



Universidad de Valladolid



**FACULTAD
DE MEDICINA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Logopedia

**LA ACTUACIÓN
LOGOPÉDICA EN LAS
ENFERMEDADES RARAS: EL
SÍNDROME DE CADASIL.
A PROPÓSITO DE UN CASO.**

Autora: Eva María Fariña Heras

Tutora: Carolina Sánchez Gil

Curso 2019/2020



AGRADECIMIENTOS

Para la realización de esta investigación ha sido necesaria la colaboración de un paciente sin el cual no habría podido realizarse la comparativa de los resultados obtenidos y, por lo tanto, ha aportado información relevante para este estudio.

Me gustaría agradecer a mi tutora, Carolina Sánchez Gil, por facilitarme un tema innovador en el campo de la Logopedia con el que he podido crecer en este ámbito, así como sus esfuerzos por animarme a conseguir la investigación aquí presente durante los últimos meses.

A mi familia y amigos, por apoyarme en este proceso que, si bien ha tenido dificultades, ha sido más fácil gracias a su apoyo.

RESUMEN

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad rara de origen genético cuya sintomatología principal se manifiesta a través de múltiples accidentes cerebrovasculares que generan dificultades diversas en varios ámbitos de la vida del paciente diagnosticado.

Este trabajo de fin de grado trata de estudiar la sintomatología asociada a CADASIL que puede ser susceptible de una intervención de tipo terapéutico, así como la necesidad de investigación sobre dicho síndrome desde el ámbito logopédico. Para ello, se lleva a cabo una revisión sistemática acerca de CADASIL y una posterior comparativa a través de un caso clínico de un varón de 63 años diagnosticado de esta enfermedad.

Se han obtenido datos relevantes sobre la presencia de sintomatología logopédica asociada a CADASIL y su necesaria intervención. Se ha constatado la necesidad de ampliar la investigación acerca del síndrome desde un punto de vista funcional.

ABSTRACT

Autosomal dominant cerebral arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy (CADASIL) is a rare disease of genetic origin whose main symptomatology manifests itself through multiple strokes that generate various difficulties in various areas of the life of the diagnosed patient.

This final project seeks to study the symptomatology associated with CADASIL that may be susceptible to therapeutic intervention, as well as the need for research on said syndrome from the logopedic field. To this end, a systematic review of CADASIL and a subsequent comparison is carried out through a clinical case of a 63-year-old male diagnosed with the disease.

Relevant data have been obtained on the presence of logopedic symptomatology associated with CADASIL and its necessary intervention. The need to expand research on the syndrome from a functional point of view has been found.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. JUSTIFICACIÓN.....	5
3. MARCO TEÓRICO.....	6
3.1. EL SÍNDROME /ENFERMEDAD DE CADASIL.....	6
3.1.1. Definición.....	6
3.1.2. Características.....	7
3.1.3. Epidemiología.....	8
3.1.4. Etiología y diagnóstico.....	8
3.1.5. CADASIL vs. CARASIL. Diagnóstico diferencial.....	11
3.1.6. Sintomatología asociada al CADASIL.....	11
4. OBJETIVOS.....	18
5. METODOLOGÍA.....	18
5.1. DISEÑO-BÚSQUEDA.....	18
5.2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	18
5.2.1. Pregunta de investigación.....	18
5.2.2. Fuentes documentales.....	19
5.3. ESTRATEGIAS DE SELECCIÓN.....	20
5.3.1. Criterios de inclusión.....	20
5.3.2. Criterios de exclusión.....	20
5.3.3. Diagrama de flujo.....	20
5.4. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS.....	21
6. RESULTADOS.....	23
7. DISCUSIÓN.....	30
8. CONCLUSIONES.....	35
8.1. LIMITACIONES DE ESTUDIO.....	36
8.2. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	37
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
10. ANEXOS.....	42

1. INTRODUCCIÓN.

Este apartado del Trabajo de Fin de Grado incluye la descripción del mismo en cuanto a su estructura y breves pinceladas sobre lo que se puede encontrar en cada uno de los apartados.

En primer lugar, se incluye el marco teórico en el que se indica en qué consiste el Síndrome de CADASIL, así como una breve descripción de su descubrimiento histórico. Se analizan las características etiológicas, diagnósticas y sintomatológicas a través de diferentes estudios que, de forma general, no datan de muchos años atrás, puesto que este síndrome constituye una entidad relativamente nueva. Además de las características principales, se detalla el diagnóstico diferencial entre CADASIL y CARASIL, cuyas propiedades podrían llegar a confundirse si no se realiza un diagnóstico detallado de todos los síntomas.

Posteriormente, se detallan aspectos metodológicos que se han llevado a cabo para realizar esta revisión sistemática, partiendo de unos objetivos claros y concisos que se han establecido en base a la necesidad de investigación. Siguiendo con la metodología, se establece la pregunta de investigación en base al método PICO, así como criterios de inclusión y exclusión que se utilizan para establecer un posterior diagrama de flujo en el que se observa esquemáticamente el procedimiento de investigación.

Finalmente, se detallan los resultados obtenidos, a través de una tabla, en la comparación sistemática de artículos seleccionados, así como una discusión en la que se detallan aspectos a comparar entre la revisión sistemática y la presencia de un caso clínico real. Para terminar, se establecen las conclusiones halladas durante la investigación, así como limitaciones de estudio y posibles líneas futuras de investigación.

2. JUSTIFICACIÓN.

Las enfermedades “raras” constituyen uno de los objetos de estudio de mayor dificultad a nivel mundial debido a su condición principal, la baja prevalencia de esta, así como las limitaciones que presentan a la hora de investigar debido al poco conocimiento que se tiene sobre ellas.

Es necesario que, desde el ámbito logopédico, se realicen investigaciones sobre estas alteraciones que tanto necesitan de rehabilitación terapéutica, pero escasean entre nuestros objetivos principales de estudio. Las investigaciones realizadas, destacando estudios actuales sobre CADASIL como el de Delgado et al. (2015) o Dunphy et al. (2019), son, en su gran mayoría, investigaciones puramente médicas que aportan gran información a nivel etiológico, genético y clínico, pero no van más allá; no tratan de dar respuesta a las necesidades que los pacientes con CADASIL pueden presentar a lo largo de su vida.

En una búsqueda exhaustiva sobre las diferentes alteraciones del lenguaje, habla, voz y deglución que se presentan en este síndrome, no se han encontrado investigaciones suficientes que profundicen en estos aspectos que tan importantes son en la calidad de vida de cualquier persona, más bien se observa una mención superficial sobre los mismos, sin tratar de dar un tratamiento de mayor profundidad, no farmacológico, a las dificultades de los pacientes. En contraste, estudios como el de Milan et al. (2016) y Palero et al. (2011), han remarcado la necesidad de un tratamiento de tipo rehabilitador y no solo farmacológico en CADASIL.

Por ello, esta revisión trata de analizar en qué punto de estudio se encuentra CADASIL actualmente respecto a la Logopedia y cómo esta es necesaria para afrontar diferentes síntomas de la enfermedad que pueden hacer que un individuo diagnosticado de CADASIL presente más o menos dificultades para enfrentarse al síndrome.

3. MARCO TEÓRICO.

3.1. EL SÍNDROME /ENFERMEDAD DE CADASIL.

3.1.1. Definición.

CADASIL se presenta por primera vez en un estudio realizado en 1993 en el que se investigan 57 pacientes de familias caucásicas sin relación aparente entre ellas, con alteraciones a nivel neurológico de características similares, y se define de la siguiente manera:

“La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés) se ha informado recientemente como una causa de accidente cerebrovascular. Se caracteriza, en ausencia de hipertensión, por accidentes cerebrovasculares isquémicos subcorticales recurrentes, que comienzan en la edad temprana o media y conducen en algunos pacientes a la demencia. La resonancia magnética y el examen patológico muestran numerosos infartos subcorticales pequeños y una leucoencefalopatía difusa subyacente por una angiopatía no arteriosclerótica, no amiloide. Realizamos análisis de ligamiento genético en dos familias no relacionadas y asignamos el locus de la enfermedad al cromosoma 19” (Tournier-Lasserre, 1993, p. 256).

Si bien es cierto que en 1993 se describe por primera vez esta enfermedad atribuyendo un nombre para definirla y enmarcando diferentes hallazgos asociados a la misma como base fundamentada para su diagnóstico, fueron numerosos los casos descritos con anterioridad en los que se hacía referencia a patologías de origen vascular con alteraciones de tipo neurológico.

Fue en 1894 cuando Otto Binswanger estableció relación entre la encefalopatía de tipo vascular con afectación subcortical y un conjunto de déficits neurológicos y lesiones de la sustancia blanca que avanzaban de forma lenta y progresiva (citado en Delgado, 2015). Se constituyó como la enfermedad de Binswanger, configurada como una demencia vascular, que posteriormente se pudo observar era concordante con numerosos casos clínicos descritos en Europa a lo largo del siglo XX.

A lo largo del siglo XX, destaca la publicación de Sourander & Walinder (1977), en la que se muestra el estudio de tres generaciones de una misma familia con varios miembros afectados de una enfermedad neurológica de curso progresivo asociada a síntomas de afectación piramidal, bulbar y cerebelosos y demencia severa evolutiva. Se realizaron análisis post-mortem en los que se observaron en casi todos los pacientes múltiples infartos cerebrales en materia blanca y gris, así como signos de atrofia cerebral a nivel cortical y central. Estos autores denominaron el cuadro clínico como *Hereditary multiinfart dementia* (Demencia multiinfarto hereditaria).

Como se menciona anteriormente, el término CADASIL se establece años después de los hallazgos indicados, a través del estudio realizado por Tournier-Lasserre (1993), quien, tras investigar dos familias europeas con sintomatología similar, halla el *locus* en el que se encuentra el gen que causa dicha patología (19q12).

Pocos años después, Joutel (1996) descubre la causa principal de este síndrome: mutaciones en el gen NOTCH3 del cromosoma 19. Desde entonces, esta patología comienza a ser más estudiada y, por lo tanto, más diagnosticada en diversos pacientes a lo largo de todo el mundo.

3.1.2. Características.

Verin et al. (1995) establecieron tres etapas clínicas o radiológicas bien definidas del síndrome de CADASIL:

- I. Entre 20 y 40 años de edad: se presenta con episodios de migraña y resonancia magnética que muestra lesiones bien definidas de la sustancia blanca cerebral.
- II. Entre 40 y 60 años: se caracteriza por accidentes isquémicos transitorios o permanentes que conducen a trastornos motores, deficiencias sensoriales, cognitivas, con o sin trastornos psiquiátricos. La resonancia magnética muestra lesiones coalescentes de la materia blanca y lesiones bien definidas de los ganglios basales.
- III. A partir de 60 años: caracterizada por demencia subcortical asociada con signos pseudobulbares, disartria, disfagia y labilidad emocional; y en algunos casos apatía, mutismo y acinesia. Los signos piramidales casi

siempre están marcados. La resonancia magnética muestra leucoencefalopatía difusa e infartos múltiples de los ganglios basales.

3.1.3. Epidemiología.

CADASIL se encuentra enmarcada dentro de las consideradas “enfermedades raras”, debido a su baja frecuencia de aparición. Si bien es cierto, CADASIL es considerada como la causa más frecuente de demencia vascular hereditaria y como la enfermedad hereditaria de pequeño vaso más común (Delgado, 2015).

Aunque son miles las familias diagnosticadas a nivel mundial de CADASIL, este es un diagnóstico complicado de establecer y por ello se suele obviar en muchos casos, o se le atribuye un diagnóstico erróneo. Sin embargo, se ha establecido una prevalencia de 2-5 por cada 100000 a nivel mundial (Di Donato et al., 2017).

No se ha observado diferencias significativas en cuanto a la presencia de CADASIL en hombre y mujeres, por lo que se indica una misma prevalencia del síndrome en ambos sexos.

3.1.4. Etiología y diagnóstico.

El Síndrome de CADASIL es causado, como se menciona anteriormente, por mutaciones del gen NOTCH3, localizado en el brazo corto del cromosoma 19. La función de este gen es la codificación de la proteína NOTCH3, que es una proteína receptora transmembrana presente en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, imprescindible para desarrollar adecuadamente la capa muscular vascular.

La mutación de dicho gen y, por lo tanto, la alteración en la codificación de la proteína NOTCH3, provoca una arteriopatía con progresiva degeneración celular en el músculo liso vascular, generando un cúmulo de la proteína en la pared arterial, así como depósitos de material granular osmiófilo (GOM), que se consideran patognómicos de CADASIL. Estos cúmulos provocan la estenosis de la luz vascular disminuyendo el flujo sanguíneo, de forma general en vasos cerebrales, aunque afectan también a otros órganos, lo que da lugar a una disminución de la presión a nivel subcortical, desarrollando lesiones

cerebrales de tipo isquémicas, y, por tanto, a los accidentes vasculares lacunares, así como la leucoencefalopatía (Do Campo, Vidal, Randolph, Chadwich, & Biller, 2011).

La afectación de estas causas se da, de forma general, en personas jóvenes, comenzando la aparición de la enfermedad en una media de 35-45 años, y generando una esperanza de vida de 20 años aproximadamente desde su comienzo (Muñiz et al., 2014). Sin embargo, si consideramos la migraña como síntoma inicial de aparición de la enfermedad, esta media de edad se encuentra en 21,8 años (I Vilches, Jufresa, Torrentà, & Álvarez, 2010).

Para dar con el diagnóstico de CADASIL, se realizan numerosas pruebas y estudios. En primer lugar, se observa un patrón clínico de alteraciones concordantes con el fenotipo CADASIL en un mismo contexto familiar, generando una primera sospecha de diagnóstico del síndrome.

En cuanto a las pruebas diagnósticas propiamente dichas, se lleva a cabo un estudio radiológico a través de resonancia magnética (RM), con el fin de evidenciar lesiones cerebrales características, tales como la leucoaraiosis, alteración de la sustancia blanca que suele localizarse a nivel periventricular y en la cápsula interna, ganglios basales, tálamo y el puente de Valerio (Menéndez, Balsas, García, Rodríguez, & de la Puente, 2001).

Si bien a través de los estudios de neuroimagen pueden observarse las principales alteraciones a nivel neurológico, estos no se constituyen como prueba diagnóstica definitiva, pues no aportan más que evidencias cerebrales que podrían concordar con otro tipo de enfermedades. Para alcanzar un diagnóstico definitivo, se realiza biopsia cutánea, a través de la que se pueden identificar los ya mencionados cúmulos de proteína NOTCH3, así como depósitos GOM, en las paredes vasculares, y en último lugar el estudio genético para evidenciar las mutaciones del gen NOTCH3 del cromosoma 19, que identificaría definitivamente la base genética del CADASIL.

En este sentido, resulta interesante identificar los criterios diagnósticos establecidos en 1998 por Davous que se encuentran actualmente bien definidos gracias a sus estudios (Ver tabla 1).

Tabla1

Criterios diagnósticos CADASIL. Extraído de Davous (1998, p. 230)

CADASIL probable:

1. Edad de comienzo <50 años.
2. Al menos dos de los siguientes hallazgos clínicos:
 - Episodios *stroke-like* con signos neurológicos permanentes.
 - Migraña.
 - Demencia subcortical
3. Ausencia de factores de riesgo cardiovasculares etiológicamente relacionados con el déficit.
4. Evidencia de transmisión hereditaria autosómica dominante
5. Resonancia magnética con alteración de la sustancia blanca sin infartos corticales.

CADASIL definitivo:

Criterios de CADASIL probable y demostración de mutación del gen Notch3 y/o hallazgos patológicos demostrativos de arteriopatía de pequeño vaso con depósitos de GOM.

CADASIL posible:

1. Comienzo tardío (>50 años).
2. Episodios *stroke-like* sin signos permanentes
 - A. Trastorno afectivo menor.
 - B. Demencia global.
3. Factores de riesgo vascular (FRV) menores: hipertensión arterial (HTA) ligera, hiperlipidemia leve, tabaquismo, anticonceptivos orales.
4. Linaje familiar desconocido o incompleto.
5. Resonancia magnética con alteración atípica de la sustancia blanca.

Criterios de exclusión:

1. Edad de comienzo >70 años.
2. HTA severa o complicada con enfermedad vascular cardiaca o sistémica.
3. Ausencia de casos en historial familiar documentado.
4. Resonancia magnética normal en >35 años.

3.1.5. CADASIL vs. CARASIL. Diagnóstico diferencial.

CARASIL (*Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) es un síndrome de características que coinciden con CADASIL. Sin embargo, aunque el acrónimo utilizado sea similar, se trata de síndromes totalmente diferentes, tanto en lo que respecta a su etiología como en el cuadro clínico general y el tipo de herencia, en este caso de tipo recesivo.

CARASIL es conocida también como Síndrome de Maeda, tras un estudio en 1976 en el que Maeda et al. informó sobre una patología cerebral similar a Binswanger, consolidándose más adelante como una entidad patológica diferente (citado en Arima, Yanagawa, Ito, & Ikeda, 2003).

La etiología de CARASIL difiere de las causas implicadas en CADASIL, siendo esta debida a una mutación de un gen heterocigoto en el gen HTRA1 del brazo largo del cromosoma 10. A su vez, CARASIL se caracteriza por una arterioesclerosis intensa sin deposición GOM, por lo que nunca se encontrarán depósitos de tipo granular a nivel vascular en pacientes diagnosticados de Síndrome de Maeda.

En cuanto a la sintomatología, en CARASIL se informa sobre una leucoencefalopatía joven-adulto que se presenta con alopecia, lumbago y síntomas piramidales y extrapiramidales, además de las características coincidentes con CADASIL, accidentes isquémicos y síntomas pseudobulbares. Además, la edad de aparición del síndrome se sitúa en la tercera o cuarta década de vida del paciente, siendo una presentación más tardía que en CADASIL.

3.1.6. Sintomatología asociada al CADASIL.

El Síndrome de CADASIL presenta una amplia variabilidad de síntomas, presentándose características muy dispares tanto en pacientes de diferentes familias como dentro de una propia familia con herencia del síndrome. De esta forma es muy complicado establecer la evolución del mismo.

La sintomatología principal asociada a CADASIL está compuesta por accidentes isquémicos de tipo subcortical, migraña, generalmente con aura,

alteraciones psiquiátricas, deterioro cognitivo progresivo y, en muchos casos, trastornos convulsivos asociados, entre otras alteraciones de menor incidencia.

3.1.6.1. Migraña.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la migraña constituye uno de los tipos de cefalea primaria de mayor frecuencia, además de ser “la octava enfermedad en términos de impacto negativo en la calidad de vida” (citado en Pascual, 2019, p. 4146).

Su manifestación clínica consiste en ataques o crisis de cefaleas, con periodos asintomáticos en los que los pacientes no refieren sintomatología asociada. Una crisis migrañosa está compuesta por tres fases diferentes, como son los pródromos, aura y la cefalea propiamente dicha, asociada a otros síntomas. Los pródromos son síntomas precedentes que aparecen entre pocas horas y 2 días antes de la cefalea. El aura hace referencia a los síntomas focalizados que preceden de forma inmediata a la cefalea, pudiendo incluso llegar a coincidir con esta, y suelen ser, en más del 90% de los casos de tipo visual (Pascual, 2019).

En lo que a CADASIL se refiere, la migraña se ha consolidado como uno de los síntomas de principal aparición, mostrándose en más de un 50% de los pacientes diagnosticados (Sacco, 2010; Di Donato et al., 2017).

Sacco, Degan & Carolei (2010), realizan una revisión sobre CADASIL en la que se evalúa la presencia de migraña y sus características como parte de CADASIL, encontrando que la edad media de aparición de esta es $32,2 \pm 13,1$. Además, indican que, del total de pacientes con migraña como síntoma del CADASIL, sólo un 2% de los descritos presentan migraña sin aura, en comparación con el 35,1% de ellos que sufren migraña con aura.

Se desconoce la causa por la que CADASIL genera una mayor frecuencia de migraña con aura, aunque estudios de Eikermann-Haerter et al. (2011) indican una posible relación entre CADASIL y una mayor incidencia de depresión cortical propagada (CSD), consistente en la despolarización de las membranas neuronales y gliales, que se ha establecido como causa probable de la migraña. Si bien es cierto que se establece relación entre ambos

fenómenos, aún no se ha estudiado en profundidad la causa por la que CADASIL aumenta la sensibilidad de CSD. Sin embargo, se plantea la hipótesis de que las vasculopatías propias de CADASIL influyen en la reactividad vascular aumentando la susceptibilidad de CSD.

3.1.6.2. Accidentes isquémicos.

De la misma forma que CADASIL se relaciona con la frecuencia de migraña con aura, se establece la relación con los accidentes isquémicos, debiéndose a un aumento de la reactividad vascular con aumento de la CSD. En más de un 80% de los casos de pacientes diagnosticados de CADASIL se presentan AITs o accidentes cerebrovasculares (ACV), presentándose en una media de edad que varía entre los 45 y 50 años aproximadamente. En este sentido, los accidentes isquémicos son la manifestación principal del síndrome.

Si bien es cierto que la variabilidad de accidentes isquémicos en CADASIL es muy amplia, estos se caracterizan por ser principalmente accidentes subcorticales de tipo lacunar, afectando a arterias de pequeño calibre, no mayor de 15mm, que se producen de forma recurrente. A su vez, es destacable mencionar que no se ha encontrado una relación estrecha entre las alteraciones cerebrovasculares descritas en CADASIL con factores de riesgo vascular que suelen presentarse en población normal (hipertensión arterial o diabetes mellitus).

En ocasiones, es posible confundir los AIT con la presencia de migraña con aura atípica, puesto que pueden generar un cuadro clínico esporádico con similitudes, así como una duración también similar. Estos eventos isquémicos se suelen producir en estadios iniciales, aunque esto puede variar en gran medida. Sin embargo, es posible que la sucesión de estos accidentes isquémicos pueda generar un creciente deterioro a nivel neurológico, que estaría relacionado con el deterioro cognitivo progresivo y su posterior demencia, típicos de CADASIL (André, 2010).

Las características de los accidentes isquémicos en CADASIL se corresponden de manera directa con los cuadros típicos de lesiones lacunares (Bamford, Sandercock, Dennis, Warlow, & Burn, 1991):

- ACV motor puro
- ACV sensorial puro
- ACV sensoriomotor
- Hemiparesia atáxica
- Disartria mano-torpe

En algunos casos de CADASIL se han encontrado ACVs que involucran territorios de arterias de gran calibre, pero no se ha demostrado que dichos accidentes sean generados como tal por el propio síndrome. En la misma línea, se describen muchos casos de pacientes con CADASIL en los que se manifiestan hemorragias cerebrales, normalmente descritas como accidentes poco frecuentes, que suponen hasta un 25% de casos de CADASIL. Esta manifestación parece aumentar su incidencia a medida que aumenta la edad de los pacientes, y pueden ser generadas por los cambios de la sustancia blanca o la carga de daño isquémico que se acumula tras diferentes ACVs recurrentes, entre otros factores (Correia, 2011).

3.1.6.3. Alteraciones psiquiátricas.

Las alteraciones psiquiátricas son, basándonos en la mayoría de estudios consultados, manifestaciones presentes en prácticamente todos los casos reportados de CADASIL, aunque son muy pocas las investigaciones que se centran en su valoración específica, por lo que es complicado establecer una incidencia exacta de ellas dentro del síndrome. Sin embargo, se valora una incidencia de al menos 20-40% (André, 2010; Correia, 2011) con aparición en edades tempranas.

Los trastornos depresivos son considerados como la alteración psiquiátrica de mayor prevalencia en CADASIL, presentándose en al menos la mitad de los casos, y estos pueden presentarse en diferentes formas. Se considera que muchos de esos casos son diagnosticados de Trastorno de Depresión Mayor (TDM), de los cuales una gran parte no habían recibido diagnóstico de forma previa. A su vez, destaca el trastorno bipolar, con presencia de episodios depresivos y/o maníacos.

No se sabe con exactitud cuál es la causa por la que CADASIL genera una mayor presencia de trastornos psiquiátricos de tipo depresivo y maniaco, sin embargo, se especula con los cambios de volumen cerebral propios de las alteraciones producidas por CADASIL, presentándose en ambos casos un ensanchamiento de los ventrículos cerebrales, y alteraciones de la morfología de diferentes componentes neurológicos: la reducción del volumen del hipocampo y ganglios basales en los casos de TDM y la reducción del tamaño del cuerpo calloso en el trastorno bipolar (Delgado, 2015).

Además de las alteraciones mencionadas anteriormente, la apatía se constituye como una entidad destacable que se presenta en CADASIL de forma independiente a lo mencionado anteriormente. Esta se consolida como un síndrome por presentar diferentes manifestaciones conjuntas:

“El síndrome de apatía se define como un síndrome de pérdida motivacional primaria, es decir, pérdida de motivación no atribuible a la angustia emocional, deterioro intelectual, o disminución del nivel de conciencia. La pérdida de la motivación debida a la alteración del intelecto, la emoción o el nivel de conciencia define el síndrome de la apatía” (Marin, 1991, p. 243).

La apatía surge como consecuencia de alteraciones cerebrales que afectan a los ganglios basales, tálamo y sistema límbico, y alteraciones de la corteza frontal, encontrándose en pacientes de CADASIL con apatía una mayor profundidad del surco cingulado posterior en su porción más frontal. Sin embargo, se muestra que estas alteraciones anatómicas no están directamente relacionadas con la atrofia cerebral, por lo que se hipotetiza que existen otros factores aún desconocidos, además de la leucoaraiosis, que generan esta condición.

3.1.6.4. Deterioro cognitivo.

Se considera que el deterioro cognitivo constituye la segunda manifestación clínica de mayor incidencia en CADASIL tras los accidentes isquémicos. Como se menciona anteriormente, el deterioro cognitivo en CADASIL puede producirse como consecuencia de las numerosas alteraciones a nivel cerebral,

como los eventos isquémicos, por lo que este aspecto es fundamental para valorar las posibles alteraciones cognitivas del paciente con CADASIL.

En función de la edad del paciente se ven alteradas diferentes funciones a nivel cognitivo. En edades tempranas, se produce un deterioro cognitivo que afecta principalmente a funciones específicas, como la memoria o la atención. Sin embargo, a medida que avanza la edad del paciente, se producen alteraciones más generales con un deterioro progresivo que genera un cuadro de demencia, que suele aparecer después de los 60 años (Henao-Arboleda, Aguirre-Acevedo, Pacheco, Yamile-Bocanegra, & Lopera, 2007).

Las características generales del deterioro cognitivo producido en CADASIL consiste en un síndrome disejecutivo, trastornos del procesamiento de la información y alteraciones de la memoria y atención. Además, en muchos casos se producen alteraciones a nivel del lenguaje, así como una incapacidad para mantener la realización de actividades de la vida diaria (AVDs). Todas estas alteraciones se presentan de forma progresiva y lenta, llegando a consolidarse un cuadro de demencia vascular que suele ser de tipo subcortical.

El cuadro de demencia se muestra a partir de los 60 años de edad y tiene un carácter pseudobulbar, acompañándose generalmente de trastornos como disartria, disfagia, y labilidad emocional (André, 2010). Para valorar la presencia de demencia en estos pacientes, es necesario tener en cuenta los criterios diagnósticos de la demencia, establecidos en el DSM-5 (2013) como “Trastorno neurocognitivo mayor”:

- A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:
 - 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
 - 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico

estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

- B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

3.1.6.5. Otros síntomas.

Si bien es cierto que existen pocas investigaciones que se centren en este aspecto, los trastornos convulsivos aparecen en un porcentaje significativo de pacientes con diagnóstico de CADASIL, aproximadamente un 5-10% (Anduve, 2010; Correia, 2011; Henao-Arboleda et al., 2007), con una aparición en torno a los 50 años de edad media. Estos trastornos convulsivos, o epilepsia, suelen aparecer como manifestaciones secundarias tras los accidentes isquémicos, pudiendo llegar a ser, en algunos casos de mayor gravedad, la causa de una encefalopatía aguda.

Otras alteraciones de gran importancia son las de tipo sensorial, como la discapacidad visual, que ha sido descrita en muchos casos y puede ser consecuencia de una afectación del nervio óptico y de la retina, tanto a nivel vascular como por consecuencia de los cuadros de migraña. De esta misma forma, se describen casos de hipoacusias o alteraciones auditivas, pudiendo deberse a causas similares de afectación neurológica y vascular.

Finalmente, cabe destacar que, debido a los síntomas principales, como el ACV o deterioro cognitivo, se producen alteraciones típicas de estas patologías, como las alteraciones del lenguaje y habla, disartria, o disfagia, aunque estas son, generalmente, alteraciones poco estudiadas puesto que la investigación en CADASIL se realiza en la mayoría de casos desde el punto de vista clínico.

4. OBJETIVOS.

4.1. OBJETIVO GENERAL.

Estudiar el Síndrome de CADASIL y su evolución dentro del campo de la logopedia a propósito de un caso.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Contrastar en qué medida ha sido estudiada la enfermedad.
2. Analizar la evidencia de sintomatología logopédica asociada a CADASIL.
3. Comprobar cómo se actúa sobre la enfermedad desde diferentes enfoques de tratamiento.

5. METODOLOGÍA.

5.1. DISEÑO-BÚSQUEDA.

La investigación se ha realizado utilizando como metodología principal la revisión sistemática, que consiste en realizar una revisión de la literatura científica utilizando como base una pregunta de investigación objetiva y específica a través de diversos métodos de selección y localización de la información. Este tipo de investigaciones permite establecer conclusiones sobre las evidencias científicas establecidas en la literatura respecto al tópico a estudiar.

La búsqueda se llevó a cabo desde marzo hasta mayo de 2020 utilizando las siguientes bases de datos: Google Scholar, PubMed, Dialnet y Scopus.

5.2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.

A continuación, se describen los métodos de búsqueda y análisis de información, así como el planteamiento de la investigación.

5.2.1. Pregunta de investigación.

Se utiliza el método PICO para desarrollar la pregunta de investigación:

- **POBLACIÓN (P)**
 - Personas diagnosticadas de CADASIL.
 - Enfermedad en curso (a partir de 30 años aproximadamente).
- **INTERVENCIÓN (I)**
 - Tratamiento farmacológico.

- Rehabilitación logopédica siguiendo los patrones en ACVs y deterioro cognitivo común.

- **COMPARACIÓN (C)**

- Observación y análisis de un caso real, partiendo de la sintomatología, evolución, pronóstico y necesidades de rehabilitación logopédica.

- **OUTCOME o RESULTADOS (O)**

- ¿Hay estudios que evidencian la necesidad de rehabilitación Logopedia en CADASIL?
- ¿Existe una descripción detallada de la actuación logopédica en pacientes con CADASIL?

Tras el análisis de las diferentes variables, la pregunta de investigación es: **“¿Es CADASIL una enfermedad poco estudiada y conocida en el ámbito logopédico a pesar de presentar síntomas que requieren una intervención en esta disciplina?”**.

5.2.2. Fuentes documentales.

Las bases de datos consultadas fueron: Google Scholar, Pubmed, Dialnet y Scopus. Se utilizaron diversos descriptores, tanto en español como en inglés:

- CADASIL
- Tratamiento (*treatment*)
- Arteriopatía cerebral autosómica (*autosomal cerebral arteriopathy*)
- Demencia vascular (*vascular dementia*)

Para realizar la búsqueda con los descriptores mencionados, se formularon ecuaciones de búsqueda utilizando los operadores booleanos AND y OR, estableciendo las siguientes ecuaciones: [“CADASIL” AND “treatment”], [“CADASIL” OR “vascular dementia”], [“autosomal cerebral arteriopathy” AND “treatment”], [“CADASIL” AND “tratamiento”], [“arteriopatía cerebral autosómica” AND “tratamiento”], [“CADASIL” OR “demencia vascular”].

5.3. ESTRATEGIAS DE SELECCIÓN.

A continuación, se muestran los diferentes criterios, tanto de exclusión como de inclusión, que se han tenido en cuenta para la selección de los diferentes artículos de la investigación.

5.3.1. Criterios de inclusión.

Los artículos seleccionados deben cumplir con los siguientes criterios para ser introducidos dentro de la investigación:

- Artículos en español o inglés sobre CADASIL.
- Artículos con casos clínicos de CADASIL.
- Artículos sobre CADASIL en los que se muestre tratamiento o actuación necesaria en la enfermedad.
- Muestra de pacientes sintomáticos.
- Año de publicación: 2010-2020.

5.3.2. Criterios de exclusión.

Se han excluido los artículos que presentaban alguno de los siguientes criterios:

- Artículos teóricos de CADASIL en los que no hay muestra de pacientes.
- Pacientes con presencia de ACV sin evidencia o curso de CADASIL.

5.3.3. Diagrama de flujo.

A continuación, se muestra la Figura 1, en la que se puede observar la metodología de selección de artículos para la revisión sistemática. Se indican las diferentes bases de datos utilizadas, así como los estudios seleccionados en cada una de ellas atendiendo a los criterios anteriormente descritos.

Se ha utilizado como base el ejemplo mostrado en Ponce (2016) para identificar los diferentes criterios.

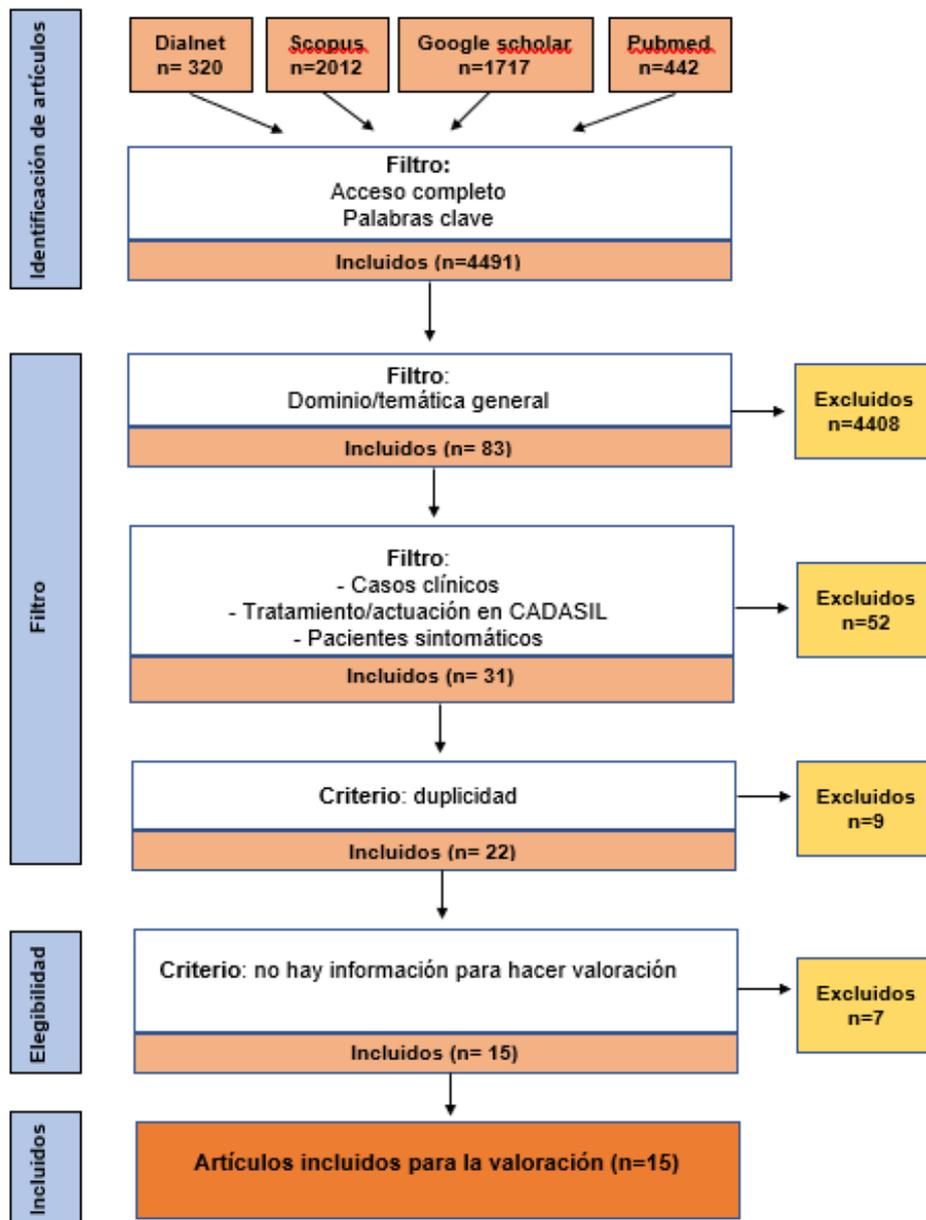


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA. Adaptado de Ponce (2016).

5.4. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS.

Para la evaluación de la calidad de los estudios elegidos en esta revisión, se ha utilizado el programa de lectura crítica CASPe. Consiste en un modelo elaborado por el Instituto de Ciencias de la Salud de Oxford cuya finalidad es facilitar la búsqueda de información válida y fiable en las investigaciones de salud y en la que se deben responder a un total de 10 preguntas, cuya puntuación es 1 en cada una de ellas.

Se puede obtener una puntuación máxima de 10 puntos en cada artículo científico y revisión, por lo que, cuanto mayor sea la puntuación, mayor fiabilidad y validez de la información se encuentra en ese artículo.

Tras el análisis de los artículos, no se incluyeron en la investigación aquellos cuya puntuación resultara inferior a 7. (*Ver anexo 1. Evaluación de evidencias CASPe*).

6. RESULTADOS.

Autor/es	Año	Muestra de estudio	Edad media de aparición de la enfermedad	Características principales	Descripción de sintomatología logopédica		Tratamiento/Tipos		Resultados
					Habla y deglución	Funciones cognitivas	Farmacológico	Terapéutico	
<i>Collongues, N., Derache, N., Blanc, F., Labauge, P., de Seze, J. & Defer, G.</i>	2012	2 pacientes	No se hace alusión a la edad de aparición de la enfermedad. Sin embargo, la edad media de la muestra se sitúa en 49,5 años.	Lesiones neurológicas sin ACV típico de CADASIL. Leucoencefalopatía. Alteración de la marcha. Procesos inflamatorios en extremidades superiores e inferiores. Depresión leve.	No indicado.	Deterioro progresivo de memoria. Síndrome disejecutivo.	Corticoterapia. Acetato de glatiramer.	No indicado.	El tratamiento farmacológico permite mejorar las alteraciones de los pacientes que cursan con síntomas inflamatorios.
<i>Do Campo, R. V., Vidal, S. M., Randolph, C., Chadwich, L., & Biller, J.</i>	2011	11 pacientes	41,5 años.	Lesiones neurológicas en la sustancia blanca. ACV recurrentes de tipo lacunar. Deterioro cognitivo global.	No indicado.	Alteración de atención y las habilidades ejecutivas. Disminución de la velocidad psicomotriz. Dificultades de comprensión en textos complejos.	Antiagregantes plaquetarios. Estatinas. Psicofármacos. Antiepilépticos. Antagonistas del calcio. L-arginina. Betabloqueantes. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.	No indicado.	Los tratamientos indicados para controlar los síntomas de CADASIL apenas modificaron el curso de la enfermedad. En estadios avanzados aumentaron las quejas cognitivas y se presentó una disminución notable de las habilidades ejecutivas en la mayoría de los pacientes.

					Alteración de la memoria reciente.				
<i>Du, H., Li, X., Meng, H., Lu, Z., Zhu, L., & Fang, S.</i>	2017	1 paciente	32 años.	Lesiones neurológicas con afectación de la médula espinal. Múltiples lesiones en sustancia blanca periventricular. Alteración de la marcha por afectación de extremidad inferior derecha. Migraña.	No indicado.	Pérdida de memoria.	Citicolina. Clopidogrel.	No indicado.	Las alteraciones físicas del paciente mejoraron ligeramente con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, tras cuatro meses de evolución se observó un empeoramiento de los síntomas de pérdida de memoria.
<i>Dunphy, L., Rani, A., Duodu, Y., & Behnam, Y.</i>	2019	1 paciente	35 años.	Lesiones neurológicas con alteración de la sustancia blanca. ACV recurrentes de tipo lacunar. Atrofia cerebral severa. Migraña.	Habla arrastrada y confusa en evolución. Disartria.	No indicado.	Amlodipino. Losartán potásico. Atorvastatina. Aspirina.	No indicado.	El paciente persiste en tratamiento farmacológico y se recomienda evitar posibles factores como el tabaquismo, sigue en estudio puesto que la enfermedad está en curso y sigue avanzando de acuerdo con sus características propias. No se ha indicado mejoría en los síntomas presentados.
<i>Milán, R., Reinel, J., Cancio Pérez, I., Consuegra</i>	2016	1 paciente	36 años.	ACVs recurrentes de tipo lacunar. Hemiparesia derecha.	Disartria con habla bradilálica.	Disgrafía. Deterioro cognitivo con dificultades	No indicado.	Programa de neurorrehabilitación, terapia ocupacional y	Evolución favorable tras el tratamiento neurorrehabilitador.

León, L., &
Díaz
Berazategui,
Y.

Deterioro cognitivo.
Migraña.

de
concentraci
n.

ejercicios de
vocalización y
fisioterapia.

Se observa un
mantenimiento de la
independencia en
AVDs y mejora de la
movilidad en la mímica
facial.
Mantiene un habla
disártrica, pero ha
mejorado la
cooperación en el
discurso, mejorando la
fluidez.

Palero, S. R.,
Belmonte, J.
R., Rodríguez,
H. D. L. C., &
Márquez, F.
G.

2011 1
paciente 48 años.

Lesiones
neuroológicas
progresivas con
atrofia subcortical.
Leucoencefalopatía.
ACVs isquémicos
recurrentes.
Hemiparesia.
Bradipsiquia.

Disfasia-
disartria.
Disfagia.

Dificultades
de la
memoria.

No indicado.

Programa
cinesiterápico.
Programa de
terapia
ocupacional.
Terapia
cognitiva.
Logopedia.

Tras un año de
tratamiento
rehabilitador, el
paciente presenta una
mejora en las
capacidades
funcionales. No ha
vuelto a presentar
episodios de déficit
neuroológicos.
Ha mejorado la
actividad manipulativa
y han disminuido los
episodios de disfagia.

Park, S., Park,
B., Koh, M. K.,
& Joo, Y. H.

2014 1
paciente 48 años.

Lesiones
neuroológicas en la
sustancia blanca.
ACVs isquémicos
recurrentes.
Alteraciones de la
personalidad.
Trastorno bipolar y
depresión.

Discurso
apresurado.
Fluidez
alterada.

Atención
severamente
afectada.
Alteración de
las funciones
ejecutivas.

Antipsicóticos
atípicos.
Benzodiazepina
s.
Amlodipino,
merformina y
atorvastatina.

Tratamiento
psiquiátrico.

Tras tratamiento
farmacológico durante
la estancia en el
hospital, sus síntomas
psiquiátricos se vieron
reducidos y
controlados, por lo que
se le pudo dar el alta y
continuó con

									tratamiento psiquiátrico externo. Mejóro ligeramente el funcionamiento general después del tratamiento.
<i>Pérez, E. M. S., Ramírez, L. C., Morales, A. A., Cama, V. F., & Morell, E. C</i>	2019	1 paciente	25 años.	Lesiones neurológicas en la sustancia blanca. Encefalopatía. ACVs recurrentes de tipo lacunar. Depresión. Migraña con aura.	Lenguaje incoherente. Parafasias.	Alteración de la memoria. Cuadro de confusión y desorientación. Deterioro cognitivo leve.	Aspirina. Acetazolamida. Sertralina.	No indicado.	Se han evidenciado, tras el tratamiento farmacológico, mejorías en intensidad, frecuencia y duración de la cefalea, así como una mejoría en el trastorno depresivo. No se han presentado más infartos cerebrales. Se ha producido una evolución favorable de la paciente.
<i>Posada, I. J., Ferrero, M., Valdés, E. L., & Imízcoz, M. G.</i>	2010	4 pacientes	No se hace alusión a la edad de aparición de la enfermedad. La edad media de la muestra se sitúa en los 62 años.	ACVs isquémicos recurrentes. Demencia. Alteraciones conductuales.	No indicado.	Demencia.	Galantamina en dosis de 24mg/día.	No indicado.	Se realizó el tratamiento durante 24 semanas y se observaron mejorías en las puntuaciones de las diferentes pruebas tanto a nivel cognitivo, conductual y neuropsiquiátrico. No se observaron mejorías en otros aspectos, pero se generó estabilidad evitando la evolución desfavorable.

<i>Ragno, M., Pianese, L., Cacchiò, G., Manca, A., Scarcella, M., Silvestri, S., & Mirabella, M.</i>	2012	39 pacientes	31, 5 años.	Lesiones neurológicas en sustancia blanca. ACV isquémicos recurrentes. Demencia. Alteraciones psiquiátricas. Trastornos convulsivos. Migraña con aura.	No indicado.	Demencia. Alteración de la memoria. Dificultades para evocar palabras (anomia). Deterioro cognitivo.	No indicado.	No indicado.	No se estableció un tratamiento para los casos de la muestra, pues se observó que, aunque la mutación era similar en todos los individuos, son muchos los factores que condicionan el curso clínico y opciones de tratamiento para CADASIL. Se observaron factores de riesgo vascular en pacientes cuyo pronóstico de la enfermedad fue peor.
<i>Rinnoci, V., Nannucci, S., Valenti, R., Donnini, I., Bianchi, S., Pescini, F., & Pantoni, L.</i>	2013	4 pacientes	59 años.	ACVs recurrentes. Leucoencefalopatía. Deterioro cognitivo progresivo. Migraña.	No indicado.	Alteraciones de la memoria.	Tratamiento antihipertensivo para prevenir los factores de riesgo vasculares.	No indicado.	No se presentó evolución favorable de la enfermedad. En todos los casos se observaron factores de riesgo y antecedentes familiares concordantes con CADASIL y se observó un curso de la enfermedad desfavorable por no presentar un tratamiento etiológico.
<i>Sakiyama, Y., Matsuura, E., Maki, Y., Yoshimura,</i>	2018	1 paciente	65 años.	Lesiones neurológicas múltiples en la sustancia blanca.	No indicado.	No indicado.	Terapia con pulso de metilprednisolona.	No indicado.	Tras el tratamiento farmacológico no se observó mejoría de ninguno de los

<i>A., Ando, M., Nomura, M., & Takashima, H.</i>				ACVs recurrentes de tipo lacunar. Alteración de la motricidad en extremidades superiores. Neuropatía.			Prednisolona oral. Azatioprina.		síntomas presentados por el sujeto y se observa una evolución desfavorable de la enfermedad.
<i>Schiess, N., Huether, K., Szolics, M., Agarwal, G., El-Hattab, A. W., & Sathe, S.</i>	2018	1 paciente	25 años.	Lesiones neurológicas en la sustancia blanca. Atrofia cerebral global. Cambios de personalidad y humor. Deterioro cognitivo progresivo.	No indicado.	Deterioro cognitivo global y respuesta lenta a estímulos.	Metilprednisolona. Acetato de glatiramer.	No indicado.	Se suspendió el tratamiento con glatiramer por no encontrar mejoría, por lo que CADASIL siguió el curso corriente de la enfermedad y no se han mejorado las alteraciones de la paciente. Tras evaluaciones por RM se observaron nuevas lesiones cerebrales.
<i>Toni-Uebari, T. K.</i>	2013	1 paciente	43 años.	Lesiones neurológicas con alteración de la sustancia blanca en ambos hemisferios. Síntomas focales con apraxia. Migraña con años de evolución.	Disartria. Disfasia. Disfagia.	Deterioro cognitivo. Alteraciones persistentes de memoria y atención. Anomia.	Rampipril y simvastatina. Acetazolamida. Temazepam y diazepam. Mirtazapina.	Terapia psicológica y psiquiátrica. Rehabilitación logopédica. Terapia ocupacional.	A pesar de la multitud de fármacos administrados durante años al paciente, así como el tratamiento terapéutico en diferentes disciplinas, no se observaron mejorías notables en el sujeto, sino que se siguió el curso natural de la enfermedad, presentando un empeoramiento a nivel global, tanto en los

									síntomas de carácter más funcional (deterioro cognitivo, alteraciones del habla y deglución) como en los síntomas más físicos (apraxia, migraña, etc.).
<i>Staniloiu, A., Woermann, F. G., & Markowitsch, H. J.</i>	2014	1 paciente.	40 años.	Lesiones neurológicas con alteración de la sustancia blanca. Presencia de lesiones lacunares residuales múltiples. Paresias transitorias en pares craneales. Diplopía. Mareos y desorientación general. Trastornos convulsivos.	No indicado.	Anomia. Deterioro cognitivo muy leve. Alteración leve de la memoria a corto plazo y puntuaciones bajas en memoria a largo plazo.	Divalproato de sodio. Aspirina. Inhibidores de la bomba de protones.	No indicado.	Los posibles factores vasculares se han visto controlados adecuadamente con el tratamiento farmacológico prescrito. No se realiza tratamiento terapéutico para los aspectos mnésicos, pero se concluye que, tras el análisis de las diferentes pruebas, la reserva cognitiva del sujeto puede influir en el curso de la enfermedad respecto a los aspectos cognitivos, ya que el paciente muestra puntuaciones cerca de la normalidad en pruebas que guardan relación con su profesión y desempeño a lo largo de la vida.

7. DISCUSIÓN.

A continuación, se indica el análisis de los resultados obtenidos en la investigación a través de una comparativa de los mismos. Para ello, se tomará como referencia un caso clínico real. Se trata de un varón de 63 años diagnosticado de CADASIL con presencia de ACVs recurrentes de tipo lacunar. El paciente ha sufrido múltiples AITs de repetición no asociados a secuelas de gravedad, hasta el último episodio ocurrido en 2019, cuando presentó un ACV de mayor severidad que se instauró con un cuadro de alteraciones del habla y disfagia.

La **edad media** de aparición de la enfermedad observada en la revisión bibliográfica se sitúa en 40,6 años, tomando como sintomatología de inicio en la mayoría de las investigaciones las alteraciones cerebrales, bien sea las lesiones neurológicas de la sustancia blanca, leucoencefalopatía o los eventos isquémicos, coincidiendo con los estudios de Verin et al. (1995) y Muñoz et al. (2014). Si embargo, se debe tener en cuenta que, si se toma como síntoma principal otros aspectos como la migraña, se reduce la edad media de aparición a la segunda década de vida, como se observa en los estudios de Pérez et al. (2019), y Schiess et al. (2018).

Las **características principales** descritas en las muestras de pacientes coinciden, de forma general, con las características generales de CADASIL establecidas a lo largo de los años. La presencia de accidentes cerebrovasculares es una de las características de mayor relevancia en CADASIL, por lo que es un aspecto muy estudiado en las investigaciones recogidas anteriormente. Únicamente en cuatro de los 15 artículos seleccionados, Collangues et al. (2012); Du et al. (2017); Schiess et al. (2018); y Toni-Uebari et al. (2013), se indica la falta de accidente cerebrovascular en los pacientes de la muestra. En este sentido, cabe destacar que el inicio de enfermedad puede observarse a través de múltiples características, por lo que la presencia de ACVs puede darse a lo largo de la vida del paciente y no se puede descartar más adelante, ya que presupone la característica principal del síndrome. Como se observa en nuestro paciente, estas lesiones cerebrovasculares pueden presentarse de forma repentina y recurrente, y pueden variar en cuanto a su grado de severidad, pudiendo presentarse cuadros leves sin sintomatología aparente que, más adelante, pueden conllevar múltiples secuelas por la acumulación de lesiones neurológicas.

Las lesiones neurológicas de la sustancia blanca, o leucoencefalopatía, se presentan como una alteración, al igual que los ACVs, principal y patognómica del síndrome. Se ha

descrito en todos los pacientes estudiados, a excepción de las investigaciones de Milan et al. (2016) y Posada et al. (2010), en las que no se hace mención expresa de dicha característica. Analizando las muestras de dichos estudios cabe destacar que, en ambos, la edad de los individuos de la muestra se sitúa en una etapa radiológica, según Verín et al. (1995) en la que las lesiones de la materia blanca son una característica instaurada y claramente definida en CADASIL. Respecto al caso presentado, no se describen alteraciones neurológicas en la sustancia blanca, aspecto a destacar ya que, de la misma forma que los pacientes de las muestras descritas, se encuentra en una etapa radiológica o clínica en la que es frecuente presentar dichas lesiones.

Otra de las características más destacables en CADASIL es la presencia de migraña, aspecto muy importante puesto que se presenta de forma muy prematura y, en muchas ocasiones, no se toma como una característica a estudiar debido a su alta prevalencia en la población. Aproximadamente, en el 46% de los casos descritos en la tabla se observa la presencia de migraña, generalmente con aura. Este aspecto destaca no solo por su presencia como síntoma relevante en CADASIL, sino por presentarse de manera notable en pacientes cuya edad media de aparición de la enfermedad disminuye si se compara con pacientes en cuyo historial clínico no se incluye el síntoma, como se puede observar comparando el estudio de Pérez et al. (2019) y Sakiyama et al. (2018).

Respecto a la ***sintomatología*** presentada en los estudios, se observa coincidencia de las características principales de CADASIL descritas a lo largo de las últimas décadas, presentando lesiones neurológicas típicas de CADASIL como la leucoencefalopatía, presencia de ACVs o migraña, que pueden observarse en casi todos los casos estudiados. A su vez, se han detallado síntomas menos frecuentes en CADASIL como los trastornos convulsivos, descritos en los estudios de Staniloiu et al. (2014) y Ragno et al. (2012) y cuya presencia es destacable puesto que se constituyen como síntomas de menor prevalencia en el síndrome.

En cuanto a la *sintomatología relacionada con logopedia*, se ha estudiado la presencia de síntomas relacionados con diferentes aspectos: por un lado, los relacionados con aspectos del habla y deglución; por otro, aquellos que se relacionan con las funciones cognitivas. Se han descrito alteraciones relacionadas con habla y deglución únicamente en el 40% de los artículos seleccionados para la investigación, coincidiendo con la presencia de ACV en todos los individuos de dichos artículos, a excepción del caso descrito por Toni-

Uebari (2013). Las alteraciones descritas se centran principalmente en disartria, con dificultades para emitir un habla inteligible, y disfagia. Atendiendo a la sintomatología relacionada con las funciones cognitivas, se ha indicado su presencia en el 80% de los casos indicados en la tabla de resultados. Aspecto que contrasta con los datos anteriores puesto que ambos son síntomas de gran incidencia en CADASIL y, sin embargo, estos últimos cobran mayor importancia en las investigaciones del síndrome. Las manifestaciones principales respecto a los aspectos cognitivos se centran principalmente en las alteraciones mnésicas, presentes en 9 de los 12 artículos con presencia de sintomatología cognitiva. Únicamente en los estudios presentados por Schiess et al. (2018), Posada et al. (2010) y Park et al. (2014) se hace referencia a alteraciones cognitivas sin mencionar las dificultades de la memoria. A su vez, el deterioro cognitivo se constituye como un síntoma presente en un alto porcentaje de los casos de CADASIL, tal y como se describía en el marco teórico. Se ha descrito, si bien no se menciona en todos los casos con dicha terminología, en el 100% de los casos con sintomatología cognitiva. Se refiere un deterioro que varía en función de la edad de la muestra: en aquellos sujetos con edad menor se indican alteraciones leves de memoria, atención y síndrome disejecutivo (Du et al. 2017; Dunphy et al. 2019; Milan et al. 2016; Pérez et al. 2019; Schiess et al. 2018); en edades más avanzadas dichas alteraciones progresan de forma desfavorable avanzando hacia un estado de demencia, que se presenta, según Henao-Arboleda et al. (2007), a partir de los 60 años, como se puede comprobar en el estudio de Posada et al. (2010).

Atendiendo a dichos síntomas logopédicos, se corrobora la presencia de sintomatología logopédica en el caso clínico presentado. De la misma forma que en los estudios analizados, se presentan alteraciones en ambos ámbitos. Se ha observado la presencia de alteraciones del habla y deglución, presentando el paciente un diagnóstico de disartria severa, con dificultades para la pronunciación de los sonidos del habla, alteraciones prosódicas con habla monótona y pausas intraclausales inadecuadas, así como disfagia orofaríngea, con dificultad para la deglución de líquidos y sólidos y necesidad de adaptación de alimentos con espesantes. Por otro lado, se presentan también alteraciones de las funciones cognitivas, con dificultades en la memoria de fijación como clínica secuelar tras los múltiples accidentes cerebrovasculares presentados a lo largo del curso de la enfermedad, de la misma forma que se describe en los artículos estudiados. A su vez, se presentan síntomas no descritos en ninguno de los artículos, como alteraciones de la voz con rasgos sopladados, volumen alto y tono agravado.

Respecto al **tratamiento**, se ha analizado la presencia de tratamiento en los casos presentados, atendiendo tanto al tratamiento de tipo farmacológico como el tratamiento rehabilitador/terapéutico. Tras el análisis de los estudios seleccionados, se ha observado que el tratamiento de elección principal en CADASIL a lo largo de los años se basa en el uso de fármacos para tratar la sintomatología vascular y tratar de frenar el curso natural de la enfermedad, encontrándose, en el 80% de los artículos, múltiples fármacos utilizados en los individuos de estudio. Entre ellos, se observa el uso principal de fármacos anticonvulsivos, anticoagulantes y vasodilatadores. Por otro lado, únicamente en el 26% aproximadamente de los casos se prescribe tratamiento de tipo terapéutico, bien sea de tipo psicológico/psiquiátrico, logopédico o fisioterapéutico. Únicamente en los estudios de Toni-Uebari et al. (2013) y Palero et al. (2011) se indica la necesidad de una intervención logopédica, a pesar de que el porcentaje de casos con sintomatología susceptible de dicha intervención se sitúa en el 99% de los artículos investigados.

De la misma forma que en el caso presentado, en algunos de los estudios analizados (Milan et al. 2016; Palero et al. 2011) se ha observado una mejoría en aspectos funcionales (habla, deglución y aspectos cognitivos) del sujeto tras un tratamiento de tipo rehabilitador, contrastando con estudios en los que únicamente se realiza tratamiento de tipo farmacológico (Do Campo et al. 2011; Du et al. 2017; Dunphy et al. 2019; Rinnoci et al. 2013; Sakiyama et al. 2018; Schiess et al. 2018) en los que no se ha observado mejoría en los aspectos de tipo funcional. En este sentido, se contrasta con la experiencia del paciente descrito en el caso clínico, quien se ha sometido a un tratamiento logopédico durante 4 meses, trabajando los aspectos mencionados anteriormente (alteraciones del habla, voz y deglución). Se ha llevado a cabo una intervención a nivel respiratorio, para mejorar la coordinación fonorrespiratoria. Para la musculatura orofacial afectada, se han realizado trabajos de activación de la motricidad a través de masaje pasivo y con vibración, mejorando el tono muscular. A su vez, se ha realizado intervención en el habla a través de ejercicios de articulación, reeducación vocal y trabajo de estimulación sensorial, maniobras de protección y ejercicios de activación de la musculatura, para tratar las dificultades deglutorias del paciente. Tras dicho tratamiento se ha observado mejoría en varios aspectos como las producciones orales o el control respiratorio. A su vez, las dificultades deglutorias han disminuido, por lo que se ha incorporado en la dieta alimentos sólidos. Si bien es cierto que la mejoría ha sido notable, muchas dificultades son persistentes, por lo que la disartria continúa presentándose en grado severo, aspecto que denota la importancia de continuar

con el tratamiento logopédico e indica la necesidad de que los pacientes diagnosticados de CADASIL se sometan a tratamientos terapéuticos en los que la intervención favorezca el mantenimiento de los aspectos funcionales.

Como se puede observar con la presentación del caso clínico y tras el análisis de las investigaciones presentadas, los pacientes diagnosticados de CADASIL pueden presentar una amplia variabilidad de sintomatología logopédica cuya presencia puede comenzar varios años después del diagnóstico e incluso tras varios ACVs, condición por la que se muestra la necesidad de estudio de CADASIL en el ámbito logopédico y su intervención rehabilitadora como fase del tratamiento indispensable para mejorar las condiciones funcionales del sujeto.

8. CONCLUSIONES.

Si bien al comienzo de esta investigación se planteaba la dificultad de no encontrar estudios suficientes sobre el Síndrome de CADASIL, tras una búsqueda exhaustiva se ha observado que son numerosas las investigaciones sobre él. Sin embargo, estas se realizan desde el punto de vista clínico. Se han realizado múltiples estudios en el ámbito médico que tratan de analizar la evolución de la enfermedad, así como las diferentes mutaciones genéticas que esta puede conllevar. Se trata de una enfermedad poco conocida puesto que se incluye, debido a su baja incidencia, en el grupo de “enfermedades raras”, aspecto que influye de forma negativa en su investigación desde otras disciplinas.

El tratamiento pautado en CADASIL se indica principalmente desde el punto de vista farmacológico, a pesar de que se ha demostrado en varios estudios que este no es efectivo para mejorar todas las dificultades de los pacientes, sino que su utilidad radica principalmente en el control de factores asociados.

No se ha atendido principalmente a la necesidad de tratamiento rehabilitador, ya sea logopédico o fisioterapéutico, entre otros, presentada en casi todos los casos observados, sino que se mencionan dichos aspectos de forma superficial. Este aspecto contrasta con la evidencia presentada en las investigaciones, en las que, a pesar de no mencionarse de forma directa, se ha podido observar la presencia de sintomatología de tipo logopédico asociada a CADASIL en prácticamente todos los casos estudiados. Destaca principalmente la falta de información sobre alteraciones del habla que precisan de una intervención, puesto que estas son síntomas secuelares de los accidentes cerebrovasculares típicos del síndrome.

Se ha podido comprobar de qué manera ha sido estudiado el Síndrome de CADASIL desde los diferentes ámbitos de estudio, demostrando la evidencia de sintomatología logopédica y observando la actuación que se lleva a cabo en CADASIL con diferentes tratamientos.

Ante el planteamiento de la pregunta de investigación, se ha podido concluir que CADASIL es una enfermedad cuya investigación se ha centrado principalmente en el ámbito médico, por lo que en Logopedia no se han realizado investigaciones suficientes que avalen la necesidad de una intervención logopédica centrada en las

características del síndrome. Cabe destacar que no se ha encontrado ningún artículo cuya principal investigación de CADASIL se centre en el ámbito de la rehabilitación terapéutica a través de un equipo multidisciplinar, en el que, por las dificultades funcionales presentadas por los sujetos, el profesional de logopedia tiene una función relevante.

Tras la exposición del caso presentado, así como los datos obtenidos en la revisión sistemática en cuanto a la sintomatología asociada a CADASIL, se ha constatado la necesidad de indagar acerca del síndrome para plantear tratamientos globalizados de carácter rehabilitador basados en evidencias científicas que permitan a los pacientes diagnosticados con el síndrome mejorar su calidad de vida.

8.1. LIMITACIONES DE ESTUDIO.

La investigación se ha centrado principalmente en información obtenida de artículos clínicos y cuya aportación al ámbito de la logopedia y rehabilitación general es mínima, por lo que ha resultado complicado obtener estudios que aportaran evidencia científica relacionada con aspectos funcionales del sujeto y su intervención.

Ha sido posible evidenciar aspectos relacionados con el ámbito logopédico a partir de la descripción del caso clínico, sin embargo, la validez de los resultados puede verse sesgada por obtenerse datos que podrían considerarse más subjetivos debido a la falta de evidencia científica demostrada en investigaciones anteriores.

Se han observado y concluido varios datos relacionados con la investigación aquí presentada a través de inferencias que se han obtenido realizando comparaciones con casos clínicos estudiados anteriormente. Sin embargo, en pocos casos se ha podido obtener información clara y concisa sobre el ámbito logopédico en la que se remarque claramente cuál es la relación de CADASIL y Logopedia.

A su vez, el tamaño de las muestras estudiadas en las investigaciones científicas seleccionadas para la revisión es reducido, por lo que los datos obtenidos podrían carecer de absoluta validez.

8.2. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.

Tras la investigación realizada, se remarca la necesidad de indagar acerca de la sintomatología de CADASIL desde el punto de vista funcional, atendiendo a la necesidad de intervenir en cada una de las funciones afectadas que pueden generar dificultades en la comunicación, relación y calidad de vida de los pacientes.

Se propone estudiar la diferencia entre la intervención logopédica en ACV esporádico sin causa genética y la intervención que se debe llevar a cabo en pacientes con CADASIL, cuya presencia de ACV es de carácter crónico y recurrente.

Finalmente, y tras la observación de la sintomatología asociada a CADASIL en la que se presentan alteraciones como disartria o deterioro cognitivo, se plantea la posible investigación sobre síntomas característicos de los accidentes cerebrovasculares comunes, como la afasia, cuya presencia no ha sido evidenciada en el Síndrome de CADASIL.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Arima, K., Yanagawa, S., Ito, N., & Ikeda, S. I. (2003). Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). *Neuropathology*, 23(4), 327-334.

Bamford, J., Sandercock, P., Dennis, M., Warlow, C., & Burn, J. (1991). Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*, 337(8756), 1521–1526.

Correia, N.M. (2011). Síndrome Cadasil: Epidemiología, Clínica e Genética.

Collongues, N., Derache, N., Blanc, F., Labauge, P., de Seze, J., & Defer, G. (2012). Inflammatory-like presentation of CADASIL: a diagnostic challenge. *BMC neurology*, 12(1), 78.

Davous, P. (1998). CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *European Journal of Neurology*, 5(3), 219-233.

Delgado Pérez, J. (2015). CADASIL: genética y clínica en la isla de Gran Canaria (Doctoral dissertation).

Di Donato, I., Bianchi, S., De Stefano, N., Dichgans, M., Dotti, M. T., Duering, M., & Markus, H. S. (2017). Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC medicine*, 15(1), 41.

Do Campo, R. V., Vidal, S. M., Randolph, C., Chadwich, L., & Biller, J. (2011). CADASIL: descripción de una serie de 11 casos clínicos. *Revista de neurología*, 52(4), 202-210.

Du, H., Li, X., Meng, H., Lu, Z., Zhu, L., & Fang, S. (2017). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy with spinal cord lesion: A case report and literature review. *Neurology Asia*, 22(4).

Dunphy, L., Rani, A., Duodu, Y., & Behnam, Y. (2019). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) presenting with stroke in a young man. *BMJ Case Reports CP*, 12(7).

Eikermann-Haerter, K., Yuzawa, I., Dilekoz, E., Joutel, A., Moskowitz, M. A., & Ayata, C. (2011). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression. *Annals of neurology*, 69(2), 413-418.

Henao-Arboleda, E., Aguirre-Acevedo, D., Pacheco, C., Yamile-Bocanegra, O., & Lopera, F. (2007). Seguimiento de las características cognitivas en una población con enfermedad cerebrovascular hereditaria (CADASIL) en Colombia. *Rev Neurol*, 45(12), 729-733.

Joutel, A., Corpechot, C., Ducros, A., Vahedi, K., Chabriat, H., Mouton, P., & Maciazek, J. (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 383(6602), 707-710.

Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.

Menéndez, R. B., Balsas, A. A., García, E. B., Rodríguez, B. L., & de la Puente, E. V. (2001). El síndrome de CADASIL: un modelo de desconexión córtico-subcortical. *Rev Neurol*, 32, 746-750.

Milián, R., Reinel, J., Cancio Pérez, I., Consuegra León, L., & Díaz Berazategui, Y. (2016). Tratamiento neurorehabilitador en paciente con arteriopatía cerebral hereditaria. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 45(3), 385-390.

Muñiz, C. M., Ortega, M. A., Nieto, J. C. G., Vela, J. C., Lafuente, C. I. L., & San Gil, J. G. S. (2014). ENFERMEDAD DE CADASIL: hallazgos iniciales y evolución de las lesiones en TAC y RM.

Palero, S. R., Belmonte, J. R., Rodríguez, H. D. L. C., & Márquez, F. G. (2011). Tratamiento rehabilitador en la CADASIL: a propósito de un caso. *Rehabilitación*, 45(2), 166-169.

Park, S., Park, B., Koh, M. K., & Joo, Y. H. (2014). Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC psychiatry*, 14(1), 175.

Pascual, J. (2019). Cefalea y migraña. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(71), 4145-4153.

Pérez, E. M. S., Ramírez, L. C., Morales, A. A., Cama, V. F., & Morell, E. C. (2019). Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 9(2).

Posada, I. J., Ferrero, M., Valdés, E. L., & Imízcoz, M. G. (2010). Tratamiento con galantamina en la demencia asociada a CADASIL. *Revista de neurología*, 47(6), 299-300.

Ragno, M., Pianese, L., Cacchiò, G., Manca, A., Scarcella, M., Silvestri, S., & Mirabella, M. (2012). Multi-organ investigation in 16 CADASIL families from central Italy sharing the same R1006C mutation. *Neuroscience letters*, 506(1), 116-120.

Rinnoci, V., Nannucci, S., Valenti, R., Donnini, I., Bianchi, S., Pescini, F., & Pantoni, L. (2013). Cerebral hemorrhages in CADASIL: report of four cases and a brief review. *Journal of the neurological sciences*, 330(1-2), 45-51.

Sacco, S., Degan, D., & Carolei, A. (2010). Diagnostic criteria for CADASIL in the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II): are they appropriate? *The journal of headache and pain*, 11(3), 181-186.

Sakiyama, Y., Matsuura, E., Maki, Y., Yoshimura, A., Ando, M., Nomura, M., & Takashima, H. (2018). Peripheral neuropathy in a case with CADASIL: a case report. *BMC neurology*, 18(1), 1-4.

Schiess, N., Huether, K., Szolics, M., Agarwal, G., El-Hattab, A. W., & Sathe, S. (2018). Multiple sclerosis or “inflammatory CADASIL?”: Case Report and review of the literature. *Clinical neurology and neurosurgery*, 173, 196-199.

Sourander, P., & Walinder, J. (1977). Hereditary multi-infarct dementia. *Acta neuropathologica*, 39(3), 247-254.

Staniloiu, A., Woermann, F. G., & Markowitsch, H. J. (2014). Impairments in episodic-autobiographical memory and emotional and social information processing in CADASIL during mid-adulthood. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 227.

Toni-Uebari, T. K. (2013). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL): a rare cause of dementia. *Case Reports*, 2013, bcr2012007285.

Tournier-Lasserre, E., Joutel, A., Melki, J., Weissenbach, J., Lathrop, G. M., Chabriat, H., & Bach, M. A. (1993). Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature genetics*, 3(3), 256-259.

Verin, M., Rolland, Y., Landgraf, F., Chabriat, H., Bompais, B., Michel, A., & Lemaitre, M. H. (1995). New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(6), 579-585.

Vilches, A. P., Jufresa, A. P., Torrentà, L. R., & Álvarez, J. C. B. (2010). CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 36(3), 171-173.

10. ANEXOS.

Anexo 1. Evaluación de evidencias CASPe.

	Do Camp o et al. (2011)	Toni-Uebari , T.K (2013)	Collongues , N. et al. (2012)	Pérez , E. et al. (2019)	Posada , I. et al. (2010)	Dunphy , L. et al. (2019)	Palero , S.R et al. (2011)
Pregunta bien definida.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Aleatorización	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Inclusión de estudios pertinentes.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración de los estudios incluidos.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Grupos homogéneos.	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Combinación adecuada de resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Resultado global: efecto del tratamiento.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Precisión de los resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	sí
Aplicación de los resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Se han considerado todos los resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
TOTAL	10	9	9	9	10	9	9

	Du, H. et al. (2017)	Sakiyama, Y. et al. (2018)	Rinno ci, V. et al. (2013)	Park, S. et al. (2014)	Ragno, M. et al. (2012)	Schies s, N. et al. (2018)	Millá n, R. et al. (2016)	Staniloi u, A. et al. (2014)
Pregunta bien definida.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí.
Aleatorización.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí.

Inclusión de estudios pertinentes.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	sí	Sí.
Valoración de los estudios incluidos.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí.
Grupos homogéneos.	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No.
Combinación adecuada de resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí.
Resultado global: efecto del tratamiento.	Sí	Sí	Sí	Sí	No.	Sí	Sí	No.
Precisión de los resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí.
Aplicación de los resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí.
Se han considerado todos los resultados.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí.
TOTAL	9	9	10	9	9	9	9	8