

El contenido de esta guía ha sido traducido por ELA España y avalado por el Comité de Expertos de ELA España
El contenido original del texto puede encontrarse en *Molecular Genetics and Metabolism* 122 (2017) 18–32
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.006>

Índice

1. Introducción	2
2. Problemas musculoesqueléticos y de la piel	3
2.1. Espasticidad	3
2.2. Distrofia	5
2.3. Baja masa ósea/densidad y fracturas	6
2.4. Escoliosis y dislocación de cadera	8
2.5. Deambulación	9
2.6. Cuidados de la piel	10
3. Pautas nutricias, intestinales y del tracto urinario	11
3.1. Hipersalivación	11
3.2. Complicaciones gastrointestinales superiores	11
3.3. Tubos de gastrostomía	13
3.4. Motilidad intestinal	15
3.5. Salud de la vejiga	16
3.6. Salud gastrointestinal y urinaria: pautas específicas en leucodistrofia	17
4. Salud respiratoria, sueño y comunicación	18
4.1. Insuficiencia respiratoria progresiva	18
4.2. Comunicación	20
4.3. Sueño	21
5. Problemas neurológicos	23
5.1. Dolor	23
5.2. Crisis	24
5.3. Disfunción del sistema nervioso autónomo	25
5.4. Consideraciones neurológicas adicionales	27
6. Pautas endocrinas	29
6.1. Insuficiencia suprarrenal	29
6.2. Fallo ovárico	29
6.3. Otros problemas endocrinos específicos de la leucodistrofia	29
6.4. Consideraciones endocrinas posteriores al trasplante	30
7. Preocupaciones adicionales en sistemas específicos	31
7.1. Trastornos autoinmunes	31
7.2. Problemas cardíacos	31
7.3. Problemas oftalmológicos	31
7.4. Directrices dentales	33
8. Coordinación de la atención	34
8.1. Evaluación biopsicosocial	34
8.2. Plan de cuidado clínico	34
8.3. Transiciones en los cuidados	35
8.4. Fortalecimiento de los apoyos familiares	36
9. Conclusiones	37
9.1. Acerca de la Iniciativa Global de Leucodistrofia	37
Conflictos de interés	37
Fuentes de financiación	38
Información sobre los autores	39
Referencias	41

1. Introducción

Las leucodistrofias son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que, aunque de forma individual son minoritarios, afectan colectivamente hasta 1 por cada 7500 individuos [1]. Los pacientes con leucodistrofias y sus familias se encuentran con una amplia gama de problemas de salud y desafíos únicos en su cuidado. Estos pacientes tienen gran variedad de problemas, que van desde dificultades de comportamiento y de sueño, a los requisitos de ventilación asistida y/o posibles intervenciones quirúrgicas [2, 3]. En total, las hospitalizaciones y las necesidades de atención médica relacionadas representan más de 59 millones de dólares de gasto de atención médica anuales [4]. Para una minoría de leucodistrofias, existen opciones curativas, como el trasplante de células madre hematopoyéticas [5]. Sin embargo, incluso en ausencia de tratamiento curativo, la evidencia avala un plan integral de tratamiento y cuidado para todos los pacientes con leucodistrofias [6-8]. Además de una gran morbilidad, un tercio de los niños con leucodistrofia sucumbirá a la enfermedad subyacente y sus complicaciones a la edad de 8 años [9].

Los principios generales de nuestro enfoque para el cuidado de niños con leucodistrofias son que existen síntomas comunes entre estos trastornos, que es relevante contar con un enfoque que abarque todos los sistemas orgánicos e incluya la salud de los cuidadores y, lo que es más importante, que todas las leucodistrofias son tratables.

2

En esta revisión, discutiremos opciones de tratamiento específicas para cada sistema afectado. También abordaremos preocupaciones específicas de la enfermedad, por ejemplo la insuficiencia suprarrenal asociada a la adrenoleucodistrofia y la necesidad de cribado de arteriopatía intracraneal en un subconjunto de pacientes con el síndrome de Aicardi-Goutières. Como los estudios clínicos relativos a las leucodistrofias son un área que precisa de más estudios, estas recomendaciones se basan principalmente en el consenso clínico y datos extrapolados respecto al manejo descrito para otros trastornos neurológicos.

2. Problemas musculoesqueléticos y de la piel

La disfunción del sistema musculoesquelético es una de las preocupaciones más generalizadas entre pacientes con leucodistrofias.

Anomalías en el tono muscular, como la espasticidad y la distonía, pueden dar como resultado complicaciones médicas y afectar negativamente al estado respiratorio, la movilidad, la higiene, el cuidado personal, los patrones de sueño y la función sexual. Además de ser importante en la marcha independiente, la salud de huesos y articulaciones, no se puede negar su implicación en el bienestar emocional.

2.1. Espasticidad

La espasticidad se define como hipertonia muscular dependiente de la velocidad con hiperreflexia que suele ir acompañada de debilidad [10]. Ocurre como resultado de una lesión en la mielina y/o en los axones de las vías motoras primarias (tractos corticoespinales) del sistema nervioso central, siendo uno de los síntomas más comunes que aparece en pacientes con leucodistrofias. Los pacientes a menudo tienen una combinación de anomalías de tono muscular, incluyendo hipotonía troncal con hipertonia apendicular, distonía y otros trastornos del movimiento, que pueden cambiar con el tiempo [11]. Si se produce un cambio importante, repentino y persistente en el tono, debería solicitarse una evaluación en profundidad para determinar la etiología. El aumento agudo del tono es habitualmente el resultado de una enfermedad intercurrente o dolor, aunque también puede deberse a una nueva lesión del sistema nervioso central.

La evaluación clínica de la espasticidad debería incluir una evaluación por parte del fisioterapeuta, en la que utilice sistemas de puntuación estandarizados para que las medidas cuantitativas puedan compararse longitudinalmente (Tabla 1). Aunque estos sistemas de puntuación no han sido validados en niños con leucodistrofias, se pueden aplicar con precaución en esta población. Además de escalas específicas para medir la severidad de la disfunción motora, el impacto de las alteraciones en el tono en la calidad de vida (CV) se puede evaluar utilizando escalas estandarizadas como la Escala sobre Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL) [12]. La PedsQL es una escala autoinformada de salud relacionada con la CV. Las escalas de Comportamiento Adaptativo de Vineland pueden ser útiles para evaluar niños pequeños o con niveles funcionales relativamente bajos [13]. Un área importante del futuro de la investigación debe ser la validación de estas escalas dentro de la población afectada de leucodistrofia, ya que estos trastornos son típicamente progresivos (a diferencia de la parálisis cerebral) y puede afectar a una población más joven que la utilizada para diseñar las herramientas de evaluación disponibles actualmente.

Tabla 1. Herramientas de evaluación de anomalías del tono y trastornos del movimiento

Herramienta de evaluación de hipertonia (HAT) [27]	<ul style="list-style-type: none"> Diferencia entre distonía, espasticidad y rigidez
Escala de Ashworth modificada (MAS) [14]	<ul style="list-style-type: none"> Mide la resistencia pasiva en la articulación como la percibe el examinador Grados de resistencia muscular en una escala de 6 puntos
Escala de Tardieu modificada (MTS) [15,28]	<ul style="list-style-type: none"> Mide la velocidad
Escala Global de Distonía (GDS) [27]	<ul style="list-style-type: none"> Califica la distonía en 14 regiones del cuerpo en una escala de 10 puntos
Escala de evaluación infantil I de trastorno del movimiento (MD-CRS) [29]	<ul style="list-style-type: none"> Mide el impacto de un trastorno del movimiento en las actividades de la vida diaria, la función motora general y los niveles de atención/alerta Capaz de detectar pequeños cambios a lo largo del tiempo

4

Las anomalías del tono pueden causar complicaciones médicas importantes, muchas de las cuales pueden necesitar intervención médica (Tabla 2). En los casos más leves de espasticidad sin hipotonía axial significativa, los medicamentos orales como baclofeno o diazepam en combinación con fisioterapia y las rutinas diarias de estiramiento suelen ser suficientes [14-17]. La quimiodenervación con toxina botulínica o la lisis neural intramuscular con fenol pueden ser útiles para centrarse en aquellas áreas concretas de espasticidad que impiden tareas funcionales (por ejemplo, en los músculos aductores para facilitar la higiene, gemelos para mejorar la ambulación) [14-18]. La evaluación y administración de la toxina puede ser realizada por una variedad de especialistas, pero requiere un médico experimentado con entrenamiento en esta técnica. Si fuera preciso más orientación e información al respecto puede ser proporcionada por un fisioterapeuta u ortopedista.

Tabla 2. Complicaciones de las anomalías de tono

• Malestar o dolor
• Interferencia con actividades funcionales clave como la deambulación, comunicación y autocuidado
• Dislocación articular
• Úlceras de decúbito
• Contracturas

Si estas intervenciones médicas iniciales no son efectivas, o si los medicamentos orales no son adecuados o tolerados, se pueden considerar enfoques más invasivos. El baclofeno intratecal permite el uso de dosis más altas del medicamento con menos efectos secundarios sistémicos, en comparación con baclofeno oral, pero requiere la implantación de un dispositivo médico lo que supone un riesgo adicional de infección o fallo mecánico que puede conducir a la falta de la medicación [14, 15, 19-21]. En casos puntuales, se plantean intervenciones quirúrgicas para alargar o acortar los tendones o las vías nerviosas con el fin de facilitar la movilidad, prevenir la deformidad articular, contracturas y fracturas [14, 22-25]. Se debe considerar el riesgo subyacente del procedimiento y el uso de anestesia en esta población vulnerable. Complicaciones perioperatorias en un estudio de niños con parálisis cerebral sometidos a operaciones por escoliosis, por ejemplo, correlacionan con el número de problemas médicos preoperatorios [26].

2.2. Distonía

Las distonías son trastornos del movimiento hipercinético caracterizados por contracciones musculares involuntarias focalizadas o generalizadas, manifestados frecuentemente en movimientos retorcidos y repetitivos o posturas anómalas [10]. A pesar de su prevalencia en las leucodistrofias, las distonías son a menudo *infradiagnosticadas* y pueden empeorar el malestar físico o el movimiento voluntario.

Uno de los tratamientos más eficaces para la distonía generalizada es el medicamento anticolinérgico trihexifenidilo (Artane), que es normalmente bien tolerado en esta población de pacientes [3, 17-22]. Como el trihexifenidilo puede causar estreñimiento, es importante controlar este efecto secundario, según lo indicado clínicamente. Otras opciones son medicamentos dopaminérgicos, como la L-dopa y la tetrabenazina, fármaco que reduce la dopamina [14, 30-32]. El baclofeno y las benzodiazepinas orales también pueden ser efectivos, pero requieren dosis más altas que las que se usan típicamente en el tratamiento de la espasticidad [14, 30]. En pacientes con leucodistrofias, los bloqueadores de receptores D2 deben evitarse debido al riesgo de trastornos tardíos del movimiento [33]. Aunque rara vez se observa en esta población, las disto-

nías focales pueden ser tratadas con inyección de toxina botulínica, que generalmente es preferible a medicamentos orales [14, 30, 31, 34]. Los tratamientos más invasivos incluyen badofero intratecal y, en casos raros, est mulación cerebral profunda (DBS) [14, 30, 31, 34, 35].

2.3. Baja masa ósea/densidad y fracturas

Los pacientes con trastornos neurológicos t enen un alto riesgo de tener una masa ósea baja y fracturas debido a la falta de movilidad, disminución de la exposición al sol y def ciencias nutricionales [36]. Además, algunas leucodistrof as llevan asociado un riesgo inherentemente mayor de complicaciones óseas: síndrome de Cach (VWM), trastorno relacionado con AARS2 y leucodistrof a relacionada con POLR3 se asocian con una disfunción endocrina y osteoporosis secundaria, y los pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa están en mayor riesgo de lesiones granulomatosas de los huesos y fracturas [2, 37, 38]. La salud ósea debe ser monitorizada act vamente en la mayoría de los pacientes con leucodistrof as, con especial atención a los pacientes con exposición a esteroides, epilepsia, antecedentes de fracturas previas, déf cits nutricionales y los no ambulatorios [39-41]. Se ha informado que algunos ant convulsivos, como el fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico t enen efectos perjudiciales sobre la mineralización ósea [41]. El uso a largo plazo de medicamentos inhibidores de la bomba de protones ut lizados para el ref ujo, también pueden provocar un aumento de fracturas óseas, posiblemente a través de una disminución en la absorción de calcio [42].

6

En general, el aumento de los niveles de PTH se puede interpretar como un marcador inicial de def ciente ingesta o absorción de calcio. El nivel de calcio por sí solo no es un marcador suf cientemente sensible de bajas reservas de calcio. Los pacientes también deben tener al menos un seguimiento anual de los niveles de vitamina D (25-OH-D), ya que la mala nutrición y la exposición limitada al sol pueden contribuir al riesgo de baja densidad ósea para la edad (Tablas 3 y 4).

Como complemento de las pruebas de laboratorio, los estudios de imagen pueden ser ú tiles en el diagnóstico de trastornos óseos. Las exploraciones de densidad ósea basal, típicamente absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA o DXA, L-spine y Whole Body Less Head) son herramientas de detección ú tiles para la desmineralización en pacientes con riesgo de fracturas [39, 40, 44]. Se recomienda un examen inicial de DEXA alrededor de los cinco años [5], ya que es la edad más temprana para la corrección de los datos según la edad, el género, la etnicidad y la altura. Las imágenes de seguimiento dependerían del grado de osteopenia/osteoporosis. Las radiograf as estándar no se recomiendan como una herramienta de detección de desmineralización ósea, aunque para pacientes que están inmovilizados o que t enen antecedentes de fractura, las radiograf as laterales de la columna vertebral pueden usarse para detectar fracturas vertebrales. Si las contracturas o la escoliosis prohíben la obtención de imágenes óseas

estándar, se puede realizar una exploración del antebrazo o del fémur lateral distal [44]. Al igual que con otras áreas complejas de atención, se recomienda una consulta con un especialista óseo o endocrinólogo en etapas tempranas del curso clínico.

Tabla 3. Definiciones del estado de la vitamina D según la Endocrine Society [43]

• Deficiencia: 25 (OH) D por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l)
• Insuficiencia: 21-29 ng/mL (52.5-72.5 nmol/L)
• Suficiencia: 30-100 ng/mL

Tabla 4. Directrices para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D de la Sociedad de Endocrinología [43]

Bebés y niños pequeños de 0-1 año
• 2000 IU/día (vitamina D2 o D3) durante 6 semanas
• Terapia de mantenimiento de 400-1000 IU/día después de que el nivel en suero de 25 (OH) D sea superior 30 ng/mL
• Seguimiento de los niveles en 4 semanas
Niños 1-18 años
• 2000 IU/día (vitamina D2 o D3) durante 6 semanas o 50.000 IU una vez por semana (vitamina D2) durante al menos 6 semanas
• Terapia de mantenimiento de 600-1000 IU/día después de que el nivel sérico de 25 (OH) D sea superior 30 ng/mL
Adultos
• 50.000 IU una vez a la semana (vitamina D2 o D3) durante 8 semanas o 6.000 IU/día (vitamina D2 o D3)
• Terapia de mantenimiento de 1.500-2.000 IU/día después de que el nivel sérico de 25 (OH) D sea superior 30 ng/mL
Necesidades únicas de dosificación para la obesidad, la malabsorción, el metabolismo anormal de la vitamina D (por ejemplo secundario a medicamentos)
• Tratamiento inicial mínimo con 6.000-10.000 IU/día de vitamina D
• Terapia de mantenimiento de 3.000-6.000 IU/día después de que el nivel sérico de 25 (OH) D sea superior a 30 ng/mL

2.4. Escoliosis y dislocación de cadera

Aunque la verdadera prevalencia de escoliosis y dislocación de cadera en esta población de pacientes es desconocida, la experiencia clínica sugiere que es común, particularmente en estadios avanzados de la enfermedad [2]. Un estudio epidemiológico sobre manifestaciones ortopédicas y neurológicas en la población de leucodistrofia encontró que la escoliosis ocurre en el 70% y la displasia de cadera en el 89% de los pacientes [45]. Algunas personas pueden desarrollar una apariencia progresiva de “windswept” como resultado de un tono desigual en las extremidades inferiores causante de una dislocación asimétrica de la cadera. Desafortunadamente, no se han realizado estudios de historia natural de la población de leucodistrofia para caracterizar la relación entre la escoliosis y la dislocación de cadera. Los estudios en enfermedades neuromusculares sugieren que la escoliosis puede acompañar o preceder a la oblicuidad pélvica, aunque la deformidad espinal también puede ser una compensación para la desalineación pélvica [46].

2.4.1. Dislocación de cadera

Los problemas de cadera son comunes en la población de leucodistrofia como consecuencia de la espasticidad, la distonía y la disminución de la movilidad. La dislocación en las articulaciones de la cadera puede afectar la movilidad y la masa ósea. En pacientes con parálisis cerebral, los programas regulares de vigilancia de la cadera han sido eficaces para mejorar los resultados a largo plazo y reducir las tasas de dislocación de cadera [47] y escoliosis [48]. Estos programas incluyen: exámenes físicos cada 6 meses y radiografías anuales a partir de los dos años de edad, hasta la madurez esquelética [73]. Ante cualquier observación clínica preocupante, los pacientes deben precisar de estudios de imagen adicionales de la cadera y/o columna y ser referidos a especialistas en ortopedia, fisioterapia y fisioterapia. La fisioterapia y la ortopedia pueden ayudar a establecer las opciones terapéuticas apropiadas, que deben tener en cuenta la salud general del paciente y los objetivos de cuidado de la familia. No todas las dislocaciones de cadera requieren intervención quirúrgica. La cirugía debe considerarse si la dislocación es dolorosa, perjudica la movilidad o plantea otros riesgos para el bienestar del paciente. En pacientes menores de cinco años, son preferibles enfoques conservadores que incluyen la liberación de aductores y el manejo del tono. Después de los seis años, se puede considerar la cirugía reconstructiva.

2.4.2. Escoliosis

La escoliosis en pacientes con leucodistrofia puede ser progresiva y afectar seriamente a la salud y la calidad de vida, presentando riesgos particulares para la función respiratoria y cardíaca. La escoliosis progresiva puede disminuir la función pulmonar, en lo que se conoce como “síndrome de insuficiencia torácica” [49]. Guías de manejo de la escoliosis para otras enfermedades neurodegenerativas, recomiendan un breve examen de columna en cada visita a la clínica [76-78]. Si se sospecha escoliosis, se pueden

obtener radiografías de la columna anterior-posterior y lateral y su derivación al cirujano ortopédico según lo indicado. Basado en recomendaciones generales, los recursos ortopédicos, pueden ser apropiados en los casos más leves. Las órtesis de columna pueden maximizar la capacidad de expansión del tórax optimizar la posición de asiento, aunque esto no afectará la tasa de progresión de la escoliosis [49]. La cirugía de columna a menudo se considera si la curva excede el ángulo de Cobb de 40-50° [50].

2.5. Deambulación

Mientras que algunos pacientes con leucodistrofias son capaces de lograr una marcha independiente, la mayoría finalmente experimentará algún grado de deterioro en su movilidad. Preservar y ejercitar la deambulación o al menos, mantener los ejercicios de soporte de peso (bipedestación) son considerados de gran importancia para conservar la salud general y la calidad de vida. Sin estos, los pacientes pueden experimentar complicaciones secundarias que incluyen contracturas y luxación de las articulaciones y problemas de salud ósea.

Los pacientes deben ser examinados para detectar cualquier afección tratable que pueda alterar la deambulación y la capacidad de soporte, incluido el tono anormal o dolor (Tabla 5). Entre los pacientes con deambulación deteriorada, las caídas plantean un riesgo grave para su salud. Durante los encuentros clínicos, fisioterapeutas y/o fisiatras pueden ayudar a evaluar el riesgo de caídas y el grado de la independencia de la movilidad. Aunque solo han sido validadas en otras poblaciones de pacientes, herramientas estandarizadas como el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS) pueden ser útiles en estas evaluaciones [51, 52]. Otras herramientas simples, como la Prueba de Caminar 10 metros (10MWT), se puede usar para monitorear la deambulación en varias etapas de la enfermedad.

Tabla 5. Barreras para la deambulación

• Espasticidad
• Debilidad
• Rigidez
• Luxación o contracturas de las articulaciones
• Órtesis inadecuadas
• Dolor
• Lesión
• Equilibrio pobre
• Sensación anormal
• Trastornos involuntarios del movimiento como la distonía y la corea

Los fisioterapeutas pueden orientar en la elección del dispositivo de apoyo para la movilidad más adecuado, teniendo en cuenta la edad y buscando siempre maximizar su independencia. Entre estos dispositivos se incluyen: aparatos ortopédicos, entrenadores de marcha, andadores, elevadores y soportes, etc. La fisioterapia también puede ayudar a preservar las habilidades motoras.

2.6. Cuidados de la piel

La mayoría de las infecciones cutáneas son fácilmente prevenibles con simples estrategias, tales como estudios diarios de la piel realizados por el cuidador principal. Con cada evaluación clínica, recomendamos una valoración completa de la cabeza a los pies (sin ropa), para examinar áreas de ruptura de la piel y presión, con especial atención en las áreas donde los aparatos ortopédicos u otros equipos médicos entran en contacto con la piel y el área del pañal para pacientes incontinentes. Hay que enseñar e informar a las familias sobre heridas en la piel (Tabla 6). Los eritemas enrojecidos o la piel endurecida pueden indicar abrasión cutánea emergente o úlcera por decúbito, por lo que podría requerir un cambio en el conjunto de órtesis, de las posturas en la cama o estrategias de comportamiento. El fisioterapeuta puede ayudar a revisar el asiento y los dispositivos ortopédicos en cada visita, ya que si están mal ajustados pueden provocar lesiones cutáneas prevenibles.

10

Tabla 6. Desafíos para la integridad de la piel en la población de leucodistrofia

• Movilidad limitada
• Dispositivos ortopédicos o adaptativos
• Neuropatías periféricas
• Incontinencia urinaria o fecal
• Predisposiciones específicas de la enfermedad a las lesiones cutáneas (síndrome de Aicardi-Goutières y síndrome de Sjogren-Larsson)

2.6.1. Problemas de piel específicos de leucodistrofia

Excepcionalmente, los pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) tienen varias manifestaciones en la piel como los sabañones, que requieren cuidados especiales. Los sabañones son lesiones necróticas que se encuentran típicamente en manos, pies, codos y orejas [53]. Los niños con AGS también pueden experimentar acrocianosis e infecciones cutáneas periungueales. La icosis puede asociarse con varias leucoencefalopatías, que incluyen la deficiencia múltiple de sulfatasa y síndrome de Sjogren-Larsson [54, 55].

3. Pautas nutritivas, intestinales y del tracto urinario

3.1. Hipersalivación

La xialorrea o el babeo excesivo es un problema común en los niños con trastornos del neurodesarrollo [56, 57]. Es importante saber que esta hipersalivación puede asociarse tanto a angustia física, social y psicológica, como a la maceración de la piel, y en casos severos, a problemas respiratorios secundarios. La xialorrea puede deberse a una variedad de problemas médicos, incluidos problemas dentales (gingivitis, caries dental y maloclusión), reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño y disfagia que conduce a acumulación excesiva de secreciones orales [57, 58]. Logopedas y fisioterapeutas pueden evaluar a los pacientes y ayudar a optimizar el tratamiento. Intervenciones de primera línea para ayudar con el exceso de babeo, pueden incluir ejercicios oromotores o ejercicios comportamentales, posicionamiento, reemplazo de medicamentos que estimulan la secreción de saliva, así como la optimización de estreñimiento, escoliosis y reflujo gastroesofágico [57, 59, 60].

Los medicamentos para hipersalivación, particularmente los agentes anticolinérgicos, deben usarse con precaución en esta población de pacientes debido al engrosamiento de secreciones y efectos sedantes centrales. Anticolinérgicos, como hioscina (escopolamina oral/transdérmica) y trihexifenidilo (Artane), disminuyen las secreciones de moco [37]. La solución acuosa de atropina sublingual al 1 % también se ha utilizado con éxito [61]. El glicopirrolato reduce con éxito la producción de saliva con menos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central y está aprobado para su uso en niños mayores de 3 años [59]. Tratamientos más intensos o invasivos para la supresión intratable de saliva, como la inyección de toxina botulínica A y la cirugía de glándulas salivales, pueden ser administrados por un especialista [57, 60, 62].

3.2. Complicaciones gastrointestinales superiores

La disfunción deglutoria, reflujo gastroesofágico y problemas de alimentación son comunes entre las personas con leucodistrofias. La desnutrición crónica y la ingesta limitada de líquidos pueden tener diversos efectos adversos en el crecimiento, desarrollo cerebral, función inmune, salud del intestino/vejiga y calidad de vida en general [63]. La desnutrición en el contexto de la leucodistrofia a menudo es multifactorial, influenciada por la ingesta dietética y las necesidades metabólicas basales, así como factores nutricionales como la disfagia y reflujo gastroesofágico [63-65]. Los pacientes con mayor riesgo de problemas de nutrición son aquellos con problemas de comunicación, problemas de movilidad y disfagia, siendo este último un factor de riesgo para una neumonía por aspiración [65-68]. Se debe prestar especial atención a que la dieta sea nutricionalmente completa. Esto es especialmente importante si las aversiones alimentarias, como la textura, la temperatura o las preferencias de consistencia, están presentes debido a una disfunción conductual o deglutoria. Incluso los niños que aumentan de peso de for-

ma adecuada corren el riesgo de sufrir deficiencia de micronutrientes si son demasiado selectivos en sus elecciones de alimentos. Si hay alguna duda, debe consultarse a un dietista.

Recomendamos que en cada visita clínica se incluya una evaluación integral de factores de riesgo relacionados con la alimentación, incluidos problemas dentales, disfagia oral/faríngea, reflujo gastroesofágico y estreñimiento. Estas evaluaciones de alimentación y nutrición pueden pautarse regularmente cada 3-6 meses desde que se detecten anomalías. El objetivo de estas visitas es optimizar la alimentación oral y evaluar continuamente la necesidad de intervenciones nutricionales [64]. Logopedas, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas están capacitados para evaluar la función sensoriomotora oral y problemas relacionados con la deglución y la alimentación y pueden sugerir tratamientos adecuados y adaptaciones necesarias [40, 42, 43, 54, 55]. Puede ser particularmente útil para un terapeuta del habla y del lenguaje o terapeuta ocupacional, observar al niño comiendo y evaluar las estructuras y funciones orofaciales y su manejo con varios tipos de alimentos, eficiencia (volumen y tiempo), y estado orofaríngeo (por ejemplo, cohesión en bolo, residuo oral, respuesta faríngea). El examen físico general debe incluir la evaluación de la desnutrición, según lo indicado por el estado de hidratación, color de la piel y distribución subcutánea de la grasa. El niño también debería ser examinado para detectar signos de disfunción oromotora, tos, cambio en parámetros de crecimiento, y la eficiencia o duración/facilidad de alimentación [40, 45, 54, 56]. Los cuidadores principales pueden brindar información adicional sobre problemas cotidianos de alimentación en el hogar.

12

Si la evaluación clínica del paciente sugiere disfagia o riesgo de aspiración, se pueden aplicar otros instrumentos diagnósticos. Estos incluyen: el estudio videofluoroscópico de deglución (VFSS) o el estudio de bario modificado (MBS) o la evaluación endoscópica funcional de la deglución (FEES). La evaluación instrumental de deglución es útil para determinar áreas afectadas (por ejemplo, oral, faríngea) y la seguridad de la deglución en varias consistencias de alimentos (por ejemplo, aspiración, penetración laríngea, reflujo protectores de las vías respiratorias). Si estos estudios iniciales no son reveladores, el paciente puede volverse a evaluar clínicamente, generalmente a intervalos de 3-6 meses. Con cualquier cambio significativo en el estado clínico, la evaluación de deglución puede repetirse antes. Si existe preocupación por el riesgo de aspiración como se sugiere al toser, asfixia, voz húmeda o gorgosa, disfunción oromotora, (por ejemplo, labios con esfuerzo, escapes de comida, residuos de comida en la boca después de tragar), la dificultad para mantener el peso, o dificultades generales de alimentación (negativas, vómitos), se puede requerir una investigación adicional. Con aspiración documentada, dificultad para mantener el peso e ineficiencia marcada de la ingesta nutricional oral, se recomienda una consulta acelerada con gastroenterología o cirugía general para la consideración de la gastrostomía (Tubo G) o yeyunostomía (tubo en J).

3.2.1. Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico es común entre las personas con disfunción neurológica [7,69]. El reflujo gastroesofágico patológico puede tener efectos adversos en la alimentación y el sueño, y puede causar vómitos, esofagitis, compromisos respiratorios, problemas dentales y desnutrición [70]. La aspiración de material orofaríngeo o la aspiración secundaria de materia faríngeo-esofágica puede provocar enfermedades pulmonares y respiratorias y, como consecuencia, la muerte a menores con deficiencias neurológicas [71].

Es importante destacar que el reflujo gastrointestinal es un diagnóstico clínico que no requiere estudios confirmatorios. Para menores con reflujo, la fisioterapia y logopedia pueden ayudar a optimizar la posición y la consistencia de los alimentos durante la alimentación [70, 72]. Medicamentos adyuvantes, como amortiguadores de ácido, antisecreciones y los agentes procinéticos también pueden ser útiles [70], además de la ranitidina, lansoprazol y omeprazol [7, 73]. Hay que señalar que los inhibidores de la bomba de protones se pueden asociar con una disminución de absorción de calcio, magnesio, hierro y vitamina B12 y, por lo tanto, los pacientes en tratamiento a largo plazo con estos agentes deben ser supervisados para estas deficiencias [42]. Si estas intervenciones médicas y de fisioterapia no logran mejorar el reflujo gastroesofágico patológico y sus complicaciones médicas secundarias, se debe considerar la intervención quirúrgica. La funduplicatura de Nissen es a menudo realizada en conjunto con una gastrostomía o tubo gastroeyunal [7, 70, 71]. La evidencia respalda la efectividad de estos procedimientos para reducir la esofagitis, el reflujo gastroesofágico, la neumonía por aspiración, enfermedades respiratorias, retraso en el crecimiento, hospitalizaciones relacionadas con el reflujo y la muerte [71]. La experiencia clínica y la preferencia de la familia deben tenerse en consideración en la toma de decisiones.

13

3.3. Tubos de gastrostomía

Los tubos de gastrostomía se consideran una forma segura y efectiva de mantener las necesidades nutricionales de las personas con deterioro neurológico, aunque no hay estudios formales que hayan evaluado directamente este tema en pacientes con leucodistrofias [74-76]. La colocación del tubo G debe ser considerada cuando existen dificultades para ganar peso, a pesar de una óptima nutrición, o en presencia de disfunción oromotora que afecte a la seguridad y eficiencia de la deglución [74, 77-79]. Desafortunadamente, el primer encuentro con un gastroenterólogo y/o cirujano general a menudo se retrasa hasta que el menor deja de alimentarse por vía oral, con la pérdida de peso subsecuente, momento en el cual la colocación del tubo G lleva asociado un riesgo inherentemente mayor [76].

Idealmente, la sonda gástrica puede ser una herramienta para mantener la salud del menor, reducir la frecuencia de hospitalizaciones, facilitar una administración segura

y fácil de medicamentos y prevenir complicaciones respiratorias graves [74]. Los niños con leucodistrofia pueden beneficiarse de la colocación de la sonda gástrica incluso mientras se mantiene la alimentación oral. Específicamente, la sonda gástrica puede ser empleada para proporcionar alimentos o medicamentos complementarios desahgradables; para proveer la ingesta segura de líquidos cuando se observa aspiración solo en esa consistencia; y para proporcionar nutrición suplementaria cuando no se satisfacen las necesidades nutricionales de manera oportuna debido a la ineficiencia o fatiga rápida. Si bien hay beneficios para la colocación de sondas, los padres informan que los menores con sondas nasogástricas (NG) vomitan frecuentemente (particularmente en pacientes menores de 1 año de edad) y aquellos con experiencia en sondas gástricas experimentan náuseas, pérdida de apetito, así como problemas de la piel, como la granulación del tejido circundante e irritación [80]. Existe poca evidencia para apoyar un tipo específico de sonda alimenticia, sin embargo la evidencia clínica anecdótica indica una mayor dificultad para la transición de alimentación oral, para manejar secreciones orales, y niveles más altos de aversiones alimentarias asociadas con la sonda nasogástrica frente a la sonda gástrica. Además, en ausencia de reflujo gastroesofágico clínicamente significativo, no hay motivo para la elección de una funduplicatura de Nissen con colocación de sonda gástrica en comparación con la sonda gástrica sola [70, 74, 75]. La colocación endoscópica frente a la colocación quirúrgica debe hacerse en base al estado de salud general del paciente, el riesgo de anestesia, la disponibilidad de recursos y la experiencia.

14

La decisión de realizar una gastrostomía a menudo se complica con factores psicosociales, incluida la percepción de culpabilidad de los progenitores ante las dificultades de alimentación, el deterioro implícito del menor, el impacto de la sonda de alimentación en las relaciones sociales, la satisfacción de la alimentación (por ejemplo, sabores, olores) y el mantenimiento de las habilidades de alimentación para la ingesta oral posterior [81]. Esto explica en parte por qué algunas familias pueden aceptar una sonda nasogástrica, pero dudan sobre el uso de un tubo de gastrostomía. La educación, el asesoramiento y el tiempo pueden ser útiles para que las familias tomen estas decisiones [81]. Además, la colocación de la sonda gástrica es a menudo malinterpretado como un paso permanente. Al abordar las intervenciones, puede ser útil enfatizar los "cuidados de calidad de vida" en lugar de "cuidados al final de la vida" [73]. Desde la perspectiva de la familia, este lenguaje solo contribuye a la angustia emocional y puede desalentarlos a la colocación de la sonda gástrica, aunque podría mejorar significativamente la calidad de vida de la familia. Animar a las familias a visitar a un especialista, de manera precoz en el curso de la enfermedad, puede evitar tales conceptos erróneos. Esta conversación debería tenerse idealmente en un entorno ambulatorio de forma anticipada como parte de un plan de atención más amplio.

3.4. Motilidad intestinal

La alteración de la motilidad intestinal es un problema común en muchos pacientes con deterioro neurológico [7, 73]. El estreñimiento tiene un tratamiento fácil, sin embargo, con frecuencia se pasa por alto como fuente de dolor crónico, lo que puede afectar significativamente a la calidad de vida y conducir a complicaciones secundarias graves, tales como retención urinaria. Si bien no existe una definición estándar para el estreñimiento, generalmente se considera como dos o menos deposiciones por semana. El diagnóstico se hace obteniendo un historial clínico del paciente y/o un examen rectal. La evaluación de la ingesta de líquidos también debe hacerse en el momento del examen, ya que la deshidratación crónica es un factor de riesgo para estreñimiento. Las familias pueden proporcionar información adicional sobre la frecuencia de deposiciones, así como la apariencia basada en la Escala de heces de Bristol [82]. Una radiografía simple de abdomen solo está indicada si se sospecha impactación y no es necesaria para el diagnóstico de estreñimiento.

La educación de los cuidadores principales y la implementación de estrategias de prevención, como cambios dietéticos simples, aumento de la hidratación y fibra dietética suplementaria o añadiendo fórmula enteral con fibra si el niño es alimentado con sonda gástrica, son los elementos clave en el tratamiento del estreñimiento (Tabla 7) [83]. Si los síntomas persisten, puede usarse polietilenglicol o lactulosa como ablandadores de heces [73]. Los enemas de fosfato de sodio son particularmente efectivos para controlar el estreñimiento en menores con movilidad limitada, al igual que los estimulantes de heces tales como senna o bisacodilo. Si bien estos compuestos pueden producir dependencia, hay que dar prioridad a la optimización de la calidad de vida. Finalmente, si el tratamiento del estreñimiento agudo requiere una desimpactación, el equipo médico debería considerar consultar a un gastroenterólogo o cirujano general.

Tabla 7. Educación familiar sobre el estreñimiento

• El tracto gastrointestinal es un órgano con muchas células nerviosas importantes para su función normal
• Se espera que una enfermedad neurodegenerativa cause cierto grado de estreñimiento secundario al proceso de enfermedad subyacente
• El estreñimiento puede ser doloroso y puede dar lugar a otras complicaciones graves, como infecciones del tracto urinario
• La movilidad y la hidratación son factores importantes en el estreñimiento
• Es mejor ser proactivo: prevenir en lugar de tratar
• Educación sobre la logística del uso del baño
• Educación sobre el equipamiento adaptativo para ir al baño y las modificaciones de la vestimenta

3.5. Salud de la vejiga

La disfunción urinaria es una complicación común e importante que se observa en la población de leucodistrofia. La disautonomía, intestino y vejiga neurógena y el estreñimiento son factores de riesgo para la disfunción secundaria urinaria. La incontinencia urinaria representa una fuente importante de vergüenza y estigmatización, siendo preciso desde una perspectiva psicosocial, desestigmatizar el problema y cambiar el enfoque para mejorar la calidad de vida del paciente.

Los síntomas pueden manifestarse como incontinencia, urgencia o retención urinaria, todo lo cual aumenta el riesgo de infección bacteriana en la vejiga y riñón. En pacientes no verbales, infecciones del tracto urinario no tratadas pueden ocasionar dolor e incomodidad graves, lo que puede contribuir a enfermedades que amenacen la vida de la persona, hospitalizaciones o convulsiones [8]. Es de destacar que los pacientes pediátricos con deterioro neurológico pueden ser hipertérmicos o hipotérmicos durante las infecciones. Las pruebas de diagnóstico para las infecciones del tracto urinario deben ser prioritarias, ya que las demoras pueden aumentar la gravedad de la infección del tracto urinario y una disminución de la calidad de vida. Esta evaluación debe incluir un análisis con cultivo de orina, en el que se aísle más de 100.000 colonias/mL, considerado un umbral razonable para la bacteriuria clínicamente significativa. El análisis de orina mediante un cultivo no es apropiado para pacientes con antecedentes de cateterismo intermitente o crónico, ya que a menudo la vejiga está colonizada.

16

Nuestra recomendación general es considerar una consulta de urología en aquellas pacientes femeninas que presenten dos o más infecciones del tracto urinario anuales, o en pacientes masculinos que presenten una o más infecciones del tracto urinario anuales. La consulta también puede ser útil ante síntomas como disminución del flujo de orina, urgencia urinaria o enuresis secundaria. Ecografías renales y vesicales junto con estudios de micción pueden ser útiles para evaluar la vejiga neurógena y los estudios urodinámicos pueden ayudar a identificar problemas relacionados con el control de esfínteres o vejiga. Los agentes antimicrobianos profilácticos pueden ser utilizados en cada caso bajo la guía de un urólogo o especialista en enfermedades infecciosas. Los pacientes que toman medicamentos anticonvulsivos deben ser vigilados con especial atención para determinar si hay disfunción urinaria, ya que algunos de estos medicamentos pueden predisponer a la nefrolitiasis. Con retención urinaria, se debe considerar el cateterismo guiado por urología [7, 8]. Un retraso en la cateterización puede aumentar el riesgo de recurrencia de infecciones del tracto urinario y conduce a complicaciones infecciosas graves y potencial disfunción renal.

3.6. Salud gastrointestinal y urinaria: pautas específicas en leucodistrofia

Dado que se ha detectado afectación de la vesícula biliar en más de la mitad de pacientes con leucodistrofia metacromática (MLD), se recomienda que los pacientes con MLD sean seguidos por un gastroenterólogo mediante ecografías programadas de la vesícula biliar [84, 85]. Se puede usar la tomografía computarizada abdominal si no se dispone de ecografías fíeles de la vesícula biliar [84]. Las anomalías más comunes incluyen engrosamiento de la pared y pólipos [84]. La disfunción de la vesícula biliar puede presentarse como dolor abdominal, lo cual puede ser difícil de distinguir de otros problemas como la espasticidad. Los pólipos de menos de 5 mm se deberían seguir anualmente, mientras que, según lo indiquen desde gastroenterología, la colecistectomía laparoscópica debe considerarse para pólipos mayores de 5 mm. También se han descrito cálculos biliares en pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa, aunque la verdadera incidencia de esta complicación precisa de estudios formales [37, 86].

La leucodistrofia metacromática también se puede asociar con alteraciones ácido-base en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes [87]. Esto es probablemente secundario a la acumulación de sulfátidos renales y puede dar lugar a una acidosis metabólica significativa, particularmente en situaciones estresantes [87]. Los pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières pueden sufrir complicaciones inflamatorias de los riñones, incluida la glomerulonefritis lúpica por lo que estos pacientes deben tener un análisis de orina regular para evaluar la proteinuria.

4. Salud respiratoria, sueño y comunicación

4.1. Insuficiencia respiratoria progresiva

Complicaciones respiratorias como la neumonía por aspiración y la neumonía extrahospitalaria son una fuente común de morbilidad grave y mortalidad entre individuos con desórdenes neurodegenerativos (Tabla 8) [88]. Es importante destacar que muchas complicaciones potencialmente mortales son susceptibles de estrategias preventivas. Una insuficiencia respiratoria primaria puede ocurrir en las últimas etapas de algunas leucodistrofias, particularmente en aquellas asociadas con disfunción del nervio periférico, como la leucodistrofia metacromática. La disfunción bulbar, como la observada en la enfermedad de Alexander tipo II, se asocia con apneas centrales. Por último, la disfonía distónica, vista en H-ABC y el síndrome 4H, y los síntomas obstructivos de muchas leucodistrofias con hipotonía pueden resultar en apneas obstructivas intermitentes.

Tabla 8. Características relacionadas con la insuficiencia respiratoria y/o aspiración

• Tos frecuente
• Tos con alimentos
• Babeo
• Ronquidos
• Apnea durante el sueño o la vigilia
• Somnolencia persistente
• Tos disminuida y/o neumonía
• Recuperación prolongada de enfermedades respiratorias
• Posicionamiento supino prolongado
• Debilidad del flexor del cuello
• Taquipnea o aumento del trabajo de respiración
• Estridor

La disfagia, como se ha podido ver en detalle en el apartado 3.2. *Complicaciones gastrointestinales superiores*, puede contribuir a una enfermedad pulmonar aguda o crónica. Una evaluación clínica de deglución por parte de logopedia o terapia ocupacional en combinación con estudios de diagnóstico instrumental (por ejemplo, VFSS, MBS o FEES) es útil para identificar el riesgo de aspiración [38, 72]. Después de la evaluación inicial, recomendamos evaluaciones cada 3 a 12 meses según el avance de la enfermedad o la aparición de nuevos signos, síntomas o factores de riesgo (Tabla 6). Con mayor periodicidad están indicadas las evaluaciones de deglución en pacientes de alto

riesgo, incluidos aquellos con signos clínicos de debilidad orofaríngea, problemas de coordinación oral, o xialorrea, antecedentes clínicos de neumonía o tos durante las comidas [31, 34, 35].

Es importante identificar la causa de la insuficiencia respiratoria (por ejemplo, debilidad, obstrucción, lesiones crónicas, escoliosis severa), ya que esto puede dirigir las opciones de intervención. Las recomendaciones clínicas y los objetivos en los cuidados deben contemplar las consideraciones de calidad de vida de la familia, así como sus creencias culturales y religiosas. La consulta con neumología, gastroenterología y/o otorrinolaringología debe considerarse en los primeros momentos del curso de la enfermedad para plantear estrategias preventivas, fomentar las relaciones terapéuticas y posibilitar discusiones de futuras intervenciones de apoyo como la sonda gástrica, traqueostomía y la ventilación mecánica. Es preferible que el cuidado pulmonar sea preventivo más que reactivo.

Una estrategia integral de intervención para la insuficiencia respiratoria debe incluir prevención de infecciones, mantenimiento de las vías aéreas y soporte mecánico. La prevención de infecciones incluye la vacunación anual de la gripe, modificaciones en el posicionamiento y la alimentación, lavado frecuente de manos y evitar el contacto con enfermos cuando sea posible [8]. El palivizumab, que ataca el virus respiratorio sincitial, puede desempeñar un papel en casos seleccionados. Las estrategias claves de mantenimiento de las vías respiratorias incluyen posicionamientos, deambulación, terapia física, así como intervenciones específicas como fisioterapia respiratoria, chaleco respiratorio o dispositivos para la tos asistida [7]. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso regular de una máquina de succión en su domicilio. Existen opciones médicas y quirúrgicas adicionales para tratar la xialorrea persistente, explicadas anteriormente. Las inyecciones de botox salival pueden ayudar a reducir el riesgo de neumonía por aspiración, aunque esto aún no se ha estudiado formalmente [56].

En la mayoría de los casos, debido a la insuficiencia respiratoria progresiva, será necesario tratar la posibilidad del requerimiento de ventilación mecánica. Las opciones disponibles, que deben considerarse con un neumólogo cualificado, incluyen la ventilación mecánica invasiva, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BiPAP) u oxígeno complementario. A diferencia de los trastornos neuromusculares, la insuficiencia respiratoria primaria en la población con leucodistrofia suele ocurrir en el contexto de deterioro cognitivo grave. La familia, el paciente y el especialista deben tener conversaciones previas sobre la posibilidad del uso de la ventilación mecánica de acuerdo con los objetivos terapéuticos [73].

4.2. Comunicación

Mantener la comunicación entre la persona afectada y cuidadores es uno de los objetivos más importantes y que al que se presta poca atención en la estrategia de atención integral [68, 89, 90]. De manera simple, un trastorno del lenguaje es una alteración en la comprensión y/o uso del habla, escritura o símbolos que contenen forma (por ejemplo, gramática, sintaxis), contenido (por ejemplo, vocabulario y significado) y uso funcional (pragmática) del lenguaje [91]. El conjunto de trastornos del lenguaje en pacientes con leucodistrofia depende en gran medida de las regiones específicas del cerebro afectadas por la mielina alterada en su desarrollo y homeostasis y lesiones neuronales secundarias. La pérdida progresiva de lenguaje en menores con leucodistrofias es un área que necesita de más estudios formales.

Los menores con leucodistrofia, al igual que otros afectados por enfermedades neurodegenerativas, a menudo presentan trastornos neuromotores del habla (por ejemplo, disartria, apraxia del habla) [69, 89, 92]. La disartria describe un grupo de trastornos del habla causados por alteraciones en la fuerza, velocidad, estabilidad, tono o precisión de los movimientos del habla [93]. Las características de la disartria incluyen espasticidad, fadiga, hipocinesia, hiperkinesia o discurso atáxico. A diferencia de la disartria, la apraxia del habla es causada por dificultad en la planificación o programación de los comandos de la secuencia de movimientos del habla [93]. Un menor con trastorno neuromotor del habla, incluyendo disartria o apraxia, presenta dificultades en la producción del sonido y esto a menudo va acompañado de una reducida inteligibilidad y comprensibilidad del habla. Como resultado, estos niños están aislados socialmente, presentan conductas desadaptadas y tienen compañeros de comunicación limitados.

20

La evaluación de patologías del habla y el lenguaje deben ser consideradas en pacientes con dificultades de comunicación o rasgos neuromotores bulbares. Un examen completo evaluará la función motora del habla, las habilidades lingüísticas (expresión y comprensión verbal y escrita), la efectividad comunicativa y la evaluación de herramientas de comunicación [68, 89, 90, 92, 94-96]. Con el fin de ajustar la evaluación, el logopeda debe preguntar a los cuidadores principales cómo se comunican con el niño. Esto a menudo sirve como una buena introducción a una conversación más amplia sobre los "objetivos terapéuticos", pero también proporciona información valiosa sobre las habilidades de comunicación del paciente en casa.

Se debe considerar una evaluación completa de los sistemas aumentativos y alternativos de comunicación (SAAC) para cualquier menor cuyos métodos actuales no sean efectivos para satisfacer las necesidades comunicativas diarias [97]. Para algunos menores, los SAAC se pueden usar en situaciones específicas identificadas como problemáticas, mientras que para otros serán el medio principal de comunicación. Durante la evaluación de los SAAC, la familia trabaja junto con el logopeda para identificar re-

presentaciones simbólicas apropiadas (por ejemplo, fotos, símbolos, textos), tipos de mensajes (por ejemplo, emisión completa, palabra por palabra, ortografía), salida de voz (por ejemplo, grabado digitalizado, discurso sintetizado), nivel de tecnología (por ejemplo, sin tecnología, baja tecnología, alta tecnología) y las opciones de acceso (por ejemplo, dirigido con la mano o la mirada, barrido indirecto) [89, 90]. Para satisfacer las necesidades comunicativas individuales del paciente debe tenerse en cuenta la cognición, lenguaje, visión, audición y habilidades físicas. También es importante adaptarse a las necesidades de comunicación cambiantes de los menores, derivadas de nuevos entornos, modificaciones en las habilidades físicas, cognitivas y del lenguaje asociadas con el desarrollo típico y la progresión de la enfermedad.

El valor de la comunicación no puede ser infravalorado: la diferencia entre la ausencia total de comunicación y la capacidad de decir “sí” o “no” representa un cambio extremo en la calidad de vida. Quizás la versión más extrema de este escenario está ilustrada de manera conmovedora por los relatos de individuos que sufren de “síndrome de endaustramiento” donde el cuerpo y la mente continúan experimentando los dolores y placeres del mundo físico pero no pueden comunicarse [98].

4.3. Sueño

Los trastornos del sueño, se caracterizan por episodios recurrentes de dificultad para iniciar y/o mantener el sueño, son un problema común en la población con leucodistrofia que puede afectar negativamente la calidad de vida tanto de afectados como de cuidadores [99]. Aunque se desconoce la incidencia específica de trastornos del sueño en la población con leucodistrofia, los trastornos del sueño ocurren en más de la mitad de los menores con pluridiscapacidad severa [100]. Entre los problemas comunes de sueño se incluyen: dificultad con el inicio del sueño o mantenimiento, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, ritmos circadianos anómalos e hipersomnolencia [100]. Las apneas obstructivas y centrales del sueño también son comunes en menores con leucodistrofia y pueden requerir atención e intervenciones especializadas. Sin tratamiento, la apnea obstructiva del sueño puede dar lugar a gran variedad de problemas médicos, incluida somnolencia diurna excesiva, dolores de cabeza e incluso complicaciones cardíacas secundarias graves. La irritabilidad neurológica, como la que se observa en los trastornos de inicio temprano, como el síndrome de Krabbe infantil y el síndrome de Aicardi-Goutières, en algunos casos también puede afectar gravemente al sueño. Los trastornos del sueño también pueden ser el resultado de otros problemas médicos, como el reflujo gastroesofágico, el dolor y la espasticidad. Cada una de estas causas debe ser tratada según corresponda.

Un primer paso en el manejo de estos trastornos es optimizar la higiene del sueño, con énfasis en un horario de sueño estructurado, evitar el uso de pantallas 1-2 horas antes de acostarse y minimizar las intervenciones médicas innecesarias durante la

noche [99]. Los cuidadores principales pueden llevar un diario de sueño para ayudar a caracterizar el patrón de sueño del paciente e identificar las áreas problemáticas. Si bien no existen medicamentos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, EEUU) para el tratamiento del insomnio en niños, las opciones fuera de la ficha técnica incluyen: donidina, antidepresivos tricíclicos y benzodiazepinas [99, 100]. En la práctica clínica, la melatonina se usa a menudo para ayudar a conciliar el sueño. Se debe consultar con un especialista, especialmente si se sospecha de apnea obstructiva del sueño.

5. Problemas neurológicos

Muchos pacientes con leucodistrofia experimentan una amplia variedad de quejas neurológicas, incluyendo dolor, irritabilidad y deterioro cognitivo, todo lo cual puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de pacientes y cuidadores principales. El grado de deterioro cognitivo depende en gran medida de la extensión de las redes neuronales afectadas y la severidad de la lesión subyacente. Incluso dentro de una misma familia, cada niño afectado puede mostrar tasas variables de deterioro cognitivo. Ya que el curso típico de la leucodistrofia es progresivo, las adaptaciones tanto en casa como en el colegio deben ser continuamente reevaluadas y ajustadas a las necesidades cambiantes del menor. Además del equipo médico, los trabajadores sociales pueden ayudar las familias manejar estos problemas complejos.

5.1. Dolor

El dolor, la irritabilidad y el sueño son fundamentales para mantener la calidad de vida, pero a menudo son poco reconocidos y no reciben el tratamiento adecuado [37]. Las herramientas validadas de evaluación del dolor se clasifican en función de la edad y capacidad cognitiva [73]. En menores muy pequeños, se pueden emplear la escala CRIES (llanto, consumo de oxígeno, incremento de los signos vitales, expresión facial, insomnio) o la escala FLACC (cara, piernas, actividad, llanto y capacidad de consuelo). Cuando son un poco mayores pueden manejar escalas numéricas o ilustradas de dolor, como la escala de Wong-Baker FA, para describir los niveles de dolor. Un niño con un SAAC puede precisar de métodos alternativos para describir las molestias o dolor, como un diccionario de gestos o fotografías del cuerpo.

Después de que se determina que el menor tiene dolor, los cuidadores y el equipo clínico debe investigar desencadenantes comunes. La lista de posibles causas ocultas es extensa, pero incluye abscesos dentales, obstrucción intestinal y estreñimiento, pancreatitis, fracturas óseas, dislocación articular aguda, problemas de tono, compromiso respiratorio, heridas de la piel e infecciones del tracto urinario [101]. Además, la medicación actual debe revisarse para detectar agentes que puedan contribuir al dolor o empeorar los síntomas neurológicos existentes [101]. Las neuropatías periféricas son comunes en ciertas leucodistrofias, como enfermedad de Krabbe y leucodistrofia metacromática, y pueden provocar disfunción neuromuscular y malestar.

La Organización Mundial de la Salud ha publicado pautas para el manejo del dolor oncológico pediátrico, que se puede adaptar a menores con enfermedad neurológica crónica [73, 102]. De acuerdo con estas pautas, los principios básicos del manejo del dolor pediátrico incluyen [73]: tratamiento escalado (plan de escalamiento estandarizado), administración según horarios (horario estructurado), tratamiento oral (utilizando la ruta menos invasiva posible) e individualización del tratamiento. La ga-

bapent na puede ser particularmente útil para controlar la neuroirritabilidad y el dolor neuropático, aunque este enfoque no se ha estudiado formalmente en la población de leucodistrofia [7,101]. Las benzodiazepinas y neurolépticos también pueden ser efectivos para controlar la agitación [101].

5.2. Crisis

Las crisis no son solo una manifestación de la neurodegeneración en etapas tardías de la enfermedad, sino que las convulsiones afectan a casi el 50% de los pacientes con leucodistrofias [9]. En casos raros, las convulsiones pueden ser el síntoma inicial, como en la enfermedad de Alexander [90]. La epilepsia es una característica común en la enfermedad de Krabbe, leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales, trastornos de almacenamiento de ácido siálico, trastornos peroxisomales y aciduria L-2-hidroxiglutarico. La epilepsia se define como dos o más crisis no provocadas, una única crisis con alto riesgo de una segunda crisis o la presencia de un síndrome de epilepsia conocido [103, 104]. Durante la exploración de cualquier evento epiléptico potencial deben considerarse los imitadores de las crisis (Tabla 9) [105].

Tabla 9. Imitadores comunes de convulsiones

• Reflujo gastroesofágico (síndrome de Sandifer)
• Espasmos del llanto
• Síncope y disautonomía
• Trastornos del movimiento (incluidos tics y distonías)
• Eventos de comportamiento
• Crisis de dolor
• Trastornos del sueño (incluyendo parasomnias como movimientos periódicos de las extremidades y terrores nocturnos)
• Alteraciones metabólicas (incluida hipoglucemia)
• Fijación de la mirada o falta de atención

Una historia clínica detallada permitirá a los cuidadores determinar si un menor ha tenido una crisis clínica [104], y a menudo, es suficiente para realizar el diagnóstico de epilepsia [101]. Características tales como el foco de inicio, la duración y el contexto son importantes en la evaluación de crisis. Un electroencefalograma (EEG) rutinario puede ayudar a establecer un diagnóstico formal y guía la posterior selección de medicamentos; el monitoreo del EEG en video puede ser útil para distinguir entre las crisis y eventos no epilépticos. Después de una crisis clínica, recomendamos que los pacientes sean derivados a neurología, que guiará la necesidad y la selección de medicamentos profácticos [104]. No hay evidencia para apoyar el uso de medicamentos

ant comiciales antes del inicio de las crisis, ya que estos medicamentos no previenen el desarrollo de epilepsia y la mayoría de los pacientes con leucodistrofia no desarrollarán convulsiones [92]. Como tal, el primer paso después de una crisis comicial debe ser una evaluación de los desencadenantes, tales como fiebre, desregulación electrolítica, retro de medicamentos e infección. Las infecciones del tracto urinario son un factor de riesgo especialmente común para las crisis comiciales en población con leucodistrofia debido a problemas subyacentes de la retención urinaria y vaciando [8]. Para las crisis provocadas, es poco probable que el paciente requiera un medicamento ant comicial profáctico diario. A pesar de las necesidades diarias de prevención, ant comiciales abortivos, como el diazepam rectal y el midazolam bucal o intranasal, se pueden proporcionar para pacientes con crisis prolongadas o agrupadas [101].

5.3. Disfunción del sistema nervioso autónomo

La disfunción autonómica afecta a muchos pacientes con leucodistrofias y, dado el papel del sistema nervioso autónomo en el mantenimiento de la homeostasis, puede dar lugar a diversa sintomatología (Tabla 10) [100, 106, 107]. Los síntomas autonómicos son particularmente destacables en varias leucodistrofias, como la enfermedad de Alexander de inicio tardío (tipo II) y la leucodistrofia autosómica dominante de inicio adulto (ADLD) [108, 109].

La disfunción autonómica puede ser inherente al proceso neurodegenerativo o puede ser provocado de forma aguda por un dolor o infección. El inicio agudo de un grupo de síntomas disautonómicos se conoce como "tormenta autonómica". Los factores desencadenantes potenciales se deben evaluar en pacientes que están en riesgo de disfunción autonómica. Algunos medicamentos que pueden ser útiles en el manejo preventivo de la disautonomía incluyen gabapentina, ciproheptadina, baclofeno, beta-bloqueadores y donidina [100]. Para ataques agudos pueden ser útiles la difenhidramina, el acetaminofén o el ibuprofeno.

25

Tabla 10. Disfunción autonómica [106, 107, 110]

Sistema	Ejemplos de disfunción	Evaluación y gestión potenciales
Sistema genital-urinario	<ul style="list-style-type: none"> Retención urinaria Incontinencia urinaria Nocturia 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluación por urología Manejo de la retención urinaria por entrenamiento de la vejiga, cateterismo y/o medicamentos Evaluación de rutina para infecciones del tracto urinario

Tabla 10. Disfunción autonómica [106, 107, 110] Continuación

Sistema	Ejemplos de disfunción	Evaluación y gestión potenciales
Sistema gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultades de alimentación • Disfagia • Dismotilidad esofágica • Retraso en el vaciamiento gástrico • Dolor abdominal recurrente • Dismotilidad intestinal • Incontinencia o estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del logopeda/terapia ocupacional de la alimentación • Evaluación del estado nutricional • Evaluación del riesgo de aspiración • Manejo dietético: optimizar la hidratación y la fibra dietética para el estreñimiento • Manejo médico para el estreñimiento (ej., ablandadores de heces y laxantes)
Sistemas cardíaco y vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias • Taquicardia • Hipertensión • Hipotensión postural • Acrocianosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación por cardiología • Optimización de los factores ambientales para la acrocianosis • Optimización de la hidratación y la ingesta de sal para la hipotensión postural
Función sudomotora	<ul style="list-style-type: none"> • Regulación de la temperatura (hipertermia o hipotermia) • Lavado • Problemas de sudoración 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimización de los factores ambientales
Oftalmología	<ul style="list-style-type: none"> • Alacrima • Cambios pupilares • Ptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación por oftalmología • Lubricación ocular o parcheo ocular durante la noche para prevenir abrasiones en la córnea
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Apneas • Respiración desordenada • Insuficiencia respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación por neumología • Considerar el estudio del sueño para el diagnóstico
Neurología	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Desregulación del ciclo del sueño • Espasticidad • Disonía • Convulsiones • Irritabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos para el control del dolor • Intervenciones de manejo del sueño

5.4. Consideraciones neurológicas adicionales

Algunas leucodistrofias se asocian con un comportamiento problemático significativo, entre los que se incluyen la falta de atención, irritabilidad, hiperactividad y agresión. La enfermedad de Krabbe infantil se caracteriza clásicamente por hiperirritabilidad.

Aunque no se ha evaluado mediante estudios clínicos controlados, la gabapentina se utiliza típicamente como medicamento de primera línea dado su perfil de seguridad. Es razonable comenzar con 15-20 mg/kg/día dividido 2-3 tomas e ir aumentando según sea necesario a 60 mg/kg/día. Las alternativas no validadas incluyen pregabalina, topiramato, antidepresivos tricíclicos y ácido valproico. En casos refractarios, las benzodiazepinas pueden usarse con precaución. Muchas leucodistrofias de comienzo en el adulto, como la leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Alexander y la leucodistrofia difusa hereditaria con esferoides pueden estar asociadas con síntomas psiquiátricos significativos.

Las lesiones desmielinizantes cerebrales asociadas con la adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD) se pueden manifestar como síntomas que imitan al trastorno por déficit de atención e hiperactividad, pero puede realizarse el diagnóstico diferencial a través de los hallazgos en las imágenes cerebrales. La presencia de lesiones cerebrales puede usarse para proponer a niños con X-ALD para trasplante de médula ósea, pero solo si se detecta en etapas tempranas. En pacientes con X-ALD cerebral más avanzada se pueden apreciar importantes alteraciones del comportamiento. La experiencia clínica sugiere que la risperidona y el ácido valproico pueden ser útiles en la estabilización del estado de ánimo y del comportamiento en esta población.

Ciertas leucodistrofias pueden tener afectados los nervios periféricos de manera significativa y producir dolor, como en la enfermedad de Krabbe, la leucodistrofia metacromática, las leucodistrofias relacionadas con AARS2, enfermedad con cuerpos de poliglucosano y la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, entre otros. Dado que los signos de neuropatía periférica pueden ser enmascarados por signos neurológicos centrales y los pacientes pueden ser incapaces de expresarlo, se debe prestar especial atención para detectar la presencia de afectación de los nervios periféricos. Los síntomas desencadenantes de disestesia deben incluirse en los exámenes neurológicos rutinarios, en particular para trastornos de aparición temprana como la enfermedad de Krabbe infantil y la leucodistrofia metacromática infantil de inicio tardío. Cuando se identifica neuropatía periférica se debe considerar el mejor tratamiento posible para su control, ya que en muchas ocasiones los síntomas son dolorosos.

Después del diagnóstico genético, la mayoría de los pacientes con leucodistrofia no requieren imágenes posteriores fuera de los ensayos clínicos, excepto para afectados por aciduria L-2-hidroxiglutarica que presentan mayor riesgo de afectación cerebral y, por lo tanto, necesitan una imagen cerebral rutinaria. Pacientes con síndrome de

Aicardi-Goutières asociado al gen SAMHD1 tienen mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares y pueden beneficiarse de las imágenes de resonancia magnética y angiogramas de resonancia magnética anuales. La frecuencia con la que deben aplicarse estas pruebas deberá ser establecida a través de estudios futuros.

6. Pautas endocrinas

6.1. Insuficiencia suprarrenal

El 90% de los pacientes varones afectados por X-ALD finalmente desarrollarán insuficiencia suprarrenal entre la infancia y la edad adulta [94, 95]. La insuficiencia suprarrenal debe considerarse en cualquier paciente con malestar y fatiga y signos que incluyen hipotensión, hiponatremia, hiperpigmentación, pérdida de peso, vómitos y crecimiento deficiente. Una prueba simple y segura para la detección de la X-ALD es la de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), y se debe considerar para todos los niños con sospecha de insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal es una enfermedad potencialmente mortal, pero puede tratarse con suplementos de corticosteroides. Una vez presente, la insuficiencia suprarrenal en X-ALD suele ser crónica, requiriendo la administración diaria de esteroides orales con dosis aumentadas en momentos de estrés clínico.

La insuficiencia suprarrenal se evalúa mediante mediciones de laboratorio de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y los niveles de cortisol en la mañana. Recomendamos que los pacientes con X-ALD sean evaluados para insuficiencia suprarrenal cada 6 meses desde el diagnóstico, aunque la frecuencia de esta prueba aún no se ha validado. Se pueden considerar pruebas adicionales cuando exista necesidad de tratamiento médico por alguna dolencia. Desde endocrinología también se pueden considerar estudios adicionales para la aldosterona, actividad de renina plasmática y pruebas de estimulación de corticotropina cuando los valores bioquímicos sean dudosos. Los niños sometidos a trasplante de células madre para X-ALD deben tener un control exhaustivo de la función suprarrenal. Es importante proporcionar a las familias instrucciones sobre las dosis de estrés de esteroides y las pruebas para que puedan proporcionarlos a otros especialistas y en urgencias.

6.2. Fallo ovárico

El fallo ovárico primario puede surgir como una complicación de algunas leucodistrofias, incluidos los trastornos relacionados con AARS2, así como algunos trastornos mitocondriales y cromosómicos (ex. 18q-). Las mujeres diagnosticadas con el síndrome de Cach (VWM) pueden experimentar fallo ovárico primario o secundario. Estas pacientes pueden necesitar medidas de detección de estradiol, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) pautadas desde endocrinología o ginecología.

6.3. Otros problemas endocrinos específicos de la leucodistrofia

Pacientes con hipomielinización, hipogonadismo hipogonadotrópico e hipodondia (síndrome 4H) típicamente experimentan una variedad de anomalías endocrinas, incluido el hipogonadismo hipogonadotrópico, hipotiroidismo y, con menos frecuencia, deficiencia de la hormona del crecimiento [111]. Aunque no hay evidencia clínica,

recomendamos que los pacientes sean evaluados en el momento del diagnóstico y anualmente para fallos de crecimiento. Además a la edad de inicio de la pubertad (13 años para las mujeres y 14 para los hombres) debe considerarse la realización de pruebas de testosterona, hormona luteinizante y niveles de la hormona folículo-estimulante. Una tasa de crecimiento lenta o plana puede ser indicativa de fallo de la hormona de crecimiento. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la tiroxina se pueden utilizar como marcadores de hipotiroidismo, pudiendo administrarse terapia de reemplazo hormonal en aquellos casos necesarios. Para el hipogonadismo hipogonadotrópico los riesgos y beneficios del reemplazo de esteroides sexuales deben discutirse con el paciente y la familia. También se ha informado de hipotiroidismo en pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa [37, 112] y con el síndrome de Aicardi-Goutières por lo que deben ser evaluados específicamente para ello.

6.4. Consideraciones endocrinas posteriores al trasplante

Los pacientes que se han sometido a un trasplante de células madre tienen mayor riesgo de endocrinopatía secundaria a medicamentos, irradiación y al trasplante en sí. Se debe considerar derivar a estos pacientes a endocrinología para evaluaciones regulares del desarrollo o para el cribado de la hormona del crecimiento si se observan alteraciones. Además, pueden beneficiarse del control regular de la función tiroidea, mediante el seguimiento clínico de los nódulos tiroideos. Después del trasplante, los pacientes también están en riesgo de insuficiencia gonadal, lo que puede observarse como retraso puberal. La osteoporosis postrasplante también debe evaluarse y tratarse según las indicaciones clínicas.

7. Preocupaciones adicionales en sistemas específicos

7.1. Trastornos autoinmunes

En general, los trastornos autoinmunes están sobrerrepresentados en los pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières e incluyen disfunción tiroidea, lupus eritematoso sistémico, celiacía y trastorno gastrointestinal inflamatorio [113]. Estos pueden beneficiarse de la evaluación anual de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides, así como de otras enfermedades autoinmunes. Ante cualquier duda, recomendamos una evaluación endocrinológica o reumatológica.

7.2. Problemas cardíacos

Algunas leucodistrofias están asociadas con problemas cardíacos, además de disautonomía, y requieren de revisiones periódicas con cardiología, entre los que destacan el síndrome Aicardi-Goutières, síndrome 18q-, trastornos infantiles del almacenamiento de ácido siálico y fucosidosis. Las leucoencefalopatías mitocondriales también pueden estar asociadas a cardiomiopatías y anomalías del ritmo cardíaco. Debido a las anomalías en el metabolismo del colesterol, la xantomatosis cerebrotendinosa puede estar asociada con enfermedad coronaria acelerada e hipertrofia del tabique auricular [37, 114]. Además, complicaciones respiratorias como la apnea obstructiva del sueño pueden causar anomalías cardíacas secundarias. Bajo sospecha, se recomienda una derivación inmediata a cardiología.

7.3. Problemas oftalmológicos

Revisiones oftalmológicas regulares pueden prevenir muchas de las complicaciones oculares asociadas con las leucodistrofias. Los problemas potenciales abarcan desde el glaucoma, observado en pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières y con trastornos peroxisomales, a malformaciones oculares encontradas en la displasia oculo-dentodigital (ODDD) (Tabla 11) [113]. La miopía progresiva es una manifestación común en el síndrome de 4H o en las leucodistrofias relacionadas con el POLR3 que requieren evaluaciones oftalmológicas regulares. La atrofia óptica es una característica común en varias leucodistrofias. Anomalías del movimiento ocular, como el nistagmo son comunes a muchas leucodistrofias hipomielinizantes entre las que se incluye la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, lo que puede afectar a la función y actividades académicas como la lectura. La degeneración macular con inclusiones cristalinas perifoveales es común en el síndrome de Sjogren-Larsson, un trastorno del metabolismo de los lípidos. Con cualquier problema ocular, recomendamos la evaluación oftalmológica y servicios de visión según corresponda. Finalmente la debilidad facial y disminución del parpadeo pueden ocasionar un riesgo significativo de sequedad ocular con la consiguiente lesión a la córnea. Una observación cuidadosa y preguntar acerca de ello deben incluirse en la revisión general de salud y, cuando corresponda, usar lubricantes oculares.

Tabla 11. Complicaciones oftalmológicas de las leucodistrofias

Leucodistrofia	Posibles problemas
Leucodistrofia relacionada con 4H o POLR3 [111]	<ul style="list-style-type: none"> • Miopía grave • Desprendimiento de retina
Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) [113]	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma
Trastornos de la biogénesis peroxisomal [113]	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma • Cataratas • Retinopatía pigmentaria
Displasia oculo-dentodigital (ODDD) [113]	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma • Microftalmia • Microcórnea • Malformaciones de iris • Atrofia óptica
Microangiopatía cerebral retiniana con calcificaciones y quistes (CRMCC, síndrome de Coats plus)	<ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasias retiniana bilateral • Exudados retinianos
Leucoencefalopatía, calcificaciones cerebrales y enfermedad de quistes (LCC)	<ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasias retiniana bilateral • Exudados retinianos
Vasculopatía retiniana con cerebral leucodistrofia (RVCL)	<ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasias retiniana bilateral • Exudados retinianos
Síndrome de Sjögren-Larsson (SLS)	<ul style="list-style-type: none"> • Degeneración macular con inclusiones cristalinas perifoveales
Hipomielinización y cataratas congénitas (HCC)	<ul style="list-style-type: none"> • Cataratas
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	<ul style="list-style-type: none"> • Nistagmo • Actividades suaves disfuncionales
Xantomatosis cerebrotendinosa [37]	<ul style="list-style-type: none"> • Cataratas

7.4. Directrices dentales

Además del cuidado dental regular que de cualquier paciente, los menores afectados por ciertas leucodistrofias requieren evaluaciones odontológicas regulares, preferiblemente realizadas por especialistas que conozcan la enfermedad. Los pacientes afectados por el síndrome de Cockayne tienen predisposición para desarrollar caries. El síndrome de 4H o la leucodistrofia relacionada con POLR3, se asocian con variedad de anomalías dentales que incluyen la aparición tardía de dientes o dientes natales. Los pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières y xantomatosis cerebrotendinosa tienen mayor riesgo de pérdida de dientes. Se debe prestar mucha atención a la búsqueda de un especialista en odontología pediátrica con necesidades especiales.

8. Coordinación de la atención

8.1. Evaluación biopsicosocial

La evaluación biopsicosocial debería recoger de dónde viene la familia para poder establecer una guía en los cuidados [73], lo que incluiría preguntas en las que se aborden la condición médica del paciente y el conocimiento por parte del paciente y/o la familia sobre el diagnóstico. Para un abordaje integral, es importante entender condiciones de vida del paciente, su acceso a ello en base al grado de discapacidad del paciente y a los servicios de transporte. Además, hay que considerar el acceso a programas de apoyo, la composición y desafíos de la familia, el sistema de apoyos familiar y la salud y estilo de afrontamiento de los progenitores. Desde trabajo social a menudo se guían estas conversaciones que permiten al equipo construir una relación de confianza con la familia que permita, posteriormente, abordar decisiones importantes sobre el final de vida de la mejor forma posible. El objetivo final es desarrollar o adoptar un protocolo estandarizado que pueda usarse en los centros sanitarios de la red de atención de leucodistrofia y la Iniciativa Global de Leucodistrofia (GLIA). En él se incluirían aspectos sanitarios, de investigación y de calidad de vida. Trabajadores sociales y medicina de familia deberían estar en contacto para establecer los objetivos terapéuticos junto con la familia.

34

8.2. Plan de cuidado clínico

Como demuestran los extensos y complejos problemas médicos mencionados en este artículo, los cuidados clínicos de las leucodistrofias y las discapacidades a las que se enfrentan pueden ser abrumadores para las familias y desafíos para los profesionales sanitarios y otros especialistas implicados en los cuidados. Para ayudar a las familias a entender el proceso, un miembro del equipo debe ayudar a delinear un plan longitudinal de atención clínica: que se inicie en el momento del diagnóstico y aborde el desarrollo de la enfermedad. Esto mejorará la relación entre la familia y el equipo aumentando la transparencia y la comunicación. Debe proporcionarse por escrito a las familias información básica sobre la enfermedad y un resumen de las áreas clave en las que centrarse. El folleto debe enumerar cada especialista y las recomendaciones de cada visita de seguimiento, estudios y medicamentos (Tabla 12).

Tabla 12. Ejemplo de plan de cuidado clínico

Hoy visitaron a los siguientes profesionales: Neurología (Dr. X, información de contacto):
• Prescribe el medicamento X (dosis y horario) para las convulsiones
• Prescribe el medicamento X (dosis y horario) para los problemas comportamentales
• Recomienda que se realice el estudio X
Medicina de familia (Dr. X, información de contacto):
• Prescribe el medicamento X (dosis y horario) para la espasticidad
Fisioterapia (X, información de contacto):
• Recomienda los siguientes ejercicios y estiramientos
Nutrición (X, información de contacto):
• Recomienda los siguientes cambios a su la dieta de la persona afectada

Para facilitar la comunicación, las señales de alarma que deben requerir la asistencia del especialista deben quedar detalladas, como los síntomas de insuficiencia suprarrenal en niños con adrenoleucodistrofia. Además, para empoderar a la familia, los documentos también deben incluir espacio para que pacientes/familias, de forma independiente, puedan realizar el seguimiento de las visitas a su equipo de atención local, cambios de medicación, resultados de laboratorio y tratamientos médicos. Todos los pacientes con leucodistrofia deberían tener la oportunidad participar en investigaciones clínicas, incluidos los estudios de historia natural.

8.3. Transiciones en los cuidados

Hay varias transiciones clave de la atención en el ciclo vital de pacientes con leucodistrofia: pacientes hospitalizados/pacientes ambulatorios, pediátricos/cuidado de adultos, individualizada/atención grupal, cambios en la cobertura del seguro, cambios en acceso a servicios, y cuidados de final de vida. Las conversaciones sobre estas transiciones deben tenerse de forma temprana para que la familia se habitúe a determinados conceptos y a la idea de que la mayor parte de los pacientes con leucodistrofia presentará evolución en sus necesidades. El acceso temprano a los cuidados paliativos puede guiar a las familias en la toma de decisiones importantes y servir como brújula. En general, nuestro sistema de salud necesita dedicar más esfuerzo a enseñar a las familias a superar los estresores asociados con los cuidados paliativos y ayudar a diferenciarlo del cuidado de hospicio. El objetivo principal de los cuidados paliativos es el tratamiento del sufrimiento y la mejora de la calidad de vida [73]. El hospicio puede ser un recurso valioso para el cuidado al final de vida [73].

8.4. Fortalecimiento de los apoyos familiares

Hay muchos aspectos de la calidad de vida relevantes tanto para pacientes como para las familias que además deben abordarse en la visita clínica [73]. Entre ellos están el acceso a los cuidados, problemas de facturación y con el seguro, formación con nua y asesoramiento familiar. Los trabajadores sociales, miembros esenciales del equipo, pueden ayudar a las familias a acceder a recursos fuera de su grupo de apoyo. Las encuestas vinculadas a bases de datos podrían identificar aspectos claves vinculados a la calidad de vida, no abordados completamente durante las visitas clínicas. Esto, a su vez, puede ser utilizado para determinar, revisar y optimizar recursos y enfoques utilizados para apoyar a la familia en casa y entre visitas. Aún no se dispone de pruebas validadas que evalúen calidad de vida, incluido el Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL) y otros cuestionarios, para esta población.

Los centros de leucodistrofia deben clasificar en su web los recursos existentes, como los espacios web de la Iniciativa Global de Leucodistrofia (GLIA) y la Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD) que proporcionan materiales educativos y enlaces a centros de leucodistrofia, centros de investigación, grupos en defensa de enfermedades concretas como la MLD Foundation, Fundación en lucha contra H-ABC, la PMD Foundation, etc. En general, los recursos en línea pueden informar rápidamente sobre innovaciones relevantes, cambios en las estrategias y recursos de atención, para comunicar investigaciones y oportunidades terapéuticas y permitir un papel más activo como padres, clientes y defensores de los pacientes.

9. Conclusiones

Nuestro objetivo con este documento es proporcionar un marco de abordaje de las múltiples necesidades de las personas con leucodistrofias, maximizando su calidad de vida. Un centro dedicado a las leucodistrofias es solo una parte importante de la red de especialistas y puede no ser accesible para todos los pacientes y sus familias. Un objetivo fundamental es crear una red extensa de profesionales cualificados para atender a los pacientes quienes no tienen acceso constante a centros específicos de atención en leucodistrofias. Se están realizando esfuerzos para desarrollar un sistema que permita a los especialistas más experimentados entrenar a profesionales de regiones diferentes de los centros clínicos especializados y puedan mantener una comunicación activa que les ayude en el acceso a los recursos que necesitan.

El objetivo final de la atención en un paciente con leucodistrofia es mejorar tanto la calidad como la duración de la vida. Mientras que un diagnóstico definitivo puede informar de las terapias específicas de la enfermedad y criterios de inclusión en las investigaciones, y representa un hito importante en la odisea clínica del paciente, la falta de un diagnóstico no debe excluir de la prevención integral y cuidado sintomático. Todos los pacientes merecen, como mínimo, un plan integral de prevención y manejo de los síntomas. Dichos cuidados requieren la participación de un equipo multidisciplinar en el que colaboren profesionales locales con expertos en la atención de leucodistrofias. Guiado por la evolución de las necesidades del paciente, el equipo puede incluir las especialidades de genética y consejo genético, neurología, pediatría de cuidados complejos, neumología y terapia respiratoria, gastroenterología, logopedia, endocrinología, fisioterapia, cirugía ortopédica y terapia física/ocupacional, cuidados paliativos y de hospicio y trabajadores sociales.

37

9.1. Acerca de la Iniciativa Global de Leucodistrofia

La Iniciativa Global de Leucodistrofia (GLIA), es un consorcio de expertos en leucodistrofia y defensores de los pacientes, que se fundó en 2013 con el objetivo de estandarizar las directrices para el diagnóstico y tratamiento de las leucodistrofias. Para obtener más información o para unirse a nuestra organización, visítenos en theglia.org o póngase en contacto con el coordinador de GLIA, Omar Sherbini, at (215) 590-3068.

Conflictos de interés

Como miembros de GLIA, participamos en programas clínicos y de investigación dedicados a la atención de pacientes con leucodistrofias. HA actúa como investigador principal en un ensayo terapéutico para X-ALD patrocinado por BlueBirdBio, Inc.; DS es presidente de la Junta Directiva de la MLD Foundation; DH es miembro de GLIA y es presidente de la Junta Directiva de la PMD Foundation y de Leukodystrophy Alliance. AF es socio de Drug Monitoring and Safety Committee de BlueBirdBio, Inc., TEVA

Pharmaceut cals, Stealth Pharmaceut cals, y es un consultor pagado por Vertex Pharmaceut cals, Ambry Genet cs y Aevi Genomics. A parte, no hay informes de conf ictos de intereses.

Fuentes financiación

La reunión de consenso de GLIA fue f nanciada en parte por una subvención de los departamentos de Neurología y Genét ca en el Children's Nat onal Medical Centre y los miembros de Leukodystrophy Alliance. Financiación adicional incluye, LB: con el apoyo de Nat onal Inst tutes of Health (NIH) Nat onal Center for Advancing Translat onal Sciences (número de premio UL1TR001876); GB: Premio Research Scholar Junior 1 de la Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS) (2012-2016) y el Premio New Invest gator Salary de Canadian Inst tutes for Health Research (2017-2022); JLB: apoyado por PCMC Foundat on, NIH DP2 MH100008, beca de invest gación de March of Dimes Foundat on, y Vanishing White Mat er Foundat on; SHE: apoyado por fondos de Hunter's Hope Foundat on para el desarrollo de pautas de práct ca clínica (GPCs); JLF: apoyado por fondos de Nat onal Inst tute of Health, Nat onal Inst tute of Child Health and Human Development a través del Premio Children's Nat onal Medical Center Child Health Research Career Development (2K12HD001399-11) (salario y apoyo a la invest gación); EM: Endocrine Exploratory Research Fund, Division of Endocrinology and Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia; WR: f nanciado en parte por Sterol and Isoprenoid Consort um (U54HD061939) que es parte de Rare Diseases Clinical Research Network (ORDR), NCATS, en colaboración con Eunice Kennedy Shriver Nat onal Inst tute of Child Health and Human; KVH: apoyado por subvenciones de Lucile Packard Foundat on (apoyo salarial) y Child Neurology Foundat on (invest gación y apoyo salarial); AV: apoyado por subvenciones de Nat onal Inst tutes of Health, Nat onal Inst tute of Neurologic Disorders and Stroke (1K08NS060695) y Myelin Disorders Bioregistry Proje t.

Información sobre los autores

Laura A. Adang^{a,ah}, Omar Sherbini^a, Laura Ball^{b,h}, Miriam Bloom^{c,k}, Anil Darbari^d, Herman Amartino^e, Donna DiVito^a, Florian Eichler^f, Maria Escolar^g, Sarah H. Evans^{b,h}, Ali Fatemiⁱ, Jamie Fraser^j, Leslie Hollowell^k, Nicole Jaffe^l, Christopher Joseph^l, Mary Karpinski^m, Stephanie Kellerⁿ, Ryan Maddock^c, Edna Mancilla^{o, ah}, Bruce McClary^l, Jana Mertz^p, Kiley Morgart^q, Thomas Langan^r, Richard Leventer^s, Sumit Parikh^t, Amy Pizzino^a, Erin Prange^a, Deborah L. Renaud^u, William Rizzo^v, Jay Shapiro^l, Dean Suhr^w, Teryn Suhr^w, Davide Tonduti^x, Jacque Waggoner^y, Amy Waldman^{a, ah}, Nicole I. Wolf^z, Ayelet Zerem^{aa}, Joshua L. Bonkovsky^{ab}, Genevieve Bernard^{ac, ad, ae, af, t}, Keith van Haren^{ag, t}, Adeline Vanderver^{a, b, ah, t}, *****, on behalf of the Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) Consortium

- ^a Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA
- ^b Center for Translational Science, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA
- ^c Department of Pediatrics, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA
- ^d Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA
- ^e Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina
- ^f Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- ^g Department of Pediatrics, Children's Hospital of Pittsburgh of University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA
- ^h Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA
- ⁱ The Hugo W. Moser Research Institute, The Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD, USA
- ^j Rare Disease Institute, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA
- ^k Complex Care Program, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA
- ^l Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA
- ^m Pediatric Multiple Sclerosis Center, Women and Children's Hospital, Buffalo, NY, USA
- ⁿ Division of Pediatric Neurology, Emory University, Atlanta, GA, USA
- ^o Division of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA
- ^p Autism Spectrum Disorders Center, Women and Children's Hospital, Buffalo, NY, USA
- ^q Psychiatric Social Work Program, The Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD, USA
- ^r Hunter James Kelly Research Institute, Buffalo, NY, USA
- ^s Department of Paediatrics, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Australia
- ^t Neurogenetics, Neurologic Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA
- ^u Division of Child and Adolescent Neurology, Departments of Neurology and Pediatrics, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- ^v Department of Pediatrics, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA
- ^w MLD Foundation, West Linn, OR, USA
- ^x Department of Child Neurology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy

- ^y Hunter's Hope Foundation, Orchard Park, NY, USA
- ^z Department of Child Neurology, VU University Medical Centre and Amsterdam Neuroscience, Amsterdam, The Netherlands
- ^{aa} E. Wolfson Medical Center, Tel Aviv, Israel
- ^{ab} Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT, USA
- ^{ac} Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Canada
- ^{ad} Department of Pediatrics, McGill University, Montreal, Canada
- ^{ae} Department of Medical Genetics, Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Canada
- ^{af} Child Health and Human Development Program, Research Institute of the McGill University Health Center, Montreal, Canada
- ^{ag} Department of Neurology, Lucile Packard Children's Hospital and Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA
- ^{ah} Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA
- ¹ Investigators share joint senior authorship.
- ★ Corresponding author at: Children's Hospital of Philadelphia, Abramson Research Center, Office 516H, 3615 Civic Center Blvd., Philadelphia, PA 19104, USA. E-mail address: vandervera@email.chop.edu (A. Vanderver).

Referencias

- [1] H.B. Gordon, A. Letsou, J.L. Bonkowsky, The leukodystrophies, *Semin. Neurol.* 34 (3) (2014) 312–320.
- [2] K. Van Haren, J.L. Bonkowsky, G. Bernard, J.L. Murphy, A. Pizzino, G. Helman, et al., Consensus statement on preventive and symptomatic care of leukodystrophy patients, *Mol. Genet. Metab.* 114 (4) (2015) 516–526.
- [3] F.S. Eichler, T.M. Cox, E. Crombez, C.I. Dali, A. Kohlschütter, Metachromatic Leukodystrophy: an assessment of disease burden, *J. Child Neurol.* 31 (13) (2016) 1457–1463.
- [4] C.J. Brimley, J. Lopez, K. van Haren, J. Wilkes, X. Sheng, C. Nelson, et al., National variation in costs and mortality for leukodystrophy patients in US children's hospitals, *Pediatr. Neurol.* 49 (3) (2013) (156-62.e1).
- [5] G. Helman, K. Van Haren, J.L. Bonkowsky, G. Bernard, A. Pizzino, N. Braverman, et al., Disease specific therapies in leukodystrophies and leukoencephalopathies, *Mol. Genet. Metab.* 114 (4) (2015) 527–536.
- [6] C. Nelson, M.B. Mundorf, E.K. Korgenski, C.J. Brimley, R. Srivastava, J.L. Bonkowsky, Determinants of health care use in a population-based leukodystrophy cohort, *J. Pediatr.* 162 (3) (2013) (624-8.e1).
- [7] M.L. Escolar, T. West, A. Dallaveccchia, M.D. Poe, K. LaPoint, Clinical management of Krabbe disease, *J. Neurosci. Res.* 94 (11) (2016) 1118–1125.
- [8] H.M. Anderson, J. Wilkes, E.K. Korgenski, M.A. Pulsipher, A.J. Blaschke, A.L. Hersh, et al., Preventable infections in children with leukodystrophy, *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 1 (5) (2014) 370–374.
- [9] J.L. Bonkowsky, C. Nelson, J.L. Kingston, F.M. Filloux, M.B. Mundorf, R. Srivastava, The burden of inherited leukodystrophies in children, *Neurology* 75 (8) (2010) 718–725.
- [10] T.D. Sanger, M.R. Delgado, D. Gaebler-Spira, M. Hallett, J.W. Mink, Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood, *Pediatrics* 111 (1) (2003) e89–97.
- [11] D.J. Costello, A.F. Eichler, F.S. Eichler, Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment, *Neurologist* 15 (6) (2009) 319–328.
- [12] J.W. Varni, M. Seid, C.A. Rode, The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory, *Med. Care* 37 (2) (1999) 126–139.
- [13] A.T. Berg, S.N. Smith, D. Frobish, B. Beckerman, S.R. Levy, F.M. Testa, et al., Longitudinal assessment of adaptive behavior in infants and young children with newly diagnosed epilepsy: influences of etiology, syndrome, and seizure control, *Pediatrics* 114 (3) (2004) 645–650.
- [14] S. Vadivelu, A. Stratton, W. Pierce, Pediatric tone management, *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 26 (1) (2015) 69–78.
- [15] M.R. Delgado, D. Hirtz, M. Aisen, S. Ashwal, D.L. Fehlings, J. McLaughlin, et al., Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology* 74 (4) (2010) 336–343.
- [16] A.S. Papavasiliou, Management of motor problems in cerebral palsy: a critical update for the clinician, *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 13 (5) (2009) 387–396.
- [17] S. Ronan, J.T. Gold, Nonoperative management of spasticity in children, *Childs Nerv. Syst.* 23 (9) (2007) 943–956.

- [18] D.M. Simpson, J.M. Gracies, H.K. Graham, J.M. Miyasaki, M. Naumann, B. Russman, et al., Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 70 (19) (2008) 1691–1698.
- [19] F. Mot a, C.E. Antonello, Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience, *J. Neurosurg. Pediatr.* 13 (3) (2014) 301–306.
- [20] A.L. Albright, S.S. Ferson, Intrathecal baclofen therapy in children, *Neurosurg. Focus.* 21 (2) (2006) e3.
- [21] M.A. Hoving, E.P. van Raak, G.H. Spincemaille, L.J. Palmans, J.G. Becher, J.S. Vles, Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy: a randomised controlled trial, *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 13 (3) (2009) 240–246.
- [22] R. Abbot, Neurosurgical management of abnormal muscle tone in childhood, *Pediatr. Clin. N. Am.* 51 (2) (2004) 457–475.
- [23] A.I. Buizer, P.E. van Schie, E.A. Bolster, W.J. van Ouwkerk, R.L. Strijers, L.A. van de Pol, et al., Effect of selective dorsal rhizotomy on daily care and comfort in nonwalking children and adolescents with severe spasticity, *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 21 (2) (2017) 350–357.
- [24] J. McLaughlin, K. Bjornson, N. Temkin, P. Steinbok, V. Wright, A. Reiner, et al., Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials, *Dev. Med. Child Neurol.* 44 (1) (2002) 17–25.
- [25] P. Thomason, R. Baker, K. Dodd, N. Taylor, P. Selber, R. Wolfe, et al., Single-event multilevel surgery in children with spastic diplegia: a pilot randomized controlled trial, *J. Bone Joint Surg. Am.* 93 (5) (2011) 451–460.
- [26] A.A. Bendon, K.A. George, D. Patel, Perioperative complications and outcomes in children with cerebral palsy undergoing scoliosis surgery, *Paediatr. Anaesth.* 26 (10) (2016) 970–975.
- [27] L. Pavone, J. Burton, D. Gaebler-Spira, Dystonia in childhood: clinical and objective measures and functional implications, *J. Child Neurol.* 28 (3) (2013) 340–350.
- [28] A.B. Haugh, A.D. Pandyan, G.R. Johnson, A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity, *Disabil. Rehabil.* 28 (15) (2006) 899–907.
- [29] R. Battini, G. Scandurra, E. Petacchi, A. Guzzetta, R. Di Pietro, M.T. Giannini, et al., Movement disorder-childhood rating scale: reliability and validity, *Pediatr. Neurol.* 39 (4) (2008) 259–265.
- [30] J. Jankovic, Medical treatment of dystonia, *Mov. Disord.* 28 (7) (2013) 1001–1012.
- [31] N. Lubarr, S. Bressman, Treatment of generalized dystonia, *Curr. Treat. Options Neurol.* 13 (3) (2011) 274–289.
- [32] J.W. Mink, Special concerns in defining, studying, and treating dystonia in children, *Mov. Disord.* 28 (7) (2013) 921–925.
- [33] F. Cardoso, J. Jankovic, Dystonia and dyskinesia, *Psychiatr. Clin. North Am.* 20 (4) (1997) 821–838.
- [34] L.L. Deon, D. Gaebler-Spira, Assessment and treatment of movement disorders in children with cerebral palsy, *Orthop. Clin. North Am.* 41 (4) (2010) 507–517.
- [35] A.L. Albright, M.J. Barry, D.H. Shafiq, S.S. Ferson, Intrathecal baclofen for generalized dystonia, *Dev. Med. Child Neurol.* 43 (10) (2001) 652–657.
- [36] N. Bishop, P. Arundel, E. Clark, P. Dimitri, J. Farr, G. Jones, et al., Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions, *J. Clin. Densitom.* 17 (2) (2014) 275–280.

- [37] A. Federico, M.T. Dot , G.N. Gallus, Cerebrotendinous xanthomatosis, in: R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger, S.E. Wallace, A. Amemiya, Bean LJH, et al. (Eds.), GeneReviews(R), University of Washington, Seat le, Seat le (WA), 1993(GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seat le. All rights reserved).
- [38] G. Mart ni, A. Mignarri, M. Ruvio, R. Valent , B. Franci, M. Del Puppo, et al., Longterm bone density evaluat on in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement af er chenodeoxycholic acid treatment, *Caldf. Tissue Int.* 92 (3) (2013) 282–286.
- [39] M.L. Bianchi, M.B. Leonard, S. Bechtold, W. Hogler, M.Z. Mughal, E. Schonau, et al., Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may af ect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Of dial Posit ons, *J. Clin. Densitom.* 17 (2) (2014) 281–294.
- [40] R.C. Henderson, L.M. Berglund, R. May, B.S. Zemel, R.I. Grossberg, J. Johnson, et al., The relat onship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy, *J. Bone Miner. Res.* 25 (3) (2010) 520–526.
- [41] G. Coppola, D. Fortunato, C. Mainolf , F. Porcaro, D. Roccaro, G. Signoriello, et al., Bone mineral density in a populat on of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardat on with or without epilepsy, *Epilepsia* 53 (12) (2012) 2172–2177.
- [42] T. Ito, R.T. Jensen, Associat on of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and ef ects on absorpt on of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium, *Curr. Gastroenterol. Rep.* 12 (6) (2010) 448–457.
- [43] M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischof -Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, et al., Evaluat on, treatment, and prevent on of vitamin D def iency: an Endocrine Society clinical pract ce guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (7) (2011) 1911–1930.
- [44] B.S. Zemel, V.A. Stallings, M.B. Leonard, D.R. Paulhamus, H.H. Kecksemethy, H.T. Harcke, et al., Revised pediatric reference data for the lateral distal femur measured by Hologic Discovery/Delphi dual-energy X-ray absorpt ometry, *J. Clin. Densitom.* 12 (2) (2009) 207–218.
- [45] L. Holmes, M.J. Comes, B. Foldi, F. Miller, K. Dabney, Clinical epidemiologic characterizat on of orthopaedic and neurological manifestat ons in children with leukodystrophies, *J. Pediatr. Orthop.* 31 (5) (2011) 587–593.
- [46] J. Patel, F. Shapiro, Simultaneous progression pat erns of scoliosis, pelvic obliquity, and hip subluxat on/dislocat on in non-ambulatory neuromuscular pat ents: an approach to deformity documentat on, *J. Child. Orthop.* 9 (5) (2015) 345–356.
- [47] G. Hagglund, H. Lauge-Pedersen, M. Persson Bunke, E. Rodby-Bousquet, Windswept hip deformity in children with cerebral palsy: a populat on-based prospect ve follow-up, *J. Child. Orthop.* 10 (4) (2016) 275–279.
- [48] M. Wynter, N. Gibson, K.L. Willoughby, S. Love, M. Kent sh, P. Thomason, et al., Australian hip surveillance guidelines for children with cerebral palsy: 5-year review, *Dev. Med. Child Neurol.* 57 (9) (2015) 808–820.
- [49] V. Cunin, Early-onset scoliosis: current treatment, *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 101 (1 Suppl) (2015) S109–18.
- [50] J. Downs, A. Bergman, P. Carter, A. Anderson, G.M. Palmer, D. Roye, et al., Guidelines for management of scoliosis in Ret syndrom pat ents based on expert consensus and clinical evidence, *Spine* 34 (17) (2009) E607–17.
- [51] C. Morris, D. Bartlet , Gross motor funct on classif cat on system: impact and ut lity, *Dev. Med. Child Neurol.* 46 (1) (2004) 60–65.

- [52] C. Kehrer, G. Blumenstock, C. Raabe, I. Krageloh-Mann, Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy, *Dev. Med. Child Neurol.* 53 (2) (2011) 156-160.
- [53] A. Kolivras, A. Aebly, Y.J. Crow, G.I. Rice, U. Sass, J. Andre, Cutaneous histopathological findings of Aicardi-Goutieres syndrome, overlap with chilblain lupus, *J. Cutan. Pathol.* 35 (8) (2008) 774-778.
- [54] D.L. Renaud, Clinical approach to leukoencephalopathies, *Semin. Neurol.* 32 (1) (2012) 29-33.
- [55] W.B. Rizzo, D. SAulis, M.A. Jennings, D.A. Crumrine, M.L. Williams, P.M. Elias, Ichthyosis in Sjogren-Larsson syndrome reflects defective barrier function due to abnormal lamellar body structure and secretion, *Arch. Dermatol. Res.* 302 (6) (2010) 443-451.
- [56] J. Faria, J. Harb, A. Hilton, D. Yacoubucci, M. Pizzuto, Salivary botulinum toxin injection may reduce aspiration pneumonia in neurologically impaired children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 79 (12) (2015) 2124-2128.
- [57] J. Montgomery, S. McCusker, K. Lang, S. Grosse, A. Mace, R. Lumley, et al., Managing children with sialorrhoea (drooling): experience from the first 301 children in our saliva control clinic, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 85 (2016) 33-39.
- [58] C.E. Erasmus, K. van Hulst, J.J. Rotteveel, M.A. Willemsen, P.H. Jongerius, Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy, *Eur. J. Pediatr.* 171 (3) (2012) 409-414.
- [59] L.S. Eiland, Glycopyrrolate for chronic drooling in children, *Clin. Ther.* 34 (4) (2012) 735-742.
- [60] D. Blommaert, K. van Hulst, F.J. Hoogen, C.E. Erasmus, S.B. Wortmann, Diagnosis and management of drooling in children with progressive dystonia: a case series of patients with MEGDEL syndrome, *J. Child Neurol.* 31 (10) (2016) 1220-1226.
- [61] A. Sharma, S. Ramaswamy, E. Dahl, V. Dewani, Intraoral application of atropine sulfate ophthalmic solution for doxapine-induced sialorrhoea, *Ann. Pharmacother.* 38 (9) (2004) 1538.
- [62] M.P. Lungren, S. Halula, S. Coyne, D. Sidell, J.M. Racadio, M.N. Patel, Ultrasound-guided botulinum toxin type A salivary gland injection in children for refractory sialorrhoea: 10-year experience at a large tertiary children's hospital, *Pediatr. Neurol.* 54 (2016) 70-75.
- [63] F. Penagini, C. Marnelli, V. Fabiano, D. Brunet, D. DiIorio, G.V. Zuccato, Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children, *Nutrients* 7 (11) (2015) 9400-9415.
- [64] G. Rempel, The importance of good nutrition in children with cerebral palsy, *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 26 (1) (2015) 39-56.
- [65] A.T. Morgan, P. Dodrill, E.C. Ward, Interventions for oropharyngeal dysphagia in children with neurological impairment, *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 (2012) Cd009456.
- [66] J. Ashford, D. McCabe, K. Wheeler-Hegland, T. Frymark, R. Mullen, N. Musson, et al., Evidence-based systematic review: oropharyngeal dysphagia behavioral treatments. Part III—impact of dysphagia treatments on populations with neurological disorders, *J. Rehabil. Res. Dev.* 46 (2) (2009) 195-204.
- [67] T. Frymark, T. Schooling, R. Mullen, K. Wheeler-Hegland, J. Ashford, D. McCabe, et al., Evidence-based systematic review: oropharyngeal dysphagia behavioral treatments. Part I—background and methodology, *J. Rehabil. Res. Dev.* 46 (2) (2009) 175-183.
- [68] R.W. Schlosser, O. Wendt, Effects of augmentative and alternative communication intervention on speech production in children with autism: a systematic review, *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 17 (3) (2008) 212-230.
- [69] M.L. Aisen, D. Kerkovich, J. Mast, S. Mulroy, T.A. Wren, R.M. Kay, et al., Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation, *Lancet Neurol.* 10 (9) (2011) 844-852.

- [70] S.J. Czinn, S. Blanchard, Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat, *Paediatr. Drugs* 15 (1) (2013) 19–27.
- [71] B. Stone, G. Hester, D. Jackson, T. Richardson, M. Hall, R. Gouripeddi, et al., Effectiveness of fundoplication on orogastric feeding in children with neurologic impairment, *Hosp. Pediatr.* 7 (3) (2017) 140–148.
- [72] S.R. Jadhav, J. Peng, R. Moore, J. Saavedra, E. Shepherd, S. Fernandez, et al., Impact of personalized feeding program in 100 NICU infants: pathophysiology-based approach for better outcomes, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 54 (1) (2012) 62–70.
- [73] J.C. Klick, J. Hauer, Pediatric palliative care, *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 40 (6) (2010) 120–151.
- [74] S. Cook, V. Hooper, R. Nasser, D. Larsen, Effect of gastrostomy on growth in children with neurodevelopmental disabilities, *Can. J. Diet. Pract. Res.* 66 (1) (2005) 19–24.
- [75] M.H. Livingston, A.C. Shawyer, P.L. Rosenbaum, S.A. Jones, J.M. Walton, Fundoplication and gastrostomy versus percutaneous gastrojejunostomy for gastroesophageal reflux in children with neurologic impairment: a systematic review and meta-analysis, *J. Pediatr. Surg.* 50 (5) (2015) 707–714.
- [76] C.M. McGreevy, S.R. Pentakota, O. Mohamed, K. Sigler, A.C. Mosenthal, A. Berlin, Gastrostomy tube placement: an opportunity for establishing patient-centered goals of care, *Surgery* (2016).
- [77] H. Leonard, M. Ravikumara, G. Baikie, N. Naseem, C. Ellaway, A. Percy, et al., Assessment and management of nutrition and growth in Rett syndrome, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 57 (4) (2013) 451–460.
- [78] J. Slatery, A. Morgan, J. Douglas, Early sucking and swallowing problems as predictors of neurodevelopmental outcome in children with neonatal brain injury: a systematic review, *Dev. Med. Child Neurol.* 54 (9) (2012) 796–806.
- [79] K. Wheeler-Hegland, J. Ashford, T. Frymark, D. McCabe, R. Mullen, N. Musson, et al., Evidence-based systematic review: oropharyngeal dysphagia behavioral treatments. Part II—impact of dysphagia treatment on normal swallow function, *J. Rehabil. Res. Dev.* 46 (2) (2009) 185–194.
- [80] K. Pahsini, S. Marinschek, Z. Khan, M. Dunitz-Scheer, P.J. Scheer, Unintended adverse effects of enteral nutrition support: parental perspective, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 62 (1) (2016) 169–173.
- [81] G.M. Craig, G. Scambler, L. Spitz, Why parents of children with neurodevelopmental disabilities requiring gastrostomy feeding need more support, *Dev. Med. Child Neurol.* 45 (3) (2003) 183–188.
- [82] G. Amarenco, Bristol Stool Chart: prospective and monocentric study of “stools introspection” in healthy subjects, *Prog. Urol.* 24 (11) (2014) 708–713.
- [83] L.A. Araujo, L.R. Silva, F.A. Mendes, Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy, *J. Pediatr.* 88 (6) (2012) 455–464.
- [84] J. Kim, Z. Sun, B. Ezekian, G.R. Schooler, V.K. Prasad, J. Kurtzberg, et al., Gallbladder abnormalities in children with metachromatic leukodystrophy, *J. Surg. Res.* 208 (2017) 187–191.
- [85] K. McFadden, S. Ranganathan, Pathology of the gallbladder in a child with metachromatic leukodystrophy, *Pediatr. Dev. Pathol.* 18 (3) (2015) 228–230.
- [86] H.M. Canelas, E.C. Quintao, M. Scaf, K.S. Vasconcelos, M.W. Brotto, Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical and laboratory study of 2 cases, *Acta Neurol. Scand.* 67 (5) (1983) 305–311.
- [87] L. Lorioli, M.P. Cicalese, P. Silvani, A. Assanelli, I. Salvo, A. Mandelli, et al., Abnormalities of acid-base balance and predisposition to metabolic acidosis in Metachromatic Leukodystrophy patients, *Mol. Genet. Metab.* 115 (1) (2015) 48–52.

- [88] J.R. Bach, J.S. Baird, D. Plosky, J. Navado, B. Weaver, Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes, *Pediatr. Pulmonol.* 34 (1) (2002) 16-22.
- [89] L.J. Ball, S. Fager, M. Fried-Oken, Augmentat ve and alternat ve and communicat on for people with progressive neuromuscular disease, *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 23 (3) (2012) 689-699.
- [90] D.C. Millar, J.C. Light, R.W. Schlosser, The impact of augmentat ve and alternat ve communicat on intervent on on the speech product on of individuals with developmental disabilities: a research review, *J. Speech Lang. Hear. Res.* 49 (2) (2006) 248-264.
- [91] D.V.M. Bishop, M.J. Snowling, P.A. Thompson, T. Greenhalgh, the CATALISE-2 consort um, Phase 2 of CATALISE: a mult nat onal and mult disciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology, *J. Child Psychol. Psychiatry* (2017), ht p://dx.doi.org/10.1111/jcpp.12721.
- [92] N.C. Brady, S. Bruce, A. Goldman, K. Erickson, B. Mineo, B.T. Ogletree, et al., Communicat on services and supports for individuals with severe disabilities: guidance for assessment and intervent on, *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 121 (2) (2016) 121-138.
- [93] J.R. Duf y, *Motor Speech Disorders: Substrates, Dif erent al Diagnosis, and Management*, 2nd ed., Elsevier Mosby, St. Louis, MO, 2005.
- [94] M.L. Ko, H. McConachie, N. Jollef , Outcome of recommendat ons for augmentat ve communicat on in children, *Child Care Health Dev.* 24 (3) (1998) 195-205.
- [95] E. Murray, P. McCabe, K.J. Ballard, A systemat c review of treatment outcomes for children with childhood apraxia of speech, *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 23 (3) (2014) 486-504.
- [96] J. Boyle, E. McCartney, J. Forbes, A. O'Hare, A randomised controlled trial and economic evaluat on of direct versus indirect and individual versus group modes of speech and language therapy for children with primary language impairment, *Health Technol. Assess. (Winch. Eng.)* 11 (25) (2007) 1-139 (iii-iv, xi-xii).
- [97] D.R.M.P. Beukelman, *Augmentat ve and Alternat ve Communicat on: Support ng Children and Adults With Complex Communicat on Needs*, 4th ed., Paul H Brookes Publishing Co, Balt more, MD, 2013.
- [98] J. Haan, Locked-in: the syndrome as depicted in literature, *Prog. Brain Res.* 206 (2013) 19-34.
- [99] B.A. Malow, K. Byars, K. Johnson, S. Weiss, P. Bernal, S.E. Goldman, et al., A pract ce pathway for the ident fcat on, evaluat on, and management of insomnia in children and adolescents with aut sm spectrum disorders, *Pediatrics* 130 (Suppl. 2) (2012) S106-24.
- [100] S. Schwantes, H.W. O'Brien, Pediatric palliat ve care for children with complex chronic medical condit ons, *Pediatr. Clin. N. Am.* 61 (4) (2014) 797-821.
- [101] C.J. Wusthof , R.A. Shellhaas, D.J. Licht, Management of common neurologic symptoms in pediatric palliat ve care: seizures, agit at on, and spast city, *Pediatr. Clin. N. Am.* 54 (5) (2007) 709-733 (xi).
- [102] P.A. McGrath, Development of the World Health Organizat on guidelines on cancer pain relief and palliat ve care in children, *J. Pain Symptom Manag.* 12 (2) (1996) 87-92.
- [103] R.S. Fisher, Redef ning epilepsy, *Curr. Opin. Neurol.* 28 (2) (2015) 130-135.
- [104] G.K. Bergey, Management of a frst seizure, *Cont nuum (Minneapolis, Minn)* 22 (1 Epilepsy) (2016) 38-50.
- [105] P.E. Smith, Epilepsy: mimics, borderland and chameleons, *Pract. Neurol.* 12 (5) (2012) 299-307.
- [106] F.B. Axelrod, Genet c autonomic disorders, *Semin. Pediatr. Neurol.* 20 (1) (2013) 3-11.

- [107] F.B. Axelrod, G.G. Chelimsky, D.E. Weese-Mayer, Pediatric autonomic disorders, *Pediatrics* 118 (1) (2006) 309-321.
- [108] M. Prust, J. Wang, H. Morizono, A. Messing, M. Brenner, E. Gordon, et al., GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease, *Neurology* 77 (13) (2011) 1287-1294.
- [109] R. Terlizzi, G. Calandra-Buonaura, S. Zanigni, G. Bartola, S. Capellari, P. Guaraldi, et al., A longitudinal study of a family with adult-onset autosomal dominant leukodystrophy: clinical, autonomic and neuropsychological findings, *Auton. Neurosci.* 195 (2016) 20-26.
- [110] N. Nahhas, P. Sabet Rasekh, A. Vanderver, Q. Padiath, Autosomal dominant leukodystrophy with autonomic disease, in: R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger, S.E. Wallace, A. Amemiya, Bean LH, et al. (Eds.), *GeneReviews*(R), University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993 (GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved).
- [111] N.I. Wolf, A. Vanderver, R.M. van Spaendonk, R. Schiffmann, B. Brais, M. Bugiani, et al., Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations, *Neurology* 83 (21) (2014) 1898-1905.
- [112] K. Idojji, M. Kuriyama, J. Fujiyama, M. Osame, T. Hoshita, Hypothyroidism with increased serum levels of cholesterol and bile alcohol—analogue symptoms to cerebrotendinous xanthomatosis, *Rinsho Shinkeigaku* 31 (4) (1991) 402-406.
- [113] G. Rice, T. Patrick, R. Parmar, C.F. Taylor, A. Aeby, J. Aicardi, et al., Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutieres syndrome, *Am. J. Hum. Genet.* 81 (4) (2007) 713-725.
- [114] P. Valdivielso, S. Calandra, J.C. Duran, R. Garut, E. Herrera, P. Gonzalez, Coronary heart disease in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis, *J. Intern. Med.* 255 (6) (2004) 680-683.