

Deterioro inusual y predominante de la memoria en paciente en etapa temprana de CADASIL: Cuatro años de seguimiento longitudinal a una demencia vascular hereditaria

Carolina Ospina^{1*}, Dorothee Schoemaker^{2,3*}, Lina Marcela Velilla¹, Yesica Zuluaga¹, Francisco Lopera¹, Joseph F. Arboleda-Velasquez³, Yakeel T. Quiroz^{**1,2,4,5}

¹ Grupo de Neurociencias, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia)

² Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (USA)

³ Schepens Eye Research Institute of Mass Eye and Ear | Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston (USA)

⁴ Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (USA)

⁵ Department of Psychological and Brain Sciences, Boston University, Boston (USA)

* Los autores contribuyeron equitativamente

**Autor correspondiente:

Yakeel T. Quiroz, PhD

39 1st Avenue, Suite 101, Boston, MA 02129

E-mail: yquiroz@mgh.harvard.edu

Abstract

Introducción: Los déficits en las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento han sido considerados tradicionalmente como la manifestación principal de las contribuciones vasculares al deterioro cognitivo y la demencia. Este estudio de caso describe la progresión longitudinal de síntomas cognitivos en una mujer colombiana de 42 años con arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), una condición hereditaria que provoca la aparición precoz de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. Dado que el deterioro cognitivo vascular comienza a una edad temprana, el CADASIL permite examinar las consecuencias prematuras de los cambios cerebrovasculares en ausencia de comorbilidades relacionadas con la edad.

Métodos: Realizamos un seguimiento de la progresión neuropsicológica en una paciente portadora de una mutación asociada a CADASIL, sin demencia y sin ataques cerebrovasculares, en paralelo a la de 13 sujetos control no portadores. Al inicio del estudio, todos los sujetos se sometieron a evaluaciones clínicas, neurológicas y neuropsicológicas, así como a imágenes de resonancia magnética (IRM). Al cabo de un periodo de cuatro años, se les hizo seguimiento con una evaluación neuropsicológica.

Resultados: La resonancia magnética inicial de la paciente reveló la presencia de áreas de hiperintensidades en la sustancia blanca. La paciente no presentó microsangrados cerebrales, infartos lacunares, atrofia cerebral significativa o evidencias de ataques cerebrovasculares previos. A diferencia de los sujetos no portadores, la paciente experimentó una disminución predominante de la memoria, con las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento relativamente conservadas.

Conclusiones: Este caso resalta la heterogeneidad de los déficits cognitivos asociados a la enfermedad cerebrovascular

Palabras clave:

CADASIL, etapa temprana, memoria, deterioro cognitivo

1. Introducción

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una rara enfermedad autosómica dominante vinculada a las mutaciones en NOTCH3, la cual lleva al desarrollo precoz y progresivo de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso (1). Las mutaciones típicas de CADASIL implican un residuo de cisteína en una de las repeticiones de EGF-like en el dominio extracelular de Notch3, lo cual resulta en un número impar de residuos de cisteína. Los estudios sugieren que este cambio altera la formación de puentes disulfuro, lo cual afecta la estabilidad de Notch3 y lleva potencialmente a agregaciones y funciones anormales del receptor (2). Los pacientes con CADASIL suelen sufrir de ataques cerebrovasculares (ACV) recurrentes y desarrollan un deterioro cognitivo vascular a una edad relativamente joven (3). El CADASIL es reconocido como la causa monogénica más común de ACV y demencia vascular (3).

El diagnóstico de CADASIL se realiza por estudio genético, con la identificación de mutaciones en el gen NOTCH3. Se puede corroborar mediante una historia familiar positiva de ACV a edades tempranas y demencia, o a través de biopsias cutáneas que revelen la presencia de material osmiófilo granular (GOM) haciendo uso de un microscopio electrónico. El examen clínico suele incluir neuroimágenes, tales como imágenes por resonancia magnética (IRM), para evaluar la severidad de la enfermedad. Las características radiológicas del CADASIL son similares a las observadas en formas esporádicas de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso (al menos en los estadios tempranos de la enfermedad) e incluyen la presencia de múltiples hiperintensidades en la sustancia blanca que confluyen, microhemorragias cerebrales y lesiones lacunares de presunto origen vascular(4).

La manifestación clínica de CADASIL es altamente heterogénea, con variaciones sustanciales en la edad de aparición, síntomas clínicos, severidad y progresión. El CADASIL puede estar acompañado de diversos síntomas neurológicos, incluyendo migrañas con aura, trastornos de la marcha, alteraciones motoras, convulsiones o apatía. La demencia y el deterioro cognitivo de origen vascular son un rasgo central de la enfermedad, con signos de deterioro cognitivo evidente en la mayoría de sujetos con CADASIL mayores a 35 años (3). Los déficits en las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento se describen a menudo como los síntomas cognitivos más

tempranos y prominentes del CADASIL (5,6). Sin embargo, existe evidencia de casos heterogéneos, con reportes anteriores que también resaltan déficits significativos en el lenguaje, el procesamiento visoespacial, la praxis y la memoria (5,6).

Presentamos el caso de una paciente de mediana edad en etapa temprana de CADASIL con un deterioro predominante de la memoria y sin evidencia clínica o de imagen de ACV. Este caso aporta evidencias sobre la variabilidad de los síntomas cognitivos asociados con las enfermedades cerebrovasculares de pequeño vaso.

2. Descripción del caso

Realizamos un seguimiento neuropsicológico de cuatro años a una mujer con CADASIL de 42 años de edad, diestra, y originaria de la región de Antioquia, Colombia. El diagnóstico se confirmó tras el estudio genético, el cual evidenció una mutación R1031C en el gen NOTCH3. Al inicio, la paciente se sometió a una exhaustiva evaluación clínica, neurológica y neuropsicológica, junto a una resonancia magnética cerebral de 3 Teslas (IRM). Luego de cuatro años, la paciente realizó la misma batería de evaluación neuropsicológica.

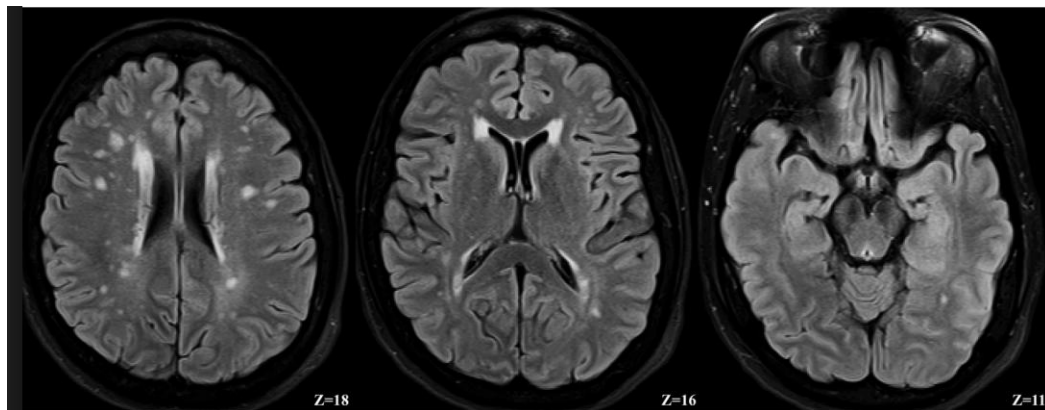
La paciente completó cuatro años de educación formal, sin evidencia de dificultades en el aprendizaje, y actualmente trabaja como vendedora. Inicialmente fue remitida a consulta neurológica con el Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia por un cuadro de migrañas frecuentes y episodios repetitivos de pérdida de la conciencia. Su historia médica es significativa por antecedente personal de sinusitis crónica, hipotensión, insuficiencia venosa crónica, discopatía lumbar, gastritis y síndrome del túnel carpiano. Tiene antecedentes familiares de CADASIL (el padre de la paciente), y tanto el padre como las tías sufrieron de accidentes cerebrovasculares (sin especificar). Desde los 17 años, la paciente sufre de dolores de cabeza frecuentes, tipo migraña, los cuales ocurren 4 o 5 veces al mes. Estas migrañas duran hasta 24 horas y en ocasiones están acompañadas por náuseas. No hay reportes de auras previas a los episodios de migraña. La paciente sufrió un episodio depresivo grave a los veinte años, durante el cual padeció periodos de anhedonia. Estos síntomas ocurrieron en el contexto de un proceso de duelo y finalmente se resolvieron. La paciente nunca tuvo una lesión cerebral traumática, y su historia del desarrollo es normal.

2.1 Neuroimágenes

Se realizó una IRM en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Colombia) en el plazo de un mes tras la evaluación neuropsicológica inicial. La paciente presentó múltiples hiperintensidades en la sustancia blanca en regiones periventriculares (ver Figura 1). No hubo evidencia de microsangrados, infartos lacunares, microinfartos, ni de lesiones crónicas isquémicas o hemorrágicas por ACV. La IRM no reveló dilatación ventricular o de los surcos considerable o indicativa de atrofia.

Figura 1. Hiperintensidad de la sustancia blanca en la secuencia FLAIR (recuperación de la inversión atenuada de fluido).

Presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca en el caso con CADASIL, visualizadas en una recuperación de la inversión atenuada por fluidos (FLAIR) en los centros semiovais, corona radiada y algunas hiperintensidades pequeñas en los polos temporales. Las coordenadas en el espacio del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) se presentan en la esquina inferior derecha de cada corte.



2.2 Resultados de la evaluación neuropsicológica

Las evaluaciones neuropsicológicas fueron aplicadas por una neuropsicóloga en la Universidad de Antioquia. Las pruebas se aplicaron en español, usando traducciones validadas previamente. Los puntajes brutos en las pruebas individuales fueron transformados a puntajes Z y ajustados para la edad y la educación, basándose en

datos normativos publicados (7). Esta transformación de datos ajusta los valores para trabajar con una distribución normal estándar, en la cual la media es cero y la desviación estándar ± 1 . Para obtener puntuaciones compuestas de dominios específicos, se promediaron los puntajes Z de todas las pruebas que evaluaban principalmente una función cognitiva específica, tal y como se muestra en la Tabla 1. Para caracterizar mejor el patrón de deterioro cognitivo de la paciente, comparamos sus puntajes con los de 13 sujetos no portadores (9 mujeres, 4 hombres; Figura 2-A), los cuales también fueron evaluados durante cuatro años (media: 4.2 años, DE: 0.4) y presentaban rasgos sociodemográficos similares (edad media: 44.5, DE: 10.3; educación media: 7.8; DE: 4.2).

Al inicio, el examen físico y neurológico de la paciente no evidencia alteraciones. No reportó perturbaciones del sueño o del apetito. El nivel de los síntomas depresivos, evaluados mediante cuestionarios, estaba en un rango normal. No estaba tomando ningún medicamento, a excepción del uso ocasional de acetaminofén. Negó estar fumando, consumiendo alcohol o drogas psicoactivas. Se quejó de dificultades de la memoria, como no recordar el contenido de los libros, pero especificó que esto no interfería con sus actividades diarias. La paciente presentó habilidades cognitivas preservadas globalmente, con un desempeño dentro del rango promedio en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas (Tabla 1). Sus puntajes más bajos se encontraron en las tareas de fluidez semántica (nombrar animales) y desplazamiento de conjuntos (errores de perseveración). Sin embargo, es difícil interpretar la relevancia clínica de estos resultados: no disponíamos de una estimación precisa de su funcionamiento premórbido, y factores asociados a los antecedentes de la paciente podrían haber influido en estos resultados.

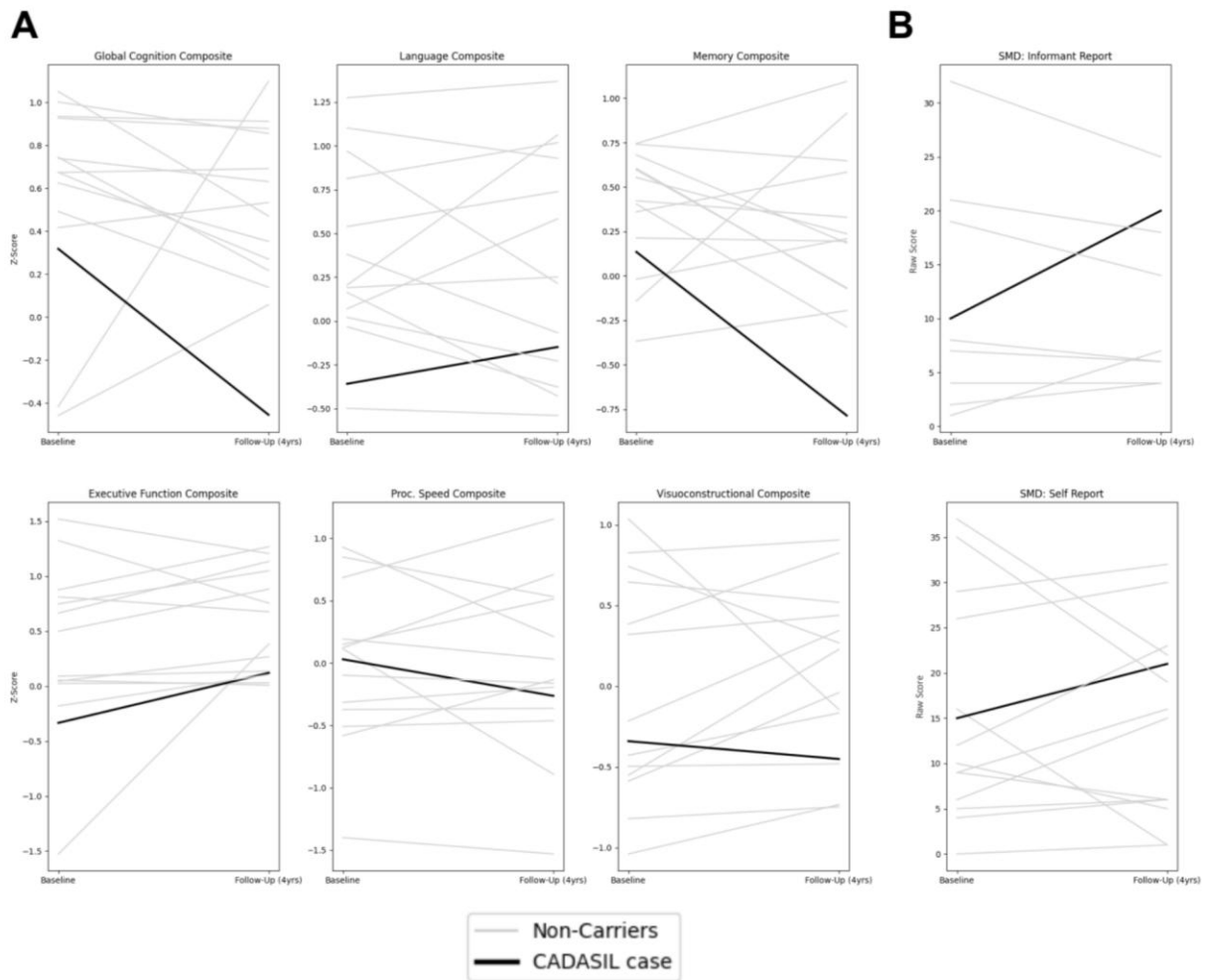
En la evaluación de seguimiento, la paciente se quejó de dificultades de memoria en aumento. Percibió una disminución del 20% en sus habilidades de memoria. Aún así, era capaz de gestionar autónomamente sus actividades cotidianas. No notó problemas de concentración, cambios de comportamiento, ni dificultades para planear una tarea. Su familia también reportó un incremento en las dificultades de memoria.

Ningún evento médico significativo o cambios en la medicación fueron reportados entre el examen de inicio y de seguimiento. El nivel de los síntomas depresivos se mantuvo bajo y dentro del rango normal. Si bien el desempeño en las tareas que evalúan la

cognición global estuvo dentro del rango "Promedio", la paciente perdió tres puntos en el MMSE (-1 en Atención y Cálculo, y -2 en Idioma), con un puntaje bruto de 27/30. Consistentemente con la evaluación inicial, el desempeño de la paciente se mantuvo dentro del rango "Promedio" en los distintos dominios cognitivos, incluyendo el lenguaje, velocidad/atención de procesamiento (evaluado con el Test de Trazado A (*Trail Making Test A*), Codificación Dígito-Símbolo (*Digit-Symbol Coding*) (WAIS-III)), funciones ejecutivas (evaluadas con prueba de fluidez verbal (F-A-S) y el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST - Perseveración), y praxias visuoconstructivas. Sin embargo, su desempeño en el dominio de memoria fue más variable, con algunos puntajes cayendo en los rangos "Límite" y "Extremadamente bajo". La paciente era consciente de los déficits cognitivos, con un aumento en las puntuaciones de las Escalas de quejas subjetivas de memoria aplicadas al paciente y a los familiares (Figura 2-B), lo que sugiere una ausencia de la anosognosia que a veces acompaña al deterioro cognitivo.

Figura 2. Progresión longitudinal de los síntomas cognitivos.

Gráficos que representan la progresión longitudinal de los síntomas cognitivos a lo largo de cuatro años a través de A) los dominios cognitivos y B) Escalas de quejas subjetivas de memoria aplicadas al paciente y a los familiares en el caso con CADASIL (negro) y en individuos no portadores (gris).



- Cognición global
- Lenguaje
- Memoria
- Escalas de quejas subjetivas de memoria: Reporte de informante
- Función ejecutiva
- Velocidad de procesamiento
- Visuoconstrucción
- Escalas de quejas subjetivas de memoria: Autovaloración

- EJE Y: Puntaje bruto / Puntaje Z
- EJE X: Inicio / Seguimiento (4 años)
- LEYENDA: No portadores / Caso CADASIL

3. Discusión

Este informe de caso describe la progresión longitudinal de síntomas cognitivos en una mujer hispana colombiana de 42 años, portadora de la mutación R1031C en NOTCH3, con un amplio historial familiar de CADASIL.

La mutación R1031C en NOTCH3 afecta la 26ª repetición de EGF-like. Los portadores de esta mutación suelen tener el primer ACV alrededor de los 51 años, y la demencia inicia alrededor de los 54.7 años, similar a lo reportado para otros pacientes con CADASIL (3,8).

A su temprana edad se encontraba en una etapa inicial de la enfermedad, con una historia personal de migraña sin aura, pero sin evidencia clínica o por imagen de ACV. Sin embargo, mostró un deterioro significativo de la memoria durante un seguimiento de cuatro años.

Según la información disponible, el deterioro selectivo de la memoria no parecía estar motivado por la aparición de ACV ni por comorbilidades psiquiátricas o médicas subyacentes. Las alteraciones de la memoria no parecían secundarias a déficits de la función ejecutiva o de la atención, ya que el desempeño en tareas que evaluaban estas funciones permaneció relativamente inalterado. Adicionalmente, no hubo uso de medicamentos que pudieran afectar el desempeño en las pruebas.

La depresión es un síntoma común del CADASIL que puede influir en los síntomas cognitivos. Sin embargo, la paciente no reportó cambios en el estado de ánimo durante la evaluación inicial ni en la de seguimiento.

Los pacientes con migraña suelen reportar quejas subjetivas de cognición, y los déficits en las pruebas neuropsicológicas se observan típicamente en los dominios del lenguaje y la cognición general (9). Raramente se encuentran perfiles caracterizados principalmente por un deterioro amnésico progresivo puro, como el de esta paciente.

Esta paciente no tuvo otros factores de riesgo para un deterioro cognitivo secundario, como trastornos del sueño, apnea del sueño, deficiencia auditiva, consumo crónico de

alcohol, abuso de sustancias psicoactivas o lesiones cerebrales traumáticas previas. A pesar de tener sobrepeso, la paciente no tenía otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, o tabaquismo. Aunque no se dispuso de nuevas neuroimágenes durante el seguimiento, no reportó síntomas ni se hallaron signos al examen neurológico que sugirieran un ACV en la segunda evaluación.

Dada la temprana edad del paciente, es altamente improbable que el deterioro cognitivo esté relacionado con patologías neurodegenerativas subyacentes, como la enfermedad de Alzheimer. Estos hallazgos sugieren que el deterioro de la memoria observado es secundario a la presencia y progresión del CADASIL.

Investigaciones previas han descrito los déficits en las funciones ejecutivas o en la velocidad de procesamiento como los síntomas cognitivos más frecuentes secundarios a enfermedad cerebrovascular (10). Estudios llevados a cabo en nuestro grupo con participantes portadores de mutaciones en NOTCH3 han encontrado que, en los estadios tempranos, los perfiles neurocognitivos se caracterizan por un déficit en las funciones ejecutivas, con disminución en la velocidad de procesamiento y baja fluidez verbal (6).

Otro estudio realizado en pacientes con CADASIL en distintos estadios clínicos revela que los individuos entre 41.7 y 58.3 años de edad presentan una disminución en la velocidad de procesamiento y de la flexibilidad cognitiva. Estos cambios se vuelven evidentes desde los 25 años. Algunos pacientes, de forma concomitante a estos cambios, pueden presentar fallos de memoria en las pruebas de Recuerdo Total Libre (*Total Free Recall*) con una ligera disminución de la sensibilidad a las claves, pero el Recuerdo Total Retardado (*Delayed Total Recall*) permanece intacto. Sin embargo, en esta paciente, el Recuerdo Total Retardado se encontró considerablemente afectado en comparación con su evaluación inicial, no se benefició del uso de claves y sin compromiso significativo en otros dominios (11).

El presente caso cuestiona concepciones previas al demostrar que el CADASIL puede debutar con compromiso de funciones cognitivas diferentes, y arroja luz sobre la variabilidad de los déficits cognitivos de etiología vascular. Nuestro informe es consistente con estudios anteriores que muestran un solapamiento importante entre la presentación cognitiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer y Demencia

Vascular(12). Además, ilustra las limitaciones asociadas al diagnóstico diferencial de trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad basándose únicamente en el perfil del deterioro cognitivo.

Aunque informes previos han descrito un deterioro cognitivo lento en CADASIL (13), esta paciente en etapa temprana presentó una disminución significativa del desempeño en MMSE y en el dominio de Memoria en un periodo de cuatro años. Interesantemente, el deterioro afectó predominantemente la memoria y no se generalizó a otros dominios cognitivos. Este reporte es incongruente con la noción de que las medidas de las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento son las más sensibles a la presencia de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, y corrobora la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del CADASIL. Los factores que rodean la heterogeneidad fenotípica del CADASIL todavía son poco entendidos y requieren de una mayor investigación. El genotipo, sexo y factores medioambientales (por ejemplo, los factores de riesgo cardiovasculares) se han discutido como factores que influyen potencialmente la presentación y trayectoria de la enfermedad en el CADASIL (8,14). Sin embargo, se requieren estudios longitudinales adicionales para caracterizar mejor los patrones que influyen el deterioro cognitivo en esta población clínica.

Una limitación de este informe de caso es el pequeño número de individuos disponibles para el seguimiento de cuatro años con las mismas pruebas neuropsicológicas. A pesar de que estos hallazgos permiten observar tendencias en el desempeño de los dominios cognitivos en los participantes evaluados, no se proveen suficientes datos para conducir análisis estadísticos debido al tamaño limitado de la muestra. Por ello, es crucial un monitoreo continuo de estos participantes y sus familias en el tiempo, permaneciendo atentos a quejas subjetivas de memoria en otros pacientes en etapa temprana de CADASIL.

El seguimiento longitudinal de esta paciente proporcionó una oportunidad única para evaluar las variaciones intraindividuales en el desempeño cognitivo y para dilucidar aún más la naturaleza y progresión de los deterioros cognitivos relacionados con el CADASIL.

Declaración ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia el 12 de septiembre de 2019.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este informe y de las imágenes que lo acompañan.

Declaración de intereses en conflicto

Los doctores Quiroz y Lopera son asesores de Biogen. Todos los demás autores declaran no tener intereses contrapuestos.

Contribuciones de los autores

Carolina Ospina: Investigación, Curaduría de datos, Análisis de datos, Redacción.

Dorothee Schoemaker: Conceptualización, Investigación, Curaduría de datos, Análisis de datos, Redacción.

Lina Marcela Velilla: Investigación, Curaduría de datos, Metodología, Redacción (revisión y edición).

Yesica Zuluaga: Investigación, Curaduría de datos, Redacción (revisión y edición).

Francisco Lopera: Adquisición de fondos, Recursos, Supervisión, Redacción (revisión y edición).

Joseph F. Arboleda-Velasquez: Conceptualización, Recursos, Supervisión, Redacción (revisión y edición).

Yakeel T. Quiroz: Conceptualización, Metodología, Administración de proyecto, Recursos, Supervisión, Redacción (revisión y edición).

Tabla 1. Resumen del desempeño cognitivo en el caso de CADASIL

		Inicio puntaje Z (rango cualitativo)	Seguimiento a 4 años puntaje Z (rango cualitativo)
Funcionamiento cognitivo	global		
MMSE		0.73 (Promedio Alto)	-0.58 (Promedio)
CERAD puntaje total		-0.10 (Promedio)	-0.33 (Promedio)
Idioma/Semántica			
Test de denominación de Boston – 15 ítems		0.11 (Promedio)	0.11 (Promedio)
Fluencia semántica (Animales)		-0.83 (Promedio Bajo)	-0.41 (Promedio)
Memoria			
Aprendizaje de lista de palabras - Aprendizaje total		0.67 (Promedio)	-0.11 (Promedio)
Aprendizaje de lista de palabras - Recuerdo diferido		-0.08 (Promedio)	-0.55 (Promedio)
Aprendizaje de lista de palabras - Reconocimiento		0.46 (Promedio)	0.46 (Promedio)
Praxis construccional - Recuerdo		0.43 (Promedio)	-1.02 (Promedio Bajo)
MIS – Recuerdo Total Libre		-0.47 (Promedio)	-1.79 (Límite)
MIS – Recuerdo total libre y con claves		-0.38 (Promedio)	-3.38 (Extremadamente Bajo)

Velocidad de procesamiento/Atención			
Test de Trazado A		0.52 (Promedio)	-0.12 (Promedio)
Dígito-Símbolo (WAIS-III)	Codificación	-0.46 (Promedio)	-0.41 (Promedio)
Función ejecutiva			
Fluencia fonémica (F-A-S)		0.12 (Promedio)	0.03 (Promedio)
WCST – Perseveración		-0.78 (Promedio Bajo)	0.21 (Promedio)
Praxis visuoconstructiva			
Praxias construccionales - Copia		-0.41 (Promedio)	-0.41 (Promedio)
ROCF – Copia		-0.27 (Promedio)	-0.49 (Promedio)

Los valores presentados son puntuaciones Z normalizadas por edad y educación (rango cualitativo de desempeño), utilizando datos normativos previamente publicados. MMSE - Mini-examen del estado mental; CERAD - Batería neuropsicológica del Consorcio para Establecer un Registro para la Enfermedad de Alzheimer; MIS – Prueba de deterioro de la memoria; WAIS-III - Tercera edición de la escala de inteligencia para adultos de Wechsler; WCST - Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; ROCT - Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth. El rango cualitativo de desempeño se determinó de la siguiente manera: ≤ 1 Percentil = Extremadamente Bajo; 2-9 Percentil = Límite; 9-24 Percentil = Promedio Bajo; 25-74 Percentil = Promedio; 75-90 Percentil = Promedio Alto; 91-97 Percentil = Superior; ≥ 98 Percentil = Muy Superior.

Referencias

1. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* [Internet]. 1996 Oct 24 [cited 2016 Dec 4];383(6602):707–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8878478>
2. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *The Lancet* [Internet]. 1997 Nov 22 [cited 2017 Feb 23];350(9090):1511–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9388399>
3. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):643–53.
4. Schoemaker D, Quiroz YT, Torrico-Teave H, Arboleda-Velasquez JF. Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL. Vol. 698, *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 173–9.
5. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, Kurtz A, Pointeau S, Vahedi K, et al. Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):175–80.
6. Zuluaga-Castaño Y, Andrés Montoya-Arenas D, Velilla L, Ospina C, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, et al. Cognitive performance in asymptomatic carriers of mutations R1031C and R141C in CADASIL. *Desempeño cognitivo en portadores asintomáticos de las mutaciones R1031C y R141C en CADASIL*. *Int j psychol res*. 2018;11(2):46–55.
7. Torres VL, Vila-Castelar C, Bocanegra Y, Baena A, Guzmán-Vélez E, Aguirre-Acevedo DC, et al. Normative data stratified by age and education for a Spanish neuropsychological test battery: Results from the Colombian Alzheimer's prevention initiative registry. *Applied Neuropsychology:Adult*. 2021;28(2):230–44.
8. Ospina C, Arboleda-Velasquez JF, Aguirre-Acevedo DC, Zuluaga-Castaño Y, Velilla L, Garcia GP, et al. Genetic and nongenetic factors associated with CADASIL: A retrospective cohort study. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419.
9. Gu L, Wang Y, Shu H. Association between migraine and cognitive impairment. *Journal of Headache and Pain*. 2022 Dec 1;23(1).
10. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003 Feb 1;2(2):89–98.

11. Brice S, Reyes S, Jabouley A, MacHado C, Rogan C, Gastellier N, et al. Trajectory Pattern of Cognitive Decline in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Neurology*. 2022 Sep 6;99(10):E1019–31.
12. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters H V., Zarow C, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007;130(3):731–9.
13. Liem MK, Lesnik Oberstein SAJ, Haan J, Van Der Neut IL, Ferrari MD, Van Buchem MA, et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL A 7-year follow-up study [Internet]. 2009. Available from: www.neurology.org
14. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*. 2004 Aug 2;127(9):2031–8.