

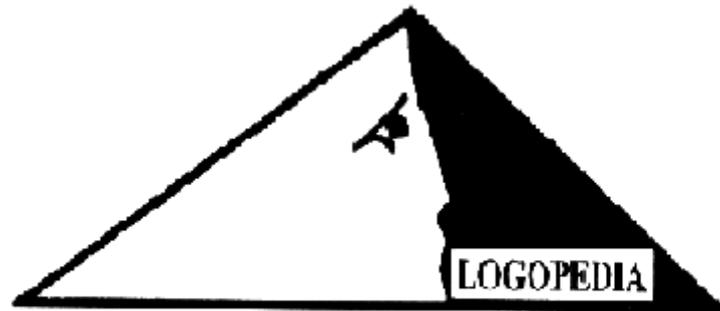


Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

CURSO 2014-2015

**Posibilidades de intervención logopédica en
pacientes con Leucodistrofia.**



Trabajo fin de grado de Logopedia de:

Verónica del Villar López

Tutor: Miguel Ángel de la Fuente García

Departamento de biología celular, histología y farmacología.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dedicar este breve apartado para agradecer a todas y cada una de las personas que han hecho posible la realización del presente trabajo de fin de grado.

En primer lugar doy las gracias a mi tutor **Miguel Ángel de la Fuente García** porque de no haberme dado la oportunidad de estudiar y trabajar este tema no hubiera podido dar a conocer dicha patología aquí tratada y lo que me afecta personalmente.

Agradecer a mi prima **Elena Parraga**, su entereza, esfuerzo y dedicación a ser la mejor madre y amiga del mundo. Espero que no te rindas nunca.

Agradecer la compañía que me han proporcionado mis compañeras de clase y amigas, porque me va a ser difícil olvidar los grandes momentos compartidos. Y al personal docente de la carrera porque gracias a sus conocimientos he podido formarme como logopeda.

No puedo olvidar a mi familia, a mis padres y a mi hermano, por haberme proporcionado las mejores lecciones de vida, y enseñarme que con esfuerzo y constancia todo se consigue. Por aguantarme en los momentos difíciles y en los momentos de alegría.

Y para terminar, no puedo dejar de agradecer a mi pareja, **Diego Castilla**, su entereza, aguante, paciencia, hacía mi persona, sobre todo, después de encontrar tantísima información y volverme un poco “loca” porque ha sido mi fuente de energía y porque siempre está a mi lado. Gracias por todo.

Por todos estos motivos y más, muchas gracias a todos.

DECLARACIÓN PERSONAL DE NO PLAGIO.

Dña. **Verónica del Villar López**, con DNI **71120205-L**, estudiante del Grado en Logopedia en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, durante los cursos 2010-2015 como autora de este documento académico titulado: **“Posibilidades de intervención logopédica en pacientes con leucodistrofia”**, y presentado como Trabajo de Fin de Grado, para la obtención del título correspondiente,

DECLARO QUE es fruto de mi trabajo personal, que no copio, que no utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones diversas, sacadas de cualquier obra, artículo, memoria, etc., (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía.

Así mismo, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Valladolid, a 4 de Diciembre de 2015.

Fdo. Verónica del Villar López

INDICE

Resumen.....	Pág. 5
JUSTIFICACIÓN.....	Pág. 6 – 7
FUNDAMENTACIÓN.....	Pág. 8 – 9
TIPOS DE LEUCODISTROFIA.....	Pág. 9 – 22
OBJETIVOS.....	Pág. 23
METODOLOGÍA.....	Pág. 24
INTERVENCIÓN LOGOPÉDICA.....	Pág. 25 – 32
CASO PERSONAL.....	Pág. 33 – 34
CONCLUSIONES.....	Pág. 34 – 35
GLOSARIO.....	Pág. 35 – 36
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	Pág. 37 – 39

Resumen

Aunque existen muchas enfermedades raras, el presente trabajo trata del grupo de enfermedades diferentes que se engloban en las llamadas leucodistrofias.

En la actualidad hay pocos estudios sobre estas enfermedades y aún menos en lo referente a la posible intervención logopédica en ellas, aunque es cierto, que muchos de los signos y síntomas que aparecen en este grupo de enfermedades son teóricamente de interés central en logopedia como la parálisis, la ataxia, la disartria...

Es por ello, que he creado una sesión tipo, desde un punto de vista subjetivo, ya que las sesiones de logopedia deben adaptarse a los pacientes, para ayudarles a paliar los síntomas o para mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: leucodistrofia, logopedia, enfermedades raras.

Abstract

Although there are many rare diseases, this work will focus on a group of different diseases that are globally known under the term of leukodystrophies.

At present there are few studies on these diseases and even less in terms of the possible speech therapy intervention in them, although it is true that many of the signs and symptoms in this group of diseases are of primary interest in speech therapy; as palsy, ataxia, and dysarthria.

That is why I created a type session, from a subjective point of view, as the speech therapy must be tailored to patients, to help alleviate the symptoms or to improve the patient's quality of life.

Keywords: leukodystrophy, speech therapy, rare diseases.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades raras son aquellas que tienen una baja incidencia en la población y aunque el concepto de baja incidencia varía cual sea la fuente, en Europa se considera como enfermedad rara aquella que afecta al menos a 1 de cada 2.000 personas.

Las enfermedades raras a menudo son generalmente crónicas y progresivas y en un 65% graves e invalidantes.

Según la OMS, existen cerca de 7.000 enfermedades raras que afectan a un 7% de la población mundial. Con estos datos, según FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) podemos estimar que en España existen más de 3 millones de personas con enfermedades poco frecuentes.

En este trabajo quiero dar a conocer un grupo de enfermedades llamadas leucodistrofias, que si bien son distintas en cuanto a etiología, gravedad, evolución y algunas características clínicas, tienen en común, ser desórdenes hereditarios en los que ocurre desmielinización, es decir, destrucción de las vainas de mielina que recubren las fibras nerviosas del cerebro, en el curso de su evolución. **Las leucodistrofias** pueden presentarse en cualquier etapa de la vida.

Cada semana nacen en Europa, entre 20 y 40 bebés afectados por una leucodistrofia; la mayoría no llegarán a cumplir la edad adulta, y el resto tendrán unas limitaciones que impedirán cualquier grado de autonomía personal.

Es por ello, que las personas que la sufren, ya sean niños o adultos, necesitan ser atendidas por un equipo multidisciplinar, (neurólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas, ortopedas, psicólogos...) para su rehabilitación así como para apoyar a su familia.

La idea de realizar este proyecto viene dada por la aparición de la enfermedad aquí tratada en mi entorno familiar, y tiene como objetivo describir la complejidad de este tipo de enfermedades y destacar los posibles beneficios de la logopedia en estos enfermos.

Cerca de uno de cada 100.000 nacidos sufren un tipo de leucodistrofia, apareciendo de forma progresiva la pérdida de diversas funciones (comprensión, memoria, visión, oído, movilidad...). Es un grupo de enfermedades para las que no hay tratamiento curativo, y la única opción son las medidas paliativas de rehabilitación o logopedia que tienen por objeto ralentizar el avance de la enfermedad y mejorar en lo posible la calidad de vida del paciente.

En España gran parte de la investigación en leucodistrofias se ha fomentado por la Asociación Española contra la Leucodistrofia (ELA España) la cual, ha financiado más de 350 proyectos desde su creación en el año 2005, que han permitido la identificación de varios genes que provocan las leucodistrofias con ayuda de otros países. He de decir, que la fundación está creando un Centro de Documentación sobre leucodistrofias y enfermedades de la mielina en su Centro Europeo de la Mielina (CEM) (el centro de momento no aparece en ningún lugar puesto que se está creando) con el fin de facilitar la difusión de la información científica y médica para enfermos, médicos e investigadores.

En el ámbito que nos concierne, la logopedia, existen pocas investigaciones sobre dicha patología y como podría tratarse, para ello, se siguen las guías de intervención logopédica de los diferentes signos que acompañan dicha patología.

A continuación se expondrá la definición y los principales tipos de leucodistrofias descritos hasta ahora, como se intervendría en estos casos desde el punto de vista logopédico y las conclusiones a las que llegamos una vez adquirida toda la información.

FUNDAMENTACIÓN

Ciertas alteraciones genéticas, por mínimas que éstas sean, pueden provocar un cambio o una serie de cambios en el individuo que la sufre, que en ciertos casos dan lugar a trastornos de la comunicación y del lenguaje que son tratados en el ámbito de la logopedia.

En este trabajo vamos a hablar de las leucodistrofias, un grupo de enfermedades raras, desmielinizantes (destruyen la mielina) del sistema nervioso central o periférico dependiendo del tipo de patología y todo ello se da en el curso de su evolución.

La mielina es una membrana lipídica que aísla neuronas y grupos neuronales en el cerebro y la médula espinal garantizando la transmisión normal de los mensajes nerviosos de una parte del cuerpo a otra. La rápida conducción de los impulsos nerviosos a lo largo de las fibras nerviosas es esencial para las funciones motrices y sensoriales y la integración en el sistema nervioso central (cerebelo y medula espinal) y sistema nervioso periférico (los nervios).

Esta patología se debe a un déficit enzimático, con base genética y a veces hereditaria. La destrucción de la mielina puede ser de causa primaria, por un defecto de las enzimas que participan en su formación y/o mantenimiento o secundaria debida a un proceso vascular, infeccioso, inflamatorio, autoinmune o tóxico.

El diagnóstico se realiza a través de pruebas de laboratorio, neurológicas y de imagen. La resonancia magnética es actualmente la prueba de imagen más eficiente para mostrar si ya existe degeneración de la mielina.

El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta la exclusión de otras enfermedades desmielinizantes como:

- las debidas a distrofias musculares congénitas.
- las causadas por enfermedades mitocondriales.
- las que afectan exclusivamente al sistema nervioso periférico como las neuropatías sensitivo motoras hereditarias, las polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes... entre otras.

El termino leucodistrofias no se debe confundir con el de polidistrofias ya que en este último la afectación predominante es la sustancia gris del sistema nervioso central.

La enfermedad presenta signos comunes en muchos de los pacientes que se difieren en la edad de aparición y la naturaleza de la misma. Los signos más comunes son: alteraciones motoras y visuales, retraso mental de aparición tardía, afectación axonal, trastornos de comunicación.

Desglosando los signos clínicos por edad de aparición tenemos diferentes grupos:

- Lactantes: predomina la detención y el retraso del desarrollo psicomotor, cursa con irritabilidad, dificultad en la alimentación y síndrome piramidal que provoca que el niño adopte una postura en opistótonos (arquea el cuerpo apoyándose en la nuca y en los talones), pueden presentar ceguera por atrofia óptica.
- Primer año de vida: alteración de la marcha pudiendo ser atáxica (marcha inestable en la que la persona mira al suelo como una forma de compensar la coordinación alterada, en cada paso la extremidad inferior es levantada con más fuerza que la necesaria y luego el pie cae bruscamente golpeando el suelo con toda la planta) o espástica (las piernas permanecen juntas y rígidas debido a una hipertonia de tipo piramidal. Para avanzar, la persona efectúa movimientos alternantes con sus caderas y logra dar pasos cortos) con hipotonía axial, poco a poco aparecen alteraciones de la conducta y del aprendizaje y daño cerebral.
- A los cinco años: en una primera fase síntomas mentales: problemas de comportamiento e hiperquinesia, estos síntomas se siguen de déficits de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una segunda fase desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, evolucionando a un estado demencial y una rigidez de descerebración que puede conducir a la muerte.
- Adulto: predominan los síntomas psiquiátricos que pueden presentarse aislados o preceden a síntomas neurológicos a los largo de los años.

TIPOS DE LEUCODISTROFIAS

Existen más de veinte tipos de leucodistrofias, que dividimos en cinco grupos. Describiremos con cierto detalle varios subgrupos clínicos dentro de cada uno de estos grupos:

1. Enfermedades peroxisomales: se caracterizan por un mal funcionamiento de las enzimas del peroxisoma. (Órgano citoplasmático en forma de vesícula que contiene oxidasas y catalasas (enzimas que cumplen funciones de detoxificación celular). El peroxisoma se halla en todos los tejidos, pero predomina en el hígado, en el riñón y en el cerebro durante el período de formación de la mielina (material que recubre las fibras nerviosas y forma la sustancia blanca del cerebro). Como consecuencia de un error metabólico pueden acumularse compuestos que no se

han degradado correctamente (por. ej. AGCML (ácidos grasos de cadena muy larga), ácido fitánico...) y que son tóxicos si están en exceso. Además se produce un defecto en la síntesis de otros compuestos, como los plasmalógenos (un tipo de fosfolípidos), que parecen ser esenciales para el desarrollo cerebral).

a. **Adrenoleucodistrofia:** Enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, las mujeres son portadoras de la enfermedad y afectan sobre todo a los varones. Es una de las más frecuentes, uno de cada 17.000 recién nacidos la sufren. Se caracteriza por la desmielinización progresiva del sistema nervioso central y periférico asociado a insuficiencia renal y acumulación de ácidos grasos de cadena larga en el organismo. Puede presentarse de tres formas:

- **Neonatal** desarrollan deterioro neurológico y disfunción de la corteza suprarrenal, retraso mental y mueren antes de los 5 años.
- **Infantil** (conocida como la enfermedad de Schilder), comienza en la infancia o en la adolescencia, con un cuadro degenerativo neurológico que evoluciona hasta una demencia grave con deterioro de la visión, audición, habla y marcha, falleciendo precozmente. Es la más frecuente con una prevalencia de 1 entre 20.000 - 50.000 habitantes.
- **Adulta o adrenomielopatía**, comienza al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta. Los signos de insuficiencia suprarrenal pueden preceder durante muchos años a los neurológicos.

Cuando la enfermedad se da en niños de hasta 10 años de edad, que presentan defecto bioquímico, pero que no tienen alteraciones neurológicas ni endocrinas se la conoce como **adrenoleucodistrofia presintomática**. Si estos niños son mayores de 10 años, se dice que padecen una **adrenoleucodistrofia asintomática**.

Es causada por una mutación en el gen ABCD1 localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq-28), ésta fue descubierta en 1993 por los equipos de los Profesores Aubourg y Mandel. Se sabe que este gen codifica la proteína del peroxisoma que pertenece a la familia de los transportadores ABC, la cual parece ser que importa los ácidos grasos de cadena muy larga o sus derivados a los peroxisomas, donde luego se degradan por oxidación. Su diagnóstico se basa en la cantidad de ácidos grasos de cadena muy larga que se encuentran en el plasma.

De forma general, entre los signos clínicos destacan: labilidad emocional; declive cognitivo; alteraciones visuoespaciales; hemiplejía o tetraparesia; ataxia cerebelosa; deterioro de la discriminación auditiva central; defectos del campo visual; ceguera cortical y convulsiones. Pueden perder en semanas la habilidad de entender el lenguaje y de andar.

En esta enfermedad es fundamental el tratamiento dietético con la restricción de grasas saturadas. El trasplante de médula ósea ha conseguido estabilizar el curso de la enfermedad y en algunos casos la regresión de la lesión cuando se trata de niños con afectación cerebral significativa, pero leve, es decir cuando exista un trastorno en la resonancia magnética cerebral, típico de la enfermedad y el niño presente un déficit del procesamiento visual, auditivo, o de la memoria y el aprendizaje, de carácter leve.

Como logopedas, es importante trabajar desde la atención temprana cuando son bebés, la rehabilitación y mantenimiento de las funciones cuando aparece en edades más tempranas y generar intervenciones logopédicas que se adapten a cada síntoma.

- b. **Síndrome de Zellweger:** enfermedad autosómica recesiva de carácter congénito, (presente en el nacimiento), con frecuencia de 1 por cada 25.000 – 100.000 nacidos vivos, con una mortalidad del 70% de los pacientes en los tres primeros meses de vida y casi la totalidad antes del año, la muerte generalmente ocurre en los 6 meses después a la aparición de la enfermedad. Está causada por una mutación en alguno de estos genes que codifican proteínas localizadas en el peroxisoma, (PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX10, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19 o PEX26), la deficiencia de estas proteínas provoca un defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga fundamentales en las funciones de los peroxisomas, por ello, lo más característico de esta enfermedad y por lo que podemos principalmente diagnosticarla es la ausencia o disminución del número de peroxisomas en las células del hígado, los riñones y el cerebro, y una combinación de síntomas que finalizan con la muerte antes de los 6 meses de vida. Estos síntomas ya presentes en el nacimiento son: apariencia facial característica, hipotonía severa con arreflexia, convulsiones, nistagmo, trastornos neurosensoriales (cataratas, sordera, atrofia óptica...), talla pequeña, quistes hepáticos, fibrosis hepática y renal o cirrosis.
- c. **Adrenoleucodistrofia neonatal:** es hereditaria de carácter autosómico recesivo. Tiene una prevalencia de 1 entre 17.000 nacidos. Los genes responsables de la enfermedad pertenecen a la familia de genes PEX (genes implicados en la formación de peroxisomas y proteínas de transporte) y específicamente PEX5 PEX1. Es una variante de la enfermedad de Zellweger y distinta a la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Comienza con el nacimiento o en la primera infancia y afecta tanto a niños y niñas. Su frecuencia varía entre 1 por cada 50.000 y 1 de cada 100.000 nacimientos. Se caracteriza por convulsiones en el nacimiento; encefalopatía difusa;

deterioro de la visión y la audición; neuropatía periférica; dismorfismo facial; problemas de crecimiento y del desarrollo psicomotor severos; hipotonía e hipertrofia severa del hígado; insuficiencia suprarrenal severa (las glándulas suprarrenales se ven muy atrofiadas y los niveles de la hormona ACTH (adrenocorticotropa) en plasma son significativamente más altos), finalizando con la muerte del sujeto antes de los cinco años de edad.

- d. **Enfermedad de Refsum adulta:** es de carácter autosómico recesivo puede aparecer desde los 15 años o alrededor de los 30-40 años de vida, se da 1 caso por cada 1.000.000 y se ven afectados ambos sexos. Se caracteriza por una acumulación de ácido fitánico (ácido graso ramificado derivado del grupo fitol, la molécula central de la clorofila o sustancia que da color verde a los vegetales). La acumulación de ácido fitánico provoca daños en la retina, en el cerebro y en el sistema nervioso periférico.

En la mayoría de los casos, la mutación causante se encuentra en el gen PHYH (o PAXH, localizado en 10pter-p11.2) que codifica la enzima hidroxilasa phytanoyl-CoA reductasa (PhyH), que oxida el ácido alfa-fitánico y permite el primer paso de su degradación. Otra mutación ha sido identificada recientemente en el gen PEX7, localizado en 6q22-24. Codifica para la peroxina 7 receptor, que permite la importación de PhyH en peroxisomas. El diagnóstico se llevó a cabo por la evidencia biológica de ácido fitánico en plasma y orina.

Los síntomas en orden de aparición son: ceguera nocturna, polineuropatía distal motriz crónica con recaídas, ictiosis, displasia epifisaria, cardiomiopatía, aumento de proteínas y retinitis pigmentosa que conduce a la ceguera.

- e. **Enfermedad de Refsum infantil:** enfermedad hereditaria, rasgo autosómico recesivo con afectación de 1 caso por cada 20 millones de personas. Es similar al síndrome de Zellweger pero distinto de la variante adulta de la enfermedad. Pueden llegar a vivir 20 años. Los síntomas destacan por retinitis pigmentosa que conduce a la ceguera; pérdida de audición severa; ataxia cerebelosa; nistagmo; retraso del crecimiento; retraso mental; dismorfismo facial; osteoporosis; agrandamiento del hígado; hipercolesterolemia.

2. **Enfermedades lisosomales:** caracterizadas por un mal funcionamiento de las enzimas del lisosoma, estructura especializada de la célula que contiene numerosas enzimas (lipasas, glucosidasas, proteasas, nucleasas) y tiene por función la degradación y el reciclado de los nutrientes. Cuando alguna de estas enzimas tienen actividad reducida o nula debido a un error genético, el sustrato de dicha enzima se acumula y se deposita dentro del lisosoma que

aumenta de tamaño a causa del material sin digerir, interfiriendo en los procesos celulares normales.

- a. **Leucodistrofia metacromática o LDM:** enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de 1 caso entre 50.000. Es neurodegenerativa, causada por una mutación del gen ARSA localizado en el cromosoma 22 (22q). Este gen codifica para la arilsulfatasa A que es la responsable de la degradación de los sulfátidos, (importantes componentes lipídicos de la mielina). El mal funcionamiento de esta enzima se traduce en una acumulación de los sulfátidos en el sistema nervioso central y periférico que lleva a la desmielinización. Puede darse tanto en la infancia (cuyos síntomas comienzan entre las edades de 1 a 2 años), como en la etapa juvenil (comienzan entre los 4 y 12 años) o incluso en la edad adulta (hasta los 40 o 50 años).

Se caracteriza por la rápida desmielinización del sistema nervioso central y periférico asociada a la acumulación de sulfátidos en el cerebro y los riñones. Es la más frecuente de todas las leucodistrofias, y sobre la que más se ha estudiado. Los signos clínicos incluyen tanto los trastornos motores como los psiquiátricos, progresa lentamente y conduce finalmente a la pérdida de toda función muscular y mental. La supervivencia varía dependiendo de la edad en que comenzó la enfermedad, pero el curso de ésta va de 3 a 20 años o más. A menor edad en el momento del diagnóstico, más rápidamente progresa la enfermedad.

En cuanto a la valoración logopédica, hay que destacar que los pacientes con un inicio juvenil de la enfermedad muestran un desarrollo completamente normal del lenguaje, mientras que los pacientes con la forma tardío-infantil (>2,5 años) no aprenden a hablar con oraciones completas, a pesar de seguir una adquisición normal del lenguaje, hay una pérdida total del idioma unos meses después, perdiendo cualquier comunicación cuando tienen alrededor de 4 años. En pacientes en los que aparece la forma juvenil (>5 años) los primeros síntomas son problemas de concentración y de conducta seguidos a los pocos años por el declive en las habilidades para la lectura, la escritura y el cálculo.

- b. **Enfermedad de Krabbe:** también conocida como **leucodistrofia de células globoides**. Enfermedad autosómica recesiva producida por deficiencia de la enzima galactósido-beta-galactosidasa (galactosil-ceramidasa) cuyo gen se localiza en 14q31. Se da en 1 por cada 150.000 nacidos. Suele manifestarse en el primer año de vida y es rápidamente progresiva. La consecuencia de la alteración es la desmielinización cerebral, aparecen células globulosas características en las áreas

afectadas del cerebro, que dan lugar a una disfunción neurológica progresiva con retraso mental, parálisis, ceguera, sordera y parálisis pseudobulbar.

Sus síntomas por orden de aparición son: irritabilidad, hipertonia con hiperestesia, signos de neuropatía periférica, crisis de hipertonia con opistótonos, pueden ocurrir convulsiones, ceguera, sordera, estado vegetativo y finaliza con hipotonía. Sin embargo, puede ocurrir que aparezca de forma tardía (un 10%) en niños, adolescentes o adultos cursando con signos como: dificultad para caminar (ataxia o paraparesia espástica); hemiplejía, problemas de visión con o sin neuropatía periférica, deterioro mental variable.

El pronóstico es infausto en los casos de inicio temprano, pues los niños mueren antes de los dos años. Las personas que presentan la enfermedad en una edad posterior han sobrevivido hasta la edad adulta con enfermedad del sistema nervioso.

3. **Leucodistrofias cavitarias:** la sustancia blanca desaparece de forma difusa en el cerebro, que se pone de manifiesto por una dilatación que se reconoce por resonancia magnética.

a. **Enfermedad de Alexander:** Se trata de una enfermedad de carácter genético autosómico dominante, originada en la mayor parte de los casos por una mutación puntual *de novo* en el gen de la proteína ácida fibrilar glial. Este gen está situado en la banda q21 del cromosoma 17 (17 q21). La prevalencia es desconocida. Un estudio basado en la población en Japón estimaba una incidencia anual de 1/2.7 millones. Destaca por la presencia de fibras de Rosenthal (haz grueso, alargado, con un contorno irregular y en forma de espiral eosinofílica en tinción de hematoxilina-eosina) en la superficie del cerebro y en los vasos sanguíneos y pérdida de mielina. Esta patología normalmente es esporádica y sólo unos pocos casos familiares han sido localizados. Puede comenzar tanto en la infancia como en la adolescencia o incluso en la edad adulta y sus formas son variadas. En la forma infantil (va desde el nacimiento hasta los 2 años y es la más común), de inicio temprano y evolución severa, los síntomas se caracterizan por macrocefalia progresiva; retraso del desarrollo psicomotor o deterioro mental; signos piramidales; ataxia y convulsiones. La forma juvenil comienza en la edad escolar y sus signos son paraplejía espástica progresiva y signos bulbares asociados. Y en la forma adulta los signos son heterogéneos y difíciles de diagnosticar.

b. **Enfermedad de Canavan:** es neurodegenerativa autosómica recesiva, a menudo mortal en la infancia, se conoce también como **degeneración esponjiforme de la**

sustancia blanca. Con una incidencia de 1 por cada 100.000 nacimientos. Es debida a un déficit de la enzima aspartocilasa (enzima que degrada el ácido N-acetilaspártico (NAA). Cuando la enzima no funciona correctamente o está ausente, no se degrada el NAA, provocando su acumulo en el organismo, sobre todo en el sistema nervioso central ocasionando una descomposición (deterioro) de la sustancia blanca del cerebro). Es causada por mutaciones en el gen ASPA (17p13.3), que codifica dicha enzima.

Los sujetos al nacer y durante el primer mes de vida son sanos, pero a partir del segundo al cuarto mes empiezan a aparecer alteraciones, siempre antes del sexto mes. Presentan imposibilidad para sujetar la cabeza, dificultad de succión, llanto frecuente, perdida del movimiento y del contacto, crisis convulsivas y letargia, hipotonía inicial que da lugar a una hipertonia que provoca una postura denominada posición de descerebración. Aproximadamente a los seis meses tienen macrocefalia progresiva que se caracteriza por ser constante hasta los 3 años. Se puede diagnosticar prenatalmente mediante análisis de ADN y mediante la determinación del N-acetil-aspártico en el liquido amniótico. Este marcador se eleva en el segundo trimestre, es por ello, que preferiblemente se use el análisis genético. La muerte generalmente ocurre antes de los 18 meses de edad; sin embargo, algunos pacientes viven hasta los años de adolescencia o, rara vez, hasta los primeros años de la vida adulta. Si aparece en la forma juvenil se empeora el cuadro neurológico, los signos son: espasticidad, opistótonos, pérdida de contacto, trastornos del sueño, ceguera y convulsiones.

- c. **Síndrome de Cach:** también conocida como ***ataxia infantil con hipomielinización encefálica***. Es de herencia autosómica recesiva, con prevalencia desconocida. Se ve afectado el gen EIF2B, que es esencial para la producción de todas las proteínas en el cuerpo, tanto en la iniciación de la traducción de las proteínas como en su síntesis. Es el resultado de las mutaciones en cualquiera de los cinco genes (EIF2B1; EIF2B2; EIF2B3; EIF2B4; EIF2B5) que codifican las subunidades del factor de iniciación de la traducción de las proteínas. Existen en la actualidad 148 casos. Destacan por un inicio temprano, entre los 2 y 5 años con un síndrome cerebeloso-espástico revelado o exarabado por una lesión en la cabeza o una infección viral común que finaliza con la muerte en un promedio de 5 a 10 años de evolución.
- d. **Leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales (MLC):** de herencia autosómica recesiva y de prevalencia desconocida pero más común en algunas poblaciones con alta consanguinidad. las mutaciones en el gen MLC1 (22q13.3), cuya función aún se desconoce, se han identificado en las familias de diversos

orígenes étnicos. Existen algunos pacientes no portadores de mutaciones en MLC1 y una cierta heterogeneidad genética entre los hermanos. No existe tratamiento específico para la MLC. Se caracteriza por macrocefalia en desarrollo en el primer año de vida, ataxia de inicio temprano, signos piramidales y deterioro mental de evolución progresiva que en etapas escolares causa problemas de aprendizaje. En etapas avanzadas de la enfermedad el deterioro cognitivo contribuye a una discapacidad global.

4. **Leucodistrofias hipomielinizantes:** déficit permanente de la mielina en el cerebro.

a. **Defecto de la proteína PLP:** Nos encontramos con dos tipos de enfermedades, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y la SPG2 (paraplejia espástica tipo 2).

a) **Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher,** se presenta de forma recesiva ligada al cromosoma X, por lo tanto, ocurre mayoritariamente en varones. Con una prevalencia estimada de 1 por cada 400.000 nacimientos. Es debida a mutaciones o alteraciones en la dosis del gen PLP1 (Xq22) que causan la hipomielinización del sistema nervioso central (SNC), estas mutaciones son de tipo alélico, es decir, causadas por mutaciones en el mismo gen, el de la proteína proteolipídica 1 (PLP1), localizado en Xq22.2, que codifica para la principal proteína de la mielina, expresada abundantemente en oligodendrocitos. Se clasifica en 2 tipos de acuerdo con su gravedad y se describe además una variante de la misma:

- ❖ **PMD CONGENITA O CONNATAL,** la más grave de todas, provocada por una mutación nonsense (sin sentido) (tipo de mutación puntual en una secuencia de ADN que provoca la aparición de un codón de terminación prematuro). Representa aproximadamente entre el 10 y el 15% de todos los casos de PMD. Se caracteriza desde el nacimiento por hipotonía, nistagmo, dificultades respiratorias, estridor, dificultades de alimentación y en ocasiones convulsiones. Posteriormente, aparece un retraso cognitivo y motor graves, con cuadriparesia espástica. Los pacientes nunca aprenden a caminar, tienen habilidades lingüísticas limitadas y suelen morir debido a complicaciones respiratorias en la primera década de vida.
- ❖ **PMD CLÁSICA,** producida por duplicaciones del gen PLP1. Puede producirse en el nacimiento o en la infancia, se manifiesta durante los primeros meses de vida con nistagmo e hipotonía, progresivamente

reemplazada por espasticidad. Más tarde, los signos incluyen ataxia, a veces asociada a distonía del eje y de las extremidades, debilidad, disartria, deterioro del desarrollo motor y déficit intelectual. Los pacientes pueden aprender a caminar con ayuda y su habla es comprensible aunque lenta.

- ❖ Enfermedad tipo Pelizaeus-Merzbacher “like” (PMLD): variante de la PMD, autosómica recesiva que comparte idénticas características clínicas y radiológicas con la enfermedad de origen. Se desconoce la prevalencia de dicha variante. Una de sus formas se debe a mutaciones en el gen *GJC2* que codifica la proteína de unión comunicante C2. Es muy probable que existan otras formas de PMLD no definidas, pero que están causadas por mutaciones que afectan a otros genes implicados en la mielinización. Destaca por un nistagmo de aparición temprana, retraso en los hitos del desarrollo, espasticidad progresiva, ataxia, con imagen de leucodistrofia difusa en resonancia magnética.

b) Paraplejía espástica tipo 2: (SPG2) es autosómica recesiva, ligada al cromosoma X. Tiene una prevalencia de 1 entre 1.000.000, se conocen 20 casos. Se debe a mutaciones de sentido erróneo que afectan al gen *PLP1*. La SPG2 es alélica a la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD), que también se debe a mutaciones en el gen *PLP1*. Tiene dos variantes:

- ❖ PURA: no afecta al SNC, se presenta en los menores de 5 años aunque puede retrasarse hasta la edad adulta y cursa con: debilidad, hiperreflexia, signos de Babinski, marcha espástica (por la paraparesia espástica) y una disfunción autonómica. Tienen una esperanza de vida normal.
- ❖ COMPLICADA: cursa igual que la anterior pero se le suma la afectación del SNC que cursa además con nistagmo, atrofia óptica, retraso mental, ataxia y síntomas extrapiramidales. Menor esperanza de vida por fallecimiento entre la cuarta y séptima década generalmente debido a una neumonía por aspiración, embolismo pulmonar y otras complicaciones por debilidad generalizada.

- La SPG1 o síndrome L1 es un trastorno congénito del desarrollo, de leve a grave, ligado al cromosoma X que se caracteriza por hidrocefalia con distintos grados de severidad, déficit intelectual, espasticidad de las piernas, y pulgares en aducción. El síndrome representa un espectro de trastornos incluyendo: hidrocefalia ligada al X con estenosis del acueducto de Silvio (HSAS), síndrome MASA, compleja paraplejía espástica

tipo 1 ligada al X, y agenesia del cuerpo calloso compleja ligada al X. El síndrome L1 afecta a hombres principalmente. El HSAS es la forma genética más común de hidrocefalia congénita, con una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 30.000. No es una leucodistrofia.

b. **Hipomielinización y catarata congénita (o HCC):** degeneración neurológica progresiva de carácter autosómico recesivo, con una incidencia muy baja, casi desconocida puesto que solo se han descrito 10 casos. Se caracteriza por la aparición de cataratas en el nacimiento o en los dos primeros meses de vida; retraso en el desarrollo psicomotor al finalizar el primer año de vida; debilidad progresiva en los músculos de las extremidades inferiores y déficit intelectual moderado.

5. **Leucodistrofias no clasificadas:** son leucodistrofias atípicas, y no se podrían incluir en el resto de los grupos. Dentro de ellas destaca:

a. **Síndrome Aicardi-Goutières,** imita las características de las infecciones virales de los niños en el vientre. Tiene una prevalencia desconocida pero se han descrito más de 120 casos en la bibliografía. La transmisión es generalmente autosómica recesiva, aunque se han descrito casos de transmisión autosómica dominante. En 2006, se identificaron las mutaciones responsables de la enfermedad en 4 genes: TREX1, que codifica una exonucleasa 3'→5', y RNASEH2A, RNASEH2B y RNASEH2C, genes que codifican para subunidades del complejo endonucleasa RNASEH2. Las mutaciones en TREX1 (25% de los casos), RNASEH2C (14%) y RNASEH2A (4%) provocan un fenotipo grave, mientras que las mutaciones en RNASEH2B (41% de los casos) tiene como consecuencia formas más moderadas de la enfermedad. Ninguna de estas mutaciones están presentes en los casos restantes. Los signos clínicos son: dificultades en la alimentación; signos neurológicos anormales; disminución de las plaquetas y alteraciones hepáticas. Como alteraciones neurológicas destacan problemas de aprendizaje, rigidez de las extremidades con un mal control de cabeza y troco, tono muscular anormal.

b. **Leucodistrofias indeterminadas:** en ellas el gen responsable no ha sido identificado, son muy raras y difíciles de identificar y diagnosticar. Destacan:

a) **Leucodistrofia pigmentada ortocromática:** también conocida como ***síndrome de Cockayne***. Se han descrito mutaciones en dos genes importantes: ERCC6 (CSB; 10q11) y ERCC8 (CSA; 5q12.1) pero hasta el momento no se ha encontrado ninguna correlación entre los tipos y los genes implicados. La incidencia es de 1/200.000 casos en los países europeos. Es una enfermedad

multisistémica caracterizada por estatura baja, apariencia facial característica, envejecimiento prematuro, fotosensibilidad, disfunción neurológica progresiva y déficit intelectual. La edad del paciente en el momento de aparición de la enfermedad y su gravedad son variables. En la forma clásica del SC (tipo I) los primeros síntomas aparecen durante el primer año de vida. También se han descrito casos con síntomas más graves y de inicio temprano (tipo II) y casos en los que la aparición de la enfermedad es más tardía y que presentan síntomas moderados (tipo III). Los signos clínicos más frecuentes incluyen: retraso de crecimiento progresivo; déficit intelectual; ataxia cerebelosa; espasticidad; neuropatía periférica desmielinizante; retinopatía pigmentaria; sordera neurosensorial; anomalías dentarias (presencia de caries); microcefalia; orejas grandes; nariz fina y enoftalmia. En algunos sujetos se observan también cataratas y fotosensibilidad cutánea.

- b) **Leucodistrofia con ataxia progresiva, sordera y cardiomiopatía:** enfermedad autosómica recesiva neurodegenerativa, que se caracteriza por ataxia progresiva de extremidades y tronco, hiporreflexia, piramidalismo, leve neuropatía periférica, pie cavo, retinopatía, sordera y cardiomiopatía.
- c) **Leucoencefalopatía con oligodoncia e hipomielinización:** Este síndrome se caracteriza por retraso en la dentición o falta de dientes; hipomielinización y atrofia cerebral; ataxia; pérdida de la coordinación y debilidad; pérdida del lenguaje; problemas visuales y dolores de cabeza... Hasta el momento, se han descrito ocho casos, tiene una prevalencia de 1/1.000.000 casos. Es autosómica recesiva y se manifiesta en el nacimiento o la infancia.

Fuentes: ELA España; Orpha.net; Dialnet; Pubmed; MedlinePlus; ulf.org. etc.

Como se aprecia de la descripción anterior, las leucodistrofias representan un grupo de enfermedades muy heterogéneo en cuanto a la edad de aparición, síntomas y progresión.

Todas ellas, son difíciles de diagnosticar, durante el nacimiento y a medida que van creciendo y apareciendo los síntomas se sabe que es una leucodistrofia pero no el apellido de la misma, ya que siendo tan pequeños los signos clínicos se asemejan en casi todas y es difícil saber si es una u otra y lleva mucho tiempo, tiempo que posiblemente no tengan y es difícil tanto para las familias como para el niño afectado.

Es por ello, que nuestra labor como logopedas es paliar y rehabilitar los síntomas y complicaciones que puedan presentarse siempre lo más temprano posible, y así ayudar a estos pacientes a mejorar aunque sea mínimamente su estado de bienestar.

Las leucodistrofias no se deben confundir con la **esclerosis múltiple**, que también es una enfermedad desmielinizante pero ésta es un trastorno neurológico progresivo que afecta a la mielina o materia blanca del cerebro y a la médula espinal, provocando la aparición de placas escleróticas que impiden el funcionamiento normal de esas fibras nerviosas. Es una enfermedad crónica autoinmune e inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central. Afecta a 1 de cada 170 a 4.000 personas. Se estima que 2 millones de personas en todo el mundo se ven afectadas. El 70% de los casos son mujeres, la edad de aparición de la enfermedad varía entre 20 y 40 años.

SÍNTOMAS COMUNES	
Alteraciones motoras	Hemiplejía Arreflexia Hipotonía Parálisis Alteración de la marcha (espástica o atáxica)
Alteraciones visuales	Ceguera Alteraciones visuoespaciales (percepción, reconocimiento de caras, orientación...)
Problemas mentales	Discapacidad intelectual Problemas de comportamiento Hipercinesia
Trastornos de comunicación	Perdida del lenguaje Perdida de la audición Problemas respiratorios Problemas de aprendizaje Afasia Disartria Disfagia

Tabla 1. Agrupación de todos los síntomas que tienen en común los diferentes tipos de leucodistrofias, según sean alteraciones motoras, visuales, mentales o de comunicación.

SÍNTOMAS POR EDAD DE APARICIÓN	
Lactante	Retraso del desarrollo motor junto con irritabilidad. Dificultad de alimentación. Síndrome piramidal que cursa con opistótonos. Ceguera por atrofia óptica.
Primer año de vida	Alteración de la marcha (espástica o atáxica). Alteraciones de la conducta y el aprendizaje. Deterioro cerebral.
A partir de 5 años	Problemas de comportamiento. Hipercinesia. Déficit de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. Parálisis espástica progresiva.
Adulto	Síntomas psiquiátricos preceden a los síntomas neurológicos.

Tabla 2. Agrupación de todos los síntomas que tienen en común los diferentes tipos de leucodistrofias, según la edad de aparición.

Tabla 3. Comparativa de los distintos tipos de leucodistrofia siguiendo las alteraciones motoras, visuales, mentales y comunicativas que tienen en común.

	Alteraciones motoras	Alteraciones visuales	Problemas mentales	Trastornos comunicativos
Adrenoleucodistrofia	Perdida habilidad de andar Hemiplejia – tetraplejia	Ceguera cortical	Declive cognitivo	Perdida habilidad entender el lenguaje. Deterioro discriminativo auditivo
Síndrome de Zellweger	Hipotonía severa con arreflexia	Nistagmo Atrofia óptica		Sordera
Enfermedad de Refsum	Ataxia cerebelosa	Ceguera nocturna Nistagmo	Retraso mental	Perdida audición
L. Metacromática	Trastornos motores		Trastornos psiquiátricos	Alteración desarrollo lenguaje
Enfermedad de Krabbe	Hipertonía – Hipotonía Ataxia	Ceguera	Deterioro mental	Sordera
Enfermedad de Alexander	Ataxia Paraplejia espástica		Deterioro mental	
Enfermedad de Canavan	Espasticidad	Ceguera	Trastornos sueño	
L. Megaloencefálica	Ataxia		Deterioro mental	Problemas de aprendizaje
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	Hipotonía – Ataxia Retraso motor	Nistagmo	Retraso cognitivo Déficit intelectual	Dificultad alimentación y respiratoria Dificultad adquisición lenguaje
Síndrome Aicardi-Goutières	Tono muscular anormal			Problemas aprendizaje Dificultad alimentación
Síndrome de Cockayne	Ataxia – Espasticidad	Retinopatía pigmentaria	Déficit intelectual	Sordera
Leucodistrofia con oligodoncia e hipomielinización	Ataxia progresiva y perdida de la coordinación	Problemas visuales	Atrofia cerebral	Perdida del lenguaje

OBJETIVOS

Como he dicho anteriormente, este grupo de enfermedades tienen en conjunto una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 100.000 nacimientos en Europa. A pesar de estos datos y de ver que existen pocos casos de cada tipo de leucodistrofia, los síntomas que la preceden son de carácter grave y generalmente tienen muy mal pronóstico, no importa que sea un recién nacido o un adulto el que la padezca, lo que importa es ayudar a estas personas a mitigar esos síntomas y hacerles más fácil la vida.

He querido realizar el trabajo, para dar a conocer este grupo de enfermedades raras, porque dada su baja incidencia no hay espacio en los estudios de grado para tener oportunidad de conocerlas, siquiera de forma superficial. Es cierto, sin embargo, que por la inespecificidad de su clínica, cursan con ciertos síntomas y signos que sí se estudian detalladamente en el grado, una parálisis, una disartria, una ataxia... patologías que son importantes y que vemos en la carrera. Creo que es importante saber actuar sobre estas enfermedades que tienen muchos signos y síntomas que nos son familiares por nuestra formación. Sin embargo en este trabajo pretendo sobre todo plantear una sesión tipo totalmente subjetiva y sin centrarme mucho en la patología, como un intento teórico de afrontar la rehabilitación de un paciente que haya desarrollado una de estas enfermedades y que haya empezado a sufrir problemas con su lenguaje, posición, respiración y deglución, puntos importantes y que tienen en común casi todos los subgrupos de la leucodistrofia.

Por tanto, mi objetivo principal para este trabajo es dar a conocer dicha patología, los síntomas comunes y no comunes que tienen sus más de veinte tipos descritos, y la posibilidad de intervención logopédica, ya que no sólo es bueno que trabajen con ellos los fisioterapeutas, los ortopedas... si no que también necesitan de logopedia para suavizar y rehabilitar los síntomas anteriormente descritos y es por ello que dicha intervención debe ser lo más temprana posible.

Me gustaría resaltar que la labor del logopeda es muy beneficiosa, trabajando lo antes posible con el paciente, y a la vez trabajando con un equipo multidisciplinar en el cual tratar de mejorar la calidad de vida del paciente.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo, he usado como método la revisión bibliográfica de libros, documentos y revistas científicas obtenidos de internet, la mayoría de los cuales son en inglés, aunque también he encontrado documentos en francés y portugués.

Para buscar información en internet he usado páginas de contenido científico, las cuales son, Orpha.net; Dialnet; Pubmed; IME (Índice Médico Español); Archives of Disease in Childhood; Scopus; Ebscohost y Google Académico. En ellas utilicé las palabras clave: “leucodistrofia”; “leukodystrophy”; “logopedia y leucodistrofias”; “lenguaje y leucodistrofia”, “pronóstico leucodistrofia”, “prevalencia”, el nombre de cada patología, signos de las patologías... También he recogido información de diferentes centros y asociaciones relacionados con enfermedades raras, de la asociación ELA España (Asociación Europea contra las Leucodistrofias) que me remitieron al centro CREER (Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias de Burgos), y de las páginas ulf.org (United Leukodystrophy Foundation); ahedysia.org (Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y la Adolescencia), en las cuales recogí numerosa información sobre el tema. También he recogido estadísticas de la OMS y el centro FEDER (Federación española de enfermedades raras).

Después de recopilar toda la información que he encontrado, he elaborado este texto guiándome principalmente por los síntomas logopédicos que es lo que me interesa trabajar, aunque también hablo del resto de síntomas que tienen cada subtipo de leucodistrofias.

Una vez explicados los tipos, paso a explicar como trabaja el centro “CREER” y creo mi propia intervención logopédica de los principales síntomas con sus objetivos, metodología, temporalización y propuestas de actividades.

En dicho trabajo, también doy a conocer un caso de mi entorno personal, que está diagnosticado de leucodistrofia del tipo Pelizaeus-Merzbacher debido a una mutación de novo (una mutación que aparece por primera vez en una familia. Ni los padres ni los abuelos presentan esta alteración genética. Es el resultado de una mutación nueva en una célula germinal de los padres (óvulo o espermatozoide) o en el cigoto) el cual me gustaría dar a conocer.

Para finalizar el documento, expreso mis conclusiones de dicho trabajo y la bibliografía utilizada, también adjunto un glosario de términos.

INTERVENCIÓN LOGOPÉDICA

Como hemos visto anteriormente, esta patología tiene signos en común: problemas de equilibrio, ataxia, cambios en el tono muscular, problemas sensoriales, intelectuales, a medida que empeoran aparecen parálisis, sordera, y la incapacidad para hablar o comer normalmente.

Como logopedas podemos trabajar tres tratamientos distintos:

- **Tratamiento preventivo:** cuyo objetivo principal es preparar a la persona afectada (y también a su familia) a enfrentarse de la mejor manera posible a la enfermedad, favoreciendo la adquisición de estrategias y habilidades que le permitan una mayor autonomía y previniendo las complicaciones propias de la enfermedad.
- **Tratamiento rehabilitador:** cuyo principal objetivo es actuar sobre la sintomatología propia de la enfermedad para intentar retrasar así la progresión de la misma, orientando al paciente y a la familia.
- **Tratamiento compensatorio:** lo aplicamos cuando el anterior ya no tiene efecto y la persona afectada ya no emite voz, con él evitamos complicaciones y dotamos a la persona de un sistema aumentativo de comunicación para que puede comunicarse de manera eficaz con los que le rodean.

Podríamos considerar distintos tipos de pacientes según la patología y como les afecte:

- pacientes que requieren de tratamiento
- pacientes que no requieren de tratamiento mínimo
- pacientes que requieren aparatos ortopédicos
- pacientes que necesitan tratamientos específicos y que deben ser atendidos permanentemente.

Así por ejemplo, en niños muy pequeños, podemos ayudar con atención temprana y ejercicios de deglución para que poco a poco aprendan/mejoren al comer los sólidos (ya que estos les provocan atagantamientos y asfixias).

En niños que ya tienen 5 años y empiezan a tener la patología, podemos trabajar las conductas disruptivas que empiezan a aparecer junto lo dicho anteriormente, la lectoescritura... todo ello para mantener lo aprendido.

En adolescentes y adultos podemos trabajar igual, todo lo anterior para intentar como ya se ha explicado mantener lo ya adquirido y paliar los síntomas que empiezan a aparecer y que irán agravándose con el tiempo.

La asociación ELA España, no tiene logopedas, y los afectados son derivados a logopedas cercanos de su ciudad de origen o al centro de referencia de enfermedades raras (CREER) en Burgos, donde la logopeda no hace intervenciones individuales sino que realiza talleres con los enfermos y su familia, los cuales, son denominados “Encuentros”, y tienen una duración de cuatro días.

Cuando se realizaron estos talleres asistieron 9 personas con diferentes tipos de leucodistrofia: Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PDM), Leucodistrofia Metacromática (2), Leucodistrofia indeterminada (1), adrenoleucodistrofia (3), Krabbe (1), Alexander (1). Los aspectos en los que se orientaron y asesoraron fueron:

- Fomentar el lenguaje y la comunicación
- Trabajar aspectos relacionados con la deglución
- Pautas posturales y alimentarias
- Higiene bucal
- Ejercicios de movilización bucofacial y masaje orofacial
- Ejercicios para discriminación auditiva

Podemos decir que la producción oral de un paciente con leucodistrofia suele ser similar a una disartria mixta, destacando por:

- Articulación imprecisa donde hay prolongación de fonemas.
- Hipernasalidad.
- Voz ronca, áspera, estrangulada, con ruido, temblor vocal, monotonal.
- Frases cortas con silencios largos.
- Lentitud en el habla.

A continuación voy a exponer una pequeña intervención logopédica generalizada “sesión tipo” en las leucodistrofias siguiendo un tratamiento rehabilitador, con una serie de objetivos y actividades que podríamos usar para mejorar la vida de los enfermos de dicha patología, todo ello, explicado de manera general pero que de realizarse se haría de manera individualizada.

Parto de un protocolo teórico de rehabilitación logopédica para un paciente que ya tenga adquirida una leucodistrofia y que haya empezado a perder o a tener problemas con su lenguaje, posición, respiración y deglución, puntos importantes y que tienen en común casi todos los subgrupos de la leucodistrofia.

Objetivos:

General:

- Garantizar la mayor calidad de vida posible, durante todo el proceso, intentando prolongar su capacidad funcional, promoviendo una mayor independencia (si es posible), y actuando sobre la sintomatología concreta de la persona para evitar así una progresión prematura de la enfermedad.

Específicos:

- Trabajar la postura, la relajación, la respiración, la fonación, la deglución, articulación y la prosodia.
- Mejorar el funcionamiento de los órganos articulatorios.
- Modificar y orientar la actividad de alimentación, teniendo en cuenta de forma particular la masticación y la deglución.
- Desarrollar una correcta respiración proporcional para el habla.
- Trabajar sobre las cualidades de la voz (tono, timbre, intensidad y resonancia) con el objetivo de corregir o compensar las alteraciones fonéticas, favoreciendo el ritmo y la fluidez verbal.

Áreas de intervención

Respiración:

- Mantenimiento CVF (máximo volumen de aire que puede espirar un individuo después de una inspiración máxima. Es un indicador del tamaño pulmonar. Por lo tanto, la CVF disminuirá en todas las enfermedades en que exista disminución del volumen pulmonar funcional (enfermedades restrictivas), por relleno o colapso alveolar, por aumento de la rigidez de las paredes alveolares o por otros mecanismos).
- Alternativas de ayuda a la respiración.

Comunicación:

- Prosodia.
- Movilidad y tonicidad cervical, facial y orofaríngea.
- Articulación y voz.

Alimentación:

- Masticación.
- Deglución.
- Control de la saliva.
- Pautas y alternativas alimentarias por vía oral.

Propuesta de actividades:

Ejercicios de respiración: deben realizarse varias veces, los puede repetir en casa, y nunca deben hacer respiraciones bruscas ya que pueden marearse con ellas.

Ponemos varias series de ejercicios, que pueden realizarse sentados o tumbados.

- a) Tumbado boca arriba, colocaremos un objeto (que no sea muy pesado) en la parte costal-abdominal (a la altura del ombligo) tratando que al inspirar llegue ese aire hacia el ombligo y se eleve el objeto, tras ello, expulsamos el aire suavemente por la boca. Podemos repetir el ejercicio colocando el objeto a la altura del pecho y hacemos lo mismo, intentamos llenar los pulmones y elevar el objeto (trabajamos la parte torácica).
- b) Otro ejercicio de respiración costo-abdominal sería iniciar la inspiración de forma nasal de manera suave y continua, llevando el aire a la parte inferior y media de los pulmones, tras esto, expulsamos el aire de forma suave por la boca (evitando silbar o susurrar) iniciando un movimiento diafragmático desde el abdomen. Con esta serie podemos realizar una variante como:
 - Tomar aire por la nariz, retenerlo durante tres segundos y expulsarlo lentamente por la boca. Este ejercicio podemos variarlo en la forma de expulsar el aire que lo podemos hacer en dos o tres tomas, más débil o más fuerte...
- c) Para trabajar la respiración costal-alta realizamos una inspiración nasal dirigiendo el aire a la zona del tórax. Realizamos ejercicios como:
 - Inspiración nasal profunda, retenemos el aire durante tres segundos y continuamos con una espiración bucal lenta y continuada.
 - Inspiración nasal lenta, retenemos el aire durante tres segundos y continuamos con una espiración bucal rápida y continua por la boca.
- d) Respiración completa: realizamos una inspiración profunda por la nariz y llevamos el aire tanto a la parte inferior (costal-abdominal) como a la parte superior (torácica) y lo expulsamos por la boca.
- e) Tumbado o sentado, le pedimos que suba los brazos a la vez que la inspiración nasal y que los baje en la espiración (el movimiento de los brazos debe durar igual que la toma y expulsión del aire).
- f) Tumbado de lado con la cabeza apoyada en una almohada o sobre el brazo y las piernas ligeramente dobladas, inspiramos separando el brazo libre del cuerpo y llevándolo a la cabeza. Durante la espiración bajaremos el brazo y con su ayuda comprimiremos el abdomen suavemente y expulsaremos el aire.

Ejercicios comunicativos: aquí realizaremos ejercicios de praxias para mejorar o mantener la articulación de los fonemas, de prosodia para mantener o reforzar la entonación de la voz, ejercicios de relajación para conseguir una buena emisión de la voz.

a) Relajación del cuello

- Giramos la cabeza a izquierda y derecha alternativamente y despacio, sin tener la cabeza atrás o hacia delante, es decir, el mentón ha de estar paralelo al suelo y debe a su vez, estar relajado. Se ha de procurar no tensar excesivamente la musculatura del hombro. Lo mismo, intentando que la oreja izquierda vaya hacia el hombro izquierdo y viceversa, sin forzar musculatura.
- Llevamos la cabeza un poco hacia atrás y dejarla caer totalmente relajada hacia delante, de manera que el mentón, que está relajado, toque el pecho; mantener un momento en esta posición y repetir el ejercicio.
- Partiendo de la posición anterior (con el mentón tocando el pecho) realizamos giros cortos (abertura de la camisa) y rápidos a izquierda y derecha.

b) Praxias bucofonatorias:

Ejercicios linguales:

- La punta de la lengua se lleva de una comisura labial a la otra, primero lentamente y luego a un ritmo rápido.
- Movimientos giratorios de la lengua siguiendo toda la superficie de los labios, primero en un sentido y luego en sentido contrario.
- Recorrer con la punta de la lengua todas las piezas dentarias superiores e inferiores. Después, acariciar solo los incisivos superiores por delante y por detrás.
- Recorrer con la punta de la lengua todo el paladar, desde detrás de los incisivos superiores hasta la campanilla.

Ejercicios labiales:

- Extender los labios lo máximo posible sin enseñar los dientes (sonreír)
- Poner posición de morritos sin separar los labios. Posteriormente, pasar de una posición de sonrisa-morritos de forma muy lenta y viceversa.
- Labios cerrados llevándolos a la derecha y después a la izquierda.
- Esconder los labios lo máximo posible y luego soltarlos.
- Intentar hacer vibrar los labios (resoplar).
- Tirar un beso sonoro procurando que el sonido se prolongue.

Ejercicios mandibulares y del velo del paladar:

- Masajes sobre la mucosa del paladar blando en sentido longitudinal y transversal.
 - Bostezar.
 - Pronunciar el fonema /k/ varias veces seguidas.
 - Articular sonidos velares /ga/ /ja/ /ka/.
 - Emitir las vocales de forma exagerada en este orden /i/ /u/ /o/ /e/ /a/.
 - Colocar un espejo sobre la nariz y emitir sonidos nasales con fonemas /m/ /n/ /ñ/ consiguiendo o intentando conseguir que el espejo no se empañe.
 - Abrir y cerrar la boca rápida y lentamente.
 - Llevar la mandíbula hacia derecha-izquierda.
 - Hacer como si se estuviese masticando un chicle.
- c) Prosodia: Para mejorar la entonación del lenguaje espontáneo se tendrá que concienciar sobre las características melódicas tales como intensidad, acentuación, ritmo y melodía. Si se mejoran estos aspectos, el habla ganará en inteligibilidad.

Ejercicios de:

- Pronunciar sílaba a sílaba distintas palabras (mo-chi-la).
- Pronunciar más fuerte la sílaba de distintas palabras donde recae el acento: (corona, ordenador...).
- Pronunciar frases con distintos estados de ánimo (contento, enfadado, aburrido, cansado...).
- Lectura de refranes, poemas y diálogos exagerando la melodía.

Ejercicios de deglución: lo más importante es trabajar la deglución atípica, la masticación, la secreción de saliva y las alternativas a la alimentación.

a) Ejercicios frente al espejo:

- Observar la acción de la lengua cuando pronuncia la /t/. Observar que la lengua no toca los dientes superiores y va a colocarse detrás de éstos.
- Observar la acción de la lengua al pronunciar la /t/ y la /k/. Notar como la lengua se mueve hacia arriba en la /t/ y cómo en la /k/ la punta no puede tocar los incisivos superiores.
- Tsk, tsk... Realizarlos murmurando, haciendo un sonido explosivo cuando la lengua baja. Recordar que debe tocar por detrás de los incisivos superiores.
- Realizar chasquidos con la lengua y observar el movimiento ante el espejo.

- Practicar un sonido similar al del estornudo. Observar dónde va a parar la punta de la lengua y que ésta no avance por delante de los dientes.
- Decir /cha/, /cha/, /cha/ y tragar. Decir /chu/, /chu/, /chu/ y tragar.
- Colocar la lengua en posición de /n/, juntar los dientes y tragar sin variar la posición inicial de la lengua.
- Poner las manos por delante de los oídos para sentir los músculos de la masticación. Morder fuertemente con los molares. Deberá sentir los movimientos. Esto se debe a que los músculos trabajan cuando se traga.
- Colocar un pedazo de barquillo o miga de pan (tamaño “lenteja”) sobre la punta de la lengua, llevarlo hacia arriba (posición /n/) y mantenerlo en el mismo sitio mientras abre y cierra la boca.
- Tomar un pequeño sorbo de agua. Juntar los dientes sin tensar los labios y manteniendo la punta de la lengua en su sitio y tragar.
- En el momento de tragar, tirar suavemente hacia abajo del labio inferior y observar:
 - o si se endurece el labio cuando traga (no debe).
 - o si la lengua trata de interponerse entre los dientes (no sacar la punta de la lengua de su sitio).
- Colocar una pastilla “Juanola” o similar (en cuanto a tamaño), llevarla a “su sitio” y hacer presión. Mantenerla ahí hasta que se disuelva.
- Mientras estudia, lee o ve la TV., colocar una pastilla tamaño “Juanola” en la boca. Tragar mientras la pastilla permanece en el mismo sitio. Practicar el ejercicio una vez al día.
- Observar que la manera de tragar es correcta comenzando una vez al día con los primeros bocados, e ir aumentando paulatinamente hasta que el patrón deglutorio esté corregido.

b) Ejercicios con alimentos:

- Con una paja: Beber líquidos y alimentos pastosos: yogures, purés. Colocar la paja en el centro y hacia atrás en el paladar. Tragar, después de haber sorbido, con los labios separados o juntos pero sin contraer los músculos de alrededor de la boca.
- Con gotero o jeringa: Con la boca abierta tirar un chorro de líquido hacia la faringe para tragar con la boca abierta, elevando la base de la lengua.
- Con un trozo de oblea colocado en la punta de la lengua, llevarlo a los alvéolos (arrugas paladar). Los labios estarán separados y los bordes de la lengua apoyados en los molares superiores. Allí succionar la saliva unos segundos, sin adelantar la

lengua, cerrar un poco sin forzar ni apretar molares ni labios y, quedarse así hasta que la oblea se disuelva.

- Parecido al anterior, cambiar por una miga de pan, del tamaño de una lenteja. La posición de la lengua y la miga es la misma, (*como para decir el fonema /n/*). Mantenerlo en el mismo sitio mientras abre y cierra la boca.
- Colocar azúcar en la parte anterior de la lengua y frotarlo sobre el paladar con movimientos amplios de adelante a atrás y, lateralmente.
- Masticar un trozo de galleta (tipo María) con la lengua pegada a los alvéolos y mordiendo ahora con la boca cerrada y abierta. Luego succionar la papilla y tragar empujando de un golpe de lengua hacia atrás.
- Colocar un caramelo en la boca, masticable mejor para dejarlo pegado en posición de /n/, tragar mientras el caramelo sigue en el mismo sitio. La lengua colocada detrás de los incisivos superiores.

c) Ejercicios masticación

- Masticar: con los molares. Labios juntos.
- Armar el bolo: juntando, aspirando y succionando el alimento ya triturado, armándolo contra el paladar, sin presionar los labios y evitando se forme en la parte anterior de la boca.
- Colocar la lengua en posición correcta: punta de la lengua al igual que cuando articulamos /n/. Desde esa posición succionar la lengua contra el paladar y hacer un movimiento ondulatorio hacia atrás.
- Tragar: llevar el bolo hacia atrás. Los labios y dientes se separan un poco. los molares en contacto evitando la caída de la saliva.

CASO PERSONAL.

A continuación expongo mi caso personal:

Se trata de un niño que ha cumplido en junio de este año 2 años de edad, el embarazo fue completamente normal, las pruebas durante el embarazo no mostraron ningún resultado anómalo, era un niño en perfecto estado.

El parto fue a término y vaginal con una duración de 16 horas; con cada contracción el niño sufría paradas cardiorrespiratorias, si le intentaban salvar sufría la madre las paradas. Tras el nacimiento, el niño fue directo a la incubadora en la que estuvo una semana en observación y después le dieron el alta. Al principio no succionaba, si le ponían el pecho no “agarraba”, decían que era porque en la incubadora había estado alimentándose por jeringuilla y le iba a costar el reflejo de succión, lo raro era que no tenía ningún reflejo, su llanto era débil, su piel muy sensible, era hipotónico. La ropa y pañal le provocaban pequeñas úlceras en la piel, sufría de cambios bruscos de temperatura, y casi nunca quería comer, por lo que hasta el primer año de vida llevó sonda nasogástrica y se alimentaba gracias a la sonda. A partir del primer año, poco a poco se le fueron introduciendo sólidos de forma triturada y con espesantes para ayudarle en la deglución.

Al comienzo, no lograban aclarar un diagnóstico certero, fue junto con los hallazgos clínicos, (principalmente nistagmus ocular e hipotonía) cuando se empezó a hablar de leucodistrofia. Se mandó realizar una resonancia magnética la cual reveló hipomielinización difusa y neuropatía periférica sugestivas a la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.

Para confirmarlo, se realizaron unos análisis de sangre con los cuales se hicieron estudios genéticos (mediante la técnica de secuenciación masiva con panel comercial TruSight One (Illumina)) los cuales confirmaron que era ***la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher***. Para confirmar el tipo de mutación se analizó la sangre de la madre (ya que es una enfermedad recesiva que lo porta el cromosoma X) y se observó que no es portadora de dicha enfermedad, lo que confirma que hay una mutación de novo (una mutación que aparece por primera vez en una familia. Ni los padres ni los abuelos presentan esta alteración genética). Esta mutación se produce en hemigiosis (afecta al cromosoma X) y afecta a un aminoácido esencial, esta mutación se confirma por secuenciación clásica. El análisis que se ha realizado para el estudio genético no permite detectar grandes deleciones o duplicaciones. En el hospital en el que se realizaron los estudios genéticos existe otro caso similar de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher debida a una mutación de novo.

En la actualidad, y desde los 8 meses, recibe atención temprana, fisioterapia, acuaterapia, terapia Vojta y equinoterapia, con la ayuda de la fundación ELA España que es

la que se encarga de darles apoyo tanto al niño como a los padres con las posibles terapias que le pueden ir bien y saber llevar mejor la enfermedad.

Con dos años, no tiene control cefálico ni postural, no tiene lenguaje oral, ni balbucea o vocaliza expresión alguna, sí emite sonidos si está incomodo, presenta nistagmo, no tiene fuerza para emitir los sonidos. Comienza llorando débilmente y a medida que sigue llorando comienza a subir el tono. Se está intentando que pase de comer comida triturada a que coma solidos que los mastique él mismo porque se ha observado que tiene el reflejo de masticación.

CONCLUSIONES

1. Se ha realizado una extensa revisión bibliográfica de leucodistrofias, un grupo de enfermedades raras, generalmente de origen genético, muy incapacitantes y de pronóstico generalmente infausto.
2. Se ha descrito un protocolo teórico de intervención logopédica que tiene en cuenta muchos síntomas comunes a este grupo de enfermos. Siempre debemos adecuarnos al paciente, edad, patología, sintomatología, no importa el tiempo que se tarde en conseguir los objetivos: en patologías de este tipo nuestra principal meta es, como hemos dicho, garantizar la mayor calidad de vida posible, durante todo el proceso, intentando prolongar su capacidad funcional, promoviendo una mayor independencia (si es posible), y actuando sobre la sintomatología concreta de la persona para evitar así una progresión prematura de la enfermedad.

Una vez realizado el trabajo, ha sido duro reflexionar sobre las consecuencias y pronóstico de una enfermedad como ésta, en la cual hay tan corta esperanza de vida. Para mí, lo peor, es no saber si en un futuro podrás tener la enfermedad o no, ya que puede salir a la luz en cualquier momento, si no también saber que no se estudian demasiado, que no se dispone de tratamiento curativo, y que hay una deficiencia en el apoyo que se da a estas familias. Siempre que sea posible se intentará una participación activa de la persona afectada y de su familia, estableciendo de forma conjunta la prioridad de los objetivos de intervención. Dependiendo de la gravedad del caso se deberá variar la intensidad y la modalidad de las sesiones pudiendo ser éstas individuales o grupales.

3. Se refiere un caso de mi entorno personal de un niño diagnosticado de padecer la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. Se describen los principales signos y síntomas que han ido apareciendo en el paciente. Se discute la dificultad frecuente de diagnosticar de forma correcta a pacientes de ciertas enfermedades raras.

GLOSARIO.

Arreflexia: ausencia total de reflejos neurológicos.

Arilsufatasa-A: enzima lisosomal que degrada los esterios sulfatos, son capaces de digerir bacterias y otras sustancias que entran en la célula por fagocitosis, u otros procesos de endocitosis.

Aspartoacilasa: enzima que degrada el ácido N-acetilaspártico (NAA). Cuando el enzima es deficitario no se degrada el NAA y se acumula en el organismo, en especial en el sistema nervioso central. El NAA tiene un importante papel en el mantenimiento del equilibrio osmótico del cerebro y en la transmisión del aspartato.

Aspartato: forma ionizada del ácido aspártico, es uno de los veinte aminoácidos con los que las células forman las proteínas.

Ataxia: es un síntoma, no es una enfermedad específica o un diagnóstico, quiere decir torpeza o pérdida de coordinación, pudiendo afectar a los dedos y manos, a los brazos y piernas, al cuerpo, al habla, o a los movimientos oculares. Causada por la pérdida de función en la parte del cerebro que sirve como "centro de coordinación", el cerebelo.

Axón: prolongación de las neuronas especializadas en conducir el impulso nervioso desde el cuerpo celular o soma hacia otra célula. En la neurona adulta se trata de una prolongación única.

Cardiomiopatía: nombre con el que se denomina a las enfermedades del corazón, éstas aumentan el tamaño del mismo o lo hacen más grueso y rígido de lo normal.

Dismorfismo facial: Anomalía del desarrollo morfológico de la cara.

Displasia epifisaria: síntoma que afecta el crecimiento y remodelación del hueso, exactamente a las epífisis del hueso, por lo que hay una falta de osificación del extremo creciente del hueso provocando deformidades óseas que afectan a las articulaciones y producen artrosis tempranas.

Enzimas: proteínas complejas que producen un cambio químico específico en todas las partes del cuerpo, necesarias para las funciones corporales.

Enzima galactósido-beta-galactosidasa (galactosil-ceramidasa): una enzima que cataliza la hidrólisis de D-galactosil-N-acilesfingosina a D-galactosa + N-acilesfingosina.

Epífisis: cada uno de los extremos de un hueso largo. Es la zona en la que se sitúan las articulaciones. La epífisis suele ser más ancha que la porción central del hueso o diáfisis.

Hemiplejia: trastorno del cuerpo en el que la mitad contra lateral de su cuerpo está paralizada.

Hipercinesia: todo movimiento involuntario del cuerpo o partes de él.

Hiperquinesia: conductas caracterizadas por un exceso de actividad, inquietud e impulsividad en niños a los que se suponía afectados por algún daño cerebral orgánico.

Hormona ACTH: hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. Ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal estimulando la esteroidogénesis, estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticosteroides.

Nistagmo: movimiento involuntario e incontrolable de los ojos. El movimiento puede ser horizontal, vertical, rotatorio, oblicuo o una combinación de estos.

Opistótonos: contracción continuada o rigidez de los músculos de tal forma que el cuerpo queda curvado hacia atrás en forma de C invertida (cabeza y pies hacia atrás).

Peroxisoma: orgánulos citoplasmáticos muy comunes en forma de vesículas que contienen oxidetas y catalasas. Estas enzimas cumplen funciones de detoxificación celular.

Retinitis pigmentosa: conjunto de enfermedades oculares crónicas de origen genético y carácter degenerativo. Se caracteriza por una degeneración progresiva de la estructura del ojo sensible a la luz, la retina, que poco a poco va perdiendo las principales células que la forman, los conos y los bastones.

Signos de Babinski: extensión dorsal del dedo gordo del pie y generalmente acompañado de la apertura en abanico de los demás dedos en respuesta a la estimulación plantar del pie, signo característico de lesión del tracto piramidal o fascículo corticoespinal llamado síndrome de neurona motora superior.

Tetraparesia: debilidad de los cuatro miembros del cuerpo.

Terapia Vojta: método fisioterapéutico que se utiliza en lactantes, niños, adolescentes y adultos que presentan alteraciones del SNC y trastornos motores y posturales, es un principio activador del SNC que consiste en evocar los patrones de postura y movimientos normales activados a través de los dos patrones de la locomoción refleja, la reptación refleja (decúbito prono) y el volteo refleja (decúbito supino y lateral).

BIBLIOGRAFÍA.

1. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. 1993-2015. **GENEREVIEWS**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
 - a. Christina Sundal, MD, PhD and Zbigniew Wszolek, MD. (2012-2014). **Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100239/>
 - b. Adeline Vanderver, MD, Davide Tonduti, MD, Raphael Schiffmann, MD, Johanna Schmidt, MPH, MGC, CGC, and Marjo S van der Knaap, MD, MPH. (2014). **Leukodystrophy Overview**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK184570/>
 - c. Genevieve Bernard, MD, MSc, FRCPc and Adeline Vanderver, MD. (2012). **Pol III-Related Leukodystrophies**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99167/>
 - d. David A Wenger, PhD. (2000-2011). **Krabbe Disease**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/>
 - e. Arvan L Fluharty, PhD. (2006-2014). **Arylsulfatase A Deficiency**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/>
 - f. Marjo S van der Knaap, MD, MPH and Gert C Scheper, PhD. (2003-2011). **Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1535/>
 - g. Steven J Steinberg, PhD, Ann B Moser, BA, and Gerald V Raymond, MD. (1999-2015). **X-Linked Adrenoleukodystrophy**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
 - h. Steven J Steinberg, PhD, Gerald V Raymond, MD, Nancy E Braverman, MS, MD, and Ann B Moser, BA. (2003-2012). **Peroxisome Biogenesis Disorders, Zellweger Syndrome Spectrum**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>
 - i. Vincent Laugel, MD, PhD. (2000-2012). **Cockayne Syndrome**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1342/>
 - j. Siddharth Srivastava, MD and Sakkubai Naidu, MD. (2002-2015). **Alexander Disease**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/>
 - k. Sara E Mole, PhD and Ruth E Williams, MD. (2001-2013). **Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/>

- l. Giorgio Casari, PhD and Roberto Marconi, MD. (2006-2010). **Spastic Paraplegia** 7. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1107/>
 - m. Grace M Hobson, PhD and John Kamholz, MD, PhD. (1999-2013). **PLP1-Related Disorders**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/>
 - n. Raphael Schiffmann, MD, Anne Fogli, PhD, Marjo S van der Knaap, MD, PhD, and Odile Boespflug-Tanguy, MD, PhD. (2003-2012). **Childhood Ataxia with Central Nervous System Hypomyelination/Vanishing White Matter**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258/>
 - o. Patrick F Chinnery, PhD, FRCPath, FRCP, FMedSci. (2000-2014). **Mitochondrial Disorders Overview**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
2. Warner J. O.; (Sep. 1975 Sep). Archives of Disease in Childhood. 50(9): pages 735–737. doi: 10.1136/adc.50.9.735 **Juvenile onset metachromatic leukodystrophy. Failure of response on a low vitamin A diet**. [online]. Available: <http://adc.bmj.com/content/50/9/735.full.pdf+html?sid=eb9387b0-debb-40dc-9c9c-a13828e9fbc2>
 3. Kehrer et al. (Feb. 2014). Orphanet Journal of Rare Diseases. 9:18 DOI: 10.1186 / 1750-1172-9-18. **Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort**. [online]. Available: <http://www.ajrd.com/content/9/1/18>
 4. Mahmood et al. (May. 2010). Journal of Child Neurology. 25(5): 572–580. doi: 10.1177/0883073809341669. **Metachromatic Leukodystrophy: a Case of Triplets with the Late Infantile Variant and a Systematic Review of the Literature**. [online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301611/>
 5. Michael S. Watson, MS, PhD. (2011). **Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals**. *Genetics in Medicine* (2011) 13, 457–484; doi:10.1097/GIM.0b013e318211a7e1. [online]. Available: <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n5/full/gim9201178a.html>
 6. Shapiro EG1, Lipton ME, Krivit W. (2014). **White matter dysfunction and its neuropsychological correlates: a longitudinal study of a case of metachromatic leukodystrophy treated with bone marrow transplant**. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992 Jul;14(4):610-24.

7. Asociación ELA España. (Asociación europea contra las leucodistrofias). <http://www.elaespana.es/la-enfermedad/las-leucodistrofias/>
8. ELA España Infos. (revista ELA España). Nº 12. Junio 2014.
9. Darla Burke. (2012). Healthline.com; **Metachromatic Leukodystrophy**. Medically Reviewed by George Krucik, MD. [online]. Available: <http://www.healthline.com/health/metachromatic-leukodystrophy#Overview1>
10. NIH: National Institute of Neurological Disorders and Stroke. **NINDS Leukodystrophy Information Page**. [online]. Available: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/leukodystrophy/leukodystrophy.htm>
11. ULF CANADIAN. **United Leukodystrophy Foundation**. <http://ulf.org>
12. Centro CREER. Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras y atención a las familias. Burgos. http://www.creenfermedadesraras.es/creer_01/index.htm
13. Leukodystrophies Foundation. Québec City, Canada. <http://www.leukofoundation.com/index-1.html>
14. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. (2004). Libro **Enfermedades Raras, un enfoque práctico**. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Sanidad y Consumo. Páginas: 249-252; 269-272; 338-342; 357-360; 704-705.
15. Melle, Natalia. (2007) **Guía de intervención logopédica en la disartria**. Editorial síntesis.
16. Puyuelo, M., Póo P., Basil, C., Le Métayer, M. (1999). **Logopedia en la parálisis cerebral**. Masson.
17. Unidad de Logopedia, Hospital Carlos III.
18. Hardsystems health. <http://hardsystemshealth.es.tl/Leucodistrofias.htm>
19. Fundación Belén. <http://fundacionbelen.org/base-datos/leucodistrofias/>
20. AHEDYSA. Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndromes de la Infancia y Adolescencia. <http://www.ahedysia.org/patologias>
21. FUNDACIÓN INTEGRAR. <http://fundacionintegrar.blogspot.com.es/2010/02/enfermedad-de-pelizaeus-merzbacher.html>
22. BLOG. "ERASE UNA VEZ NOA". <http://eraseunaveznoa.blogspot.com.es/p/las-leucodistrofias.html>.
23. Asociación "La sonrisa de Alejandro". <http://lasonrisadealejandro.com>