a integridade das artérias de pequeno calibre (SCHOEMAKER et al., 2019).

Com a progressão da doença, podem surgir microhemorragias cerebrais (CMB) identificadas principalmente em sequências T2 ou SWI, bem como sinais de atrofia cerebral difusa ou regional, que reforçam o comprometimento estrutural cumulativo. Embora a RM desempenhe papel central na suspeita clínica e na caracterização das lesões típicas da doença, ela não permite distinguir de forma definitiva a CADASIL de outras vasculopatias hereditárias ou esporádicas. Por esse motivo, a confirmação diagnóstica requer métodos complementares (SCHOEMAKER et al., 2019).

Dessa forma, o sequenciamento genético do NOTCH3 permanece como o padrão ouro para o diagnóstico definitivo de CADASIL, sendo essencial para confirmar a mutação

responsável pela doença e permitir o rastreamento familiar, contribuindo para o diagnóstico precoce e o adequado aconselhamento genético (DI DONATO et al., 2017).

7 RELATO DE CASO

7.1 ANAMNESE – 18/07/2023 – PRIMEIRO AVC

Paciente A.P.M.F.P., sexo feminino, 48 anos de idade, compareceu à unidade de emergência hospitalar acompanhada de sua filha.

Na admissão, apresentou-se desorientada, com alterações visuais, dificuldade na articulação da fala e parestesia súbita unilateral, indicativo de comprometimento neurológico. Informou também que durante o dia havia sentido cefaleias intensas e muita náusea, porém, sem vômitos. Relatou histórico familiar de acidentes vasculares cerebrais (AVCs) recorrente, considerado um fator de risco relevante.

7.2 CONDUTA

Durante a avaliação médica não foram solicitados exames laboratoriais ou de imagem para investigação diagnóstica. A conduta terapêutica adotada constituiu-se na administração endovenosa de ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos, na tentativa de estabilizar o quadro clínico.

A paciente ficou em observação até a manhã seguinte, apresentando melhora dos sintomas e então recebendo alta hospitalar após reavaliação.

7.3 HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

A hipótese diagnóstica formulada pela equipe médica sugeria crise de ansiedade aguda.

7.4 ANAMNESE – 28/03/2024 – SEGUNDO AVC

A paciente retornou ao pronto atendimento relatando novos episódios de comprometimento na articulação da fala. Considerando o histórico anterior, foi admitida para observação e avaliação diagnóstica.

Durante a admissão, encontrava-se consciente e orientada, apresentando disartria leve, sem alterações motoras evidentes. Relatou a ausência de hábito tabagista, não etilista, porém, apresentava sobrepeso. Foram realizados exames laboratoriais iniciais, os quais não evidenciaram alterações significativas.

Considerando o histórico familiar de AVCs e o quadro clínico recorrente, a neurologista responsável pelo caso indicou a necessidade de investigação por imagem para avaliação de possível comprometimento microvascular cerebral.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio evidenciou áreas de hipoatenuação na substância branca, de aspecto inespecífico, porém com padrão comumente associada a microangiopatia. Também foram observadas hipoatenuações focais na substância branca do lobo frontal esquerdo, em região periventricular, e no centro semi-oval esquerdo, compatíveis com alterações sequelares (Figura 2).

7.5 HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Diante dos achados da TC, surgiu a suspeita de angiopatia cerebral crônica associadas a lesões isquêmicas antigas. Assim a hipótese principal passou a incluir doença cerebrovascular de origem microangiopática, descartando então a sugestão inicial de crise de ansiedade aguda.

Para maior precisão diagnóstica, foi prescrita ressonância magnética (RM) encefálica, a fim de confirmar e caracterizar as alterações visualizadas na TC. O exame evidenciou lesão lacunar de hipersinal em DWI, localizada no braço posterior da cápsula interna esquerda, compatível com infarto lacunar isquêmico agudo, provavelmente, devido a microangiopatia (Figura 3).

Também foram observados focos hiperintensos em T2/FLAIR na substância branca periventricular e subcortical (Figura 4), além de focos hiperintensos sugestivos de micro-hemorragias antigas em T2/SPIR (Figura 5), reforçando o diagnóstico de comprometimento microvascular cerebral.

7.6 CONDUTA

Após os achados de imagem, a paciente foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva (UTI), permanecendo por um curto período apenas com intuito de realização de ecocardiograma e ecodopplercardiograma, exames que não houveram alterações significativas, podendo descartar outras possíveis doenças.

Após finalização e resultado dos exames a paciente obteve alta médica da UTI e foi encaminhada para a internação clínica convencional, onde permaneceu por cinco dias. Durante a estadia manteve acompanhamento médico frequente, monitoramento constante e realizou exames laboratoriais complementares para monitoramento de possíveis variações emergentes.

Durante a evolução clínica, considerando o histórico familiar e avaliação dos achados radiológicos, foi levantada a suspeita de doença genética compatível com CADASIL (Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominantes com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia), condição que poderia explicar a sintomatologia neurológica característica da paciente, sendo causadas por mutações no gene NOTCH3.

Dessa forma, foi solicitado exame genético molecular, considerado padrão-ouro para confirmação diagnóstica. Após a estabilização do quadro clínico, a paciente recebeu alta hospitalar, com orientação para acompanhamento neurológico e multidisciplinar periódico, além do monitoramento clínico contínuo.

Após aproximadamente três meses, o resultado foi confirmatório para a presença de mutações no gene NOTCH3, localizado no cromossomo 19, éxon 7 (Figura 6), região associada a formas clínicas de manifestação tardia e curso mais brando da doença (HEIDARI; TAGHIZADEH; VAKILI, 2025).

7.7 TERAPÊUTICAS ADOTADAS

Após a confirmação diagnóstica de CADASIL, a abordagem terapêutica escolhida foi direcionada ao controle sintomático e à prevenção de novos eventos isquêmicos, uma vez que não há tratamento de eficácia comprovada capaz de interromper a progressão da doença, de natureza genética, degenerativa e irreversível.

O protocolo terapêutico incluiu o uso de anti-hipertensivos, antiagregantes plaquetários, ansiolíticos, reguladores de humor e estatinas, todos com o objetivo da melhora da qualidade de vida da paciente e prevenindo contra outros eventos cerebrovasculares. O Controle rigoroso da pressão arterial e dos níveis lipídicos é considerado essencial, pois estão diretamente relacionados à aceleração da microangiopatia.

Além disso, foi encaminhada para acompanhamento neurológico periódico a cada 60 dias para ajustes de medicações e avaliação clínica, além de realização de exames anuais para controle da evolução do quadro clínico e adequações das condutas. Junto a isso, foi indicado o acompanhamento multidisciplinar com nutricionistas, psicólogos e psiquiatras.

Figura 2. Laudo de Tomografia Computadorizada.

Sr(a):	[REDACTED]	Data/Hora Atend.:	28/03/2024 - 18:50:33
Idade:	49ano(s) (09/04/1975)	Nro. da OS.:	013-56927-549
Dr(a):	[REDACTED]	Liberado em:	16/04/2024 - 18:03:34
Exame:	TC - CRÂNIO		1 / 1

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO

TÉCNICA:
Aquisição multirrotacional, sem a aplicação intravenosa de contraste.

RELATÓRIO:
Estruturas ósseas alinhadas, sem sinais de fraturas.
Espaços líquóricos subaracnóides com amplitude preservada.
Extensos focos de hipotenuação da substância branca supratentorial, periventricular e subcortical, coalescentes, sem efeito atrófico ou tumefativo significativo, de aspecto inespecífico.
Hipotenuações focais na substância branca do lobo frontal esquerdo, periventricular, e no centro semi-oval esquerdo, sequelares.
Sistema ventricular de dimensões e morfologia preservadas.
Estruturas da linha mediana centradas.
Ausência de sinais de hemorragia aguda.

OPINIÃO:
Extensos focos de hipotenuação da substância branca supratentorial, de aspecto inespecífico, porém habitualmente relacionados a microangiopatia, embora acentuada para a faixa etária.
Hipotenuações focais na substância branca do lobo frontal esquerdo, periventricular, e no centro semi-oval esquerdo, sequelares.
Caso indicação clínica, a correlação com ressonância magnética de encéfalo poderá trazer informações adicionais.

Fonte: Exame fornecido pela paciente. Realizado no período de internação hospitalar 28/03/2024.

Figura 3. Laudo de Ressonância Magnética

Sr(a):	[REDACTED]	Data/Hora Atend.:	28/03/2024 - 21:55:22
Idade:	49ano(s) (09/04/1975)	Nro. da OS.:	[REDACTED]
Dr(a):	[REDACTED]	Liberado em:	16/04/2024 - 18:05:22
Exame:	RM - CRÂNIO		1 / 2

RESSONÂNCIA DO ENCÉFALO

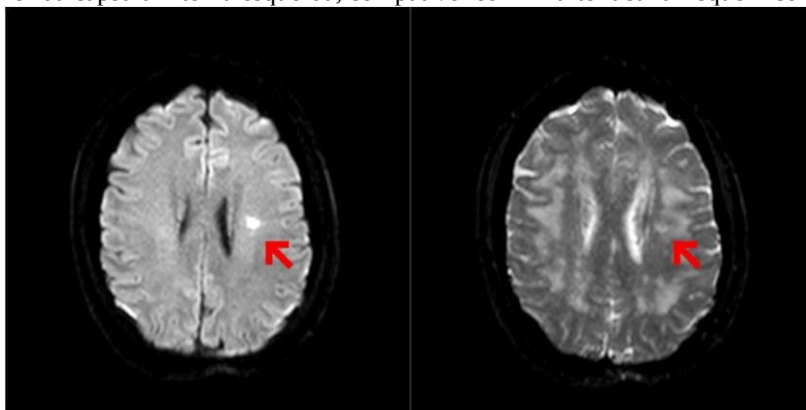
TÉCNICA DE EXAME:
As imagens de ressonância magnética foram obtidas nas sequências Sagital T1, Axial T2, Axial difusão, Axial FLAIR, Axial gradiente eco, Coronal IR e Axial T1 pós-contraste.

OS SEGUINTE ASPECTOS FORAM OBSERVADOS:
Lesão lacunar de hipersinal em T2 com restrição no estudo de difusão da molécula de água, localizado no braço posterior da cápsula interna esquerda, correspondendo à infarto lacunar isquêmico agudo, de provável natureza embólica. Correlacionar com dados clínicos da paciente.
Prováveis lacunas isquêmicas antigas na topografia do joelho do corpo caloso e núcleos da base à esquerda. Correlacionar com dados clínicos da paciente.
Diminutos focos hiperintensos em T2/FLAIR comprometendo a substância branca periventricular e subcortical de ambos os hemisférios cerebrais e tronco cerebral, de aspecto indeterminado ao método, podendo estar relacionado à alteração da mielina, doença de pequenos vasos ou focos de gliose. Correlacionar com dados clínicos e laboratoriais da paciente.
O sistema ventricular é de topografia, morfologia e dimensões normais.
Não evidenciamos distorção das estruturas da linha média.
Diminutos focos puntiformes hipointensos na sequência gradiente eco esparsos em ambos os hemisférios cerebrais, podendo corresponder à focos de calcificação ou depósito de hemossiderina por micro hemorragia antiga. Correlacionar com dados clínicos e laboratoriais da paciente.
Hipocampus e porção medial de ambos os lobos temporais de aspecto preservado ao método, feita pela análise qualitativa.
Aspecto anatômico das cisternas da base.
Discreto espessamento mucoso / secreção acumulada no interior do seio maxilar esquerdo e algumas células etmoidais.

IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA: Avaliação por ressonância magnética do encéfalo revelando:
Lesão lacunar de hipersinal em T2 com restrição no estudo de difusão da molécula de água, localizado no braço posterior da cápsula interna esquerda, correspondendo à infarto lacunar isquêmico agudo, de provável natureza embólica. Correlacionar com dados clínicos da paciente.
Prováveis lacunas isquêmicas antigas na topografia do joelho do corpo caloso e núcleos da base à esquerda. Correlacionar com dados clínicos da paciente.
Diminutos focos hiperintensos em T2/FLAIR comprometendo a substância branca periventricular e subcortical de ambos os hemisférios cerebrais e tronco cerebral, de aspecto indeterminado ao método, podendo estar relacionado à alteração da mielina, doença de pequenos vasos ou focos de gliose. Correlacionar com dados clínicos e laboratoriais da paciente.
Diminutos focos puntiformes hipointensos na sequência gradiente eco esparsos em ambos os hemisférios cerebrais, podendo corresponder à focos de calcificação ou depósito de hemossiderina por micro hemorragia antiga. Correlacionar com dados clínicos e laboratoriais da paciente.
Discretos sinais de sinusopatia no interior do seio maxilar esquerdo e algumas células etmoidais.
Demais achados descritos acima no texto.
AS/ml

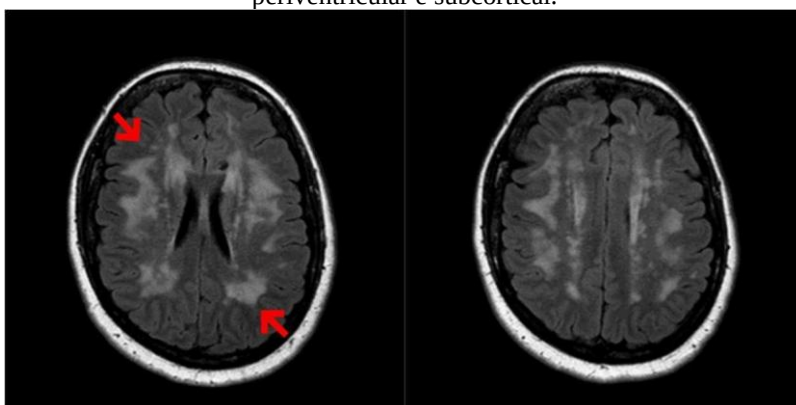
Fonte: Exame fornecido pela paciente. Realizado no período de internação hospitalar 28/03/2024.

Figura 4. Exames de RM de sequência DWI da participante Lesão lacunar de hipersinal localizada no braço posterior da cápsula interna esquerda, compatível com infarto lacunar isquêmico agudo.



Fonte: Exame fornecido pela paciente. Realizado no período de internação hospitalar 28/03/2024.

Figura 5. Exames de RM de sequência T2/FLAIR da participante. Focos hiperintensos na substância branca periventricular e subcortical.



Fonte: Exame fornecido pela paciente. Realizado no período de internação hospitalar 28/03/2024.

Figura 6. Teste genético para CADASIL mostrando variante patogênica no gene NOTCH3 (c.1162T>C; p.Cys388Arg), em heterozigose.

RESULTADO DO TESTE GENÉTICO PARA ARTERIOPATIA CEREBRAL AUTOSSÔMICA DOMINANTE COM INFARTOS SUBCORTICAIS E LEUCOENCEFALOPATIA (CADASIL)						
Material: Sangue total						
Indicação clínica: O sequenciamento deste painel foi indicado para avaliação de risco para Arteriopatia Cerebral Autoossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL). Este é um relatório confidencial que visa resumir as informações relativas ao resultado deste teste genético.						
RESULTADO						
Foi identificada uma variante provavelmente patogênica, em heterozigose, no gene NOTCH3.						
ACHADOS COMPLEMENTARES						
Não foram encontradas variantes de significado clínico indeterminado (VUS).						
RESULTADO E INTERPRETAÇÃO						
• SNV						
Condição Clínica	Herança	Gene	Posição cromossômica	Variante	Zigossidade	Classificação
Arteriopatia cerebral com infarto subcortical e leucoencefalopatia 1 [OMIM: 125310]	autossômica dominante	NOTCH3	chr19: 15.300.114	NM_000435.3: c.1162T>C; p. (Cys388Arg)	heterozigose (55,93%)	provavelmente patogênica

Fonte: Exame fornecido pela paciente. Realizado no período pós internação hospitalar, 28/06/2024.

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo evidenciaram que a paciente apresentou manifestações clínicas e radiológicas compatíveis com CADASIL, incluindo hiperintensidades difusas na substância branca, presença de infartos lacunares e acometimento característico dos polos temporais anteriores e da cápsula externa, observados por meio de exames de neuroimagem. Esses achados constituem um padrão amplamente descrito na literatura como sugestivo da doença (YAMAMOTO et al., 2023).

A análise genética confirmou a presença de mutação patogênica no gene NOTCH3, reforçando seu papel central na etiologia da CADASIL, conforme descrito no presente caso. Estudos anteriores demonstram que alterações no número de resíduos de cisteína no domínio extracelular do receptor NOTCH3 resultam em enovelamento proteico inadequado e acúmulo de material osmiofílico granular (MOG) nas paredes vasculares (MIZUNO et al., 2020). Os achados deste estudo corroboram essa evidência, uma vez que a paciente apresentou alterações compatíveis com degeneração de células musculares lisas vasculares e pericitos, comprometendo a integridade da parede vascular e contribuindo para a disfunção microvascular progressiva (HEIDARI et al., 2025).

Quando comparados à literatura, os achados clínicos e radiológicos observados neste caso demonstram forte concordância com o padrão típico da doença, especialmente no que se refere à progressão das lesões e distribuição anatômica das alterações encefálicas. Além disso, reforçam que, embora a neuroimagem seja fundamental na suspeita diagnóstica, o sequenciamento genético permanece como padrão-ouro para confirmação da CADASIL, principalmente em casos com manifestações compatíveis ou histórico familiar positivo (DI DONATO et al., 2017).

Os resultados deste estudo apresentam implicações relevantes para a prática clínica, destacando a importância do reconhecimento precoce das manifestações características e da integração entre abordagem clínica, radiológica e genética no processo diagnóstico. O relato também contribui para a literatura nacional, ainda limitada, oferecendo suporte para a capacitação de profissionais e aprimoramento das estratégias diagnósticas.

Entretanto, a pesquisa apresenta limitações, como o fato de tratar-se de um único caso clínico e de depender de informações autorrelatadas e documentais, o que pode restringir a generalização dos resultados. Assim, sugere-se que estudos futuros incluam maior número de participantes e análises longitudinais, permitindo compreender de forma mais ampla a progressão da doença e possíveis intervenções terapêuticas.

9 CONCLUSÃO

A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante Com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) é a mais conhecida das doenças hereditárias dos pequenos vasos cerebrais (DCV), embora sua prevalência na população seja considerada rara. Essa baixa incidência contribui para uma escassez de estudos e materiais que auxiliem no diagnóstico ou uso de terapias que retardem a progressão da doença. Com o avanço do campo da genética, foi possível aprofundar de maneira significativa os estudos sobre sua fisiopatologia, tendo como principal marco a identificação de variantes patogênicas no gene NOTCH3. Todavia, apesar desses avanços, ainda persistem lacunas a serem estudadas e desenvolvidas, como a exatidão sobre os mecanismos fisiológicos, o papel funcional definitivo do gene NOTCH3 na doença, a dificuldade diagnóstica devido a carência de conhecimento que leva a um atraso para o diagnóstico, a falta de profissionais capacitados para lidarem com a enfermidade, a falta de terapias específicas e eficazes, fatores que influenciam a sua predisposição e a subnotificação da doença. A análise do presente estudo, associada ao relato de caso clínico, evidencia a necessidade urgente de maior investimento em pesquisas clínicas, desenvolvimento de protocolos mais focados e padronizados para o diagnóstico precoce, capacitação de profissionais da atenção primária e a ampliação da divulgação científica sobre a doença. Todos esses pontos são importantes para o desenvolvimento de manejos e cuidados eficazes para pacientes portadores e até mesmo para aqueles que não concluíram o diagnóstico por falta de conhecimento profissional.

Dessa forma torna-se evidente que investir em novos estudos, protocolos diagnósticos e estratégias terapêuticas é imprescindível para reduzir a subnotificação da CADASIL e ampliar as possibilidades de cuidado mais direcionado, eficaz e humanizado, refletindo diretamente na qualidade de vida de seus portadores.

REFERÊNCIAS

- AMEER, Muhammad et al. **Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Presenting as Migraine.** Cureus Part of Springer Nature. V. 13, ed. 5. 2021.
- BOSTON, Georgina et al. **Most common NOTCH3 mutations causing CADASIL or CADASIL – like cerebral small vessel disease: A systematic review.** ScienceDirect. V. 6. 2024.
- CHABRIAT, Hugues et al. **CADASIL: yesterday, today, tomorrow.** Wiley Online Library. V. 27, ed. 8, p. 1588-1595. 2020.
- CHABRIAT, Hugues; OBERSTEIN, Saskia. **Cognition, mood and behavior in CADASIL.** ScienceDirect. V. 3. 2022.
- DI DONATO, Ilaria et al. **Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects.** Springer Nature Link, The Journal of Headache and Pain. V. 15, ed. 1, p. 41. 2017.
- HEIDARI, Parasta; TAGHIZADEH, Motahareh; VAKILI, Omid. **Signaling pathways and molecular mechanisms involved in the onset and progression of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL); a focus on NOTCH3 signaling.** Springer Nature Link, The Journal of Headache and Pain. V. 26, ed. 1, p. 96. 2025.
- MANCUSO, Microglia et al. **Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology.** Wiley online Library. V. 27, p. 909-927. 2020.
- MISHIRA, Biswamohan; VIBHA, Deepti; TRIPATHI, Manjari. **Broadening the Genetic Horizons of CADASIL: New Variants of the NOTCH3 Gene Revealed and Their Association with CADASIL.** Annals of Indian Academy of Neurology. V. 26, ed. 4, p. 356 – 358. 2023.
- MIZUNO, Toshiki et al. **Clinical and Genetic Aspects of CADASIL.** Frontiers Neurology. V. 12. 2020.
- PEREIRA, Everson. **Gente da Cadasil.** Famílias com histórico de uma doença genética rara e a experiência do diagnóstico. 2019. Dissertação (Mestrado de Antropologia Social) – Pós-Graduação Em antropologia Social – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- SCHOEMAKER, Dorothee et al. **Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL.** ScienceDirect. V. 698, p 173 – 179. 2019.
- YAMAMOTO, Yumi et al. **Update on the Epidemiology, Pathogenesis, and Biomarkers of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy.** Journal of Clinical Neurology. V. 19, n. 1, p. 12 – 27. 2023.

YUAN, Lamei et al. **CADASIL: A NOTCH3 – associated cerebral small vessel disease.** Journal of Advanced Research. V. 66, p. 223 – 235. 2024.

ZHAO, Ying et al. **Mechanistic advances in factors influencing phenotypic variability in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a review.** Frontiers Neurology. V.12, 2025.