

El rol de la rehabilitación en el Síndrome de Cockayne

Reporte de un caso

Arriaga-Rivera Javier*, Alejo-González Mónica Patricia**, Santana-Díaz Laura***, Espinosa-Mejía Martha Janeth****, Arriaga-Rivera Alejandro*****

Resumen

El síndrome de Cockayne es un trastorno genético autosómico recesivo causado por defectos en la reparación del ADN. El daño multisistémico limita la participación del niño en actividades de vida diaria debido a complicaciones como defectos visuales, hipoacusia, temblor, debilidad, espasticidad, polineuropatías, retraso psicomotor e intelectual y complicaciones respiratorias, disminuyendo su esperanza de vida. El papel de la rehabilitación está enfocado en potenciar las funciones del individuo y a retrasar la aparición de complicaciones que ponen en peligro la vida, así pues también se busca mejorar las condiciones físicas para lograr una inclusión a la sociedad y mejorar la calidad de vida. **LUX MÉDICA, AÑO 11, NÚMERO 32, ENERO-ABRIL 2016, PP 41-50.**

Abstract

Cockayne syndrome is a genetic disorder of autosomal recessive, caused by defects in the repair of DNA. Multisystemic damage limits the child's participation in activities of daily living due to complications such as: visual defects, hearing loss, tremor, weakness, spasticity, polyneuropathies, intellectual and psychomotor retardation and respiratory complications, reducing their life expectancy. The role of rehabilitation is focused on enhancing the functions of the individual and to delay the onset of complications that put in danger the life, thus also seeks to improve physical conditions to achieve an inclusion into society and improve the quality of life. **LUX MÉDICA, AÑO 11, NÚMERO 32, ENERO-ABRIL 2016, PP 41-50.**

Palabras clave: Síndrome de Cockayne, retraso psicomotor, retraso intelectual.

Key words: Cockayne syndrome, psychomotor retardation, mental disability.

Introducción

El síndrome de Cockayne (SC) es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo, descrita en 1936 por Edward A. Cockayne, tiene una prevalencia estimada de 1:100 000 recién nacidos vivos.¹⁻⁶

Las manifestaciones clínicas incluyen un fenotipo característico de severo retraso de crecimiento postnatal, degeneración neurológica progresiva, microcefalia, retraso mental, fotosensibilidad cutánea, envejecimiento prematuro, hipoacusia neurosensorial, degeneración retiniana, catarata, caries dental, fuerza muscular

* Médico Especialista en Rehabilitación, Subdirector de clínica del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Guerrero.

** Médico Especialista en Rehabilitación y Electrodiagnóstico, Subdirector médico operativo del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Guerrero.

*** Médico especialista en Genética, encargado de coordinación de investigación y enseñanza del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Guerrero.

**** Director médico del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Guerrero. Especialista en Rehabilitación pulmonar.

***** Residente de Medicina de Rehabilitación.

Fecha de recibido: 20 de febrero de 2016
Fecha de aceptación: 9 de marzo de 2016

Correspondencia: Dr. Javier Arriaga Rivera. Centro de Rehabilitación Infantil Teletón. Boulevard de las Naciones N° 2607. Colonia Antigua Hacienda el Potrero, Acapulco de Juárez, Guerrero, México, CP: 39906. Teléfono: 017444341500 Correo electrónico: arriaga@teleton-gro.org.mx

disminuida y pérdida de la grasa subcutánea. El pronóstico de vida se limita a la adolescencia.^{4, 7-9}

Se clasifica de acuerdo a la edad de presentación, características clínicas y defectos moleculares en SC tipo I, el cual se debe a mutaciones en el gen CSA con síntomas progresivos que aparecen tras los dos años de edad; en el tipo II el comienzo es más temprano, puede estar presente desde el nacimiento y se produce por mutaciones en el gen CSB; el tipo III es una forma más tardía y menos grave con un coeficiente intelectual (IQ) normal, tipo complejo XP/CS manifestado conjuntamente con xeroderma pigmentoso y es causado por mutaciones en los genes XPB, XPD y XPG.¹⁰

El 80% de los casos de SC se producen por mutaciones en el gen ERCC6 (CSB; OMIM 609413) localizado en 10q11, y el 20% restante en ERCC8 (CSA OMIM 609412) localizado en 5q11.¹¹ Estas mutaciones originan un defecto en la reparación del ADN acoplada a la transcripción (TC-NER).¹²

El diagnóstico se basa en criterios clínicos⁸, la identificación temprana de los casos permite brindar opciones de tratamiento de forma oportuna y disminuir así sus complicaciones. La literatura consultada centra la atención en las bases moleculares de la enfermedad, con una ausencia importante de información respecto al abordaje terapéutico.

Es poca la literatura que considera las intervenciones de rehabilitación. Autores como Bayón-Calatayuda⁸ resaltan la importancia de dicho abordaje, con énfasis en la adecuada realización de estiramientos y manejo del tono muscular, con la intención de promover una mejor calidad de vida y preservar la independencia del paciente. El resto de los tratamientos se enfocan en manejar de forma sintomática o paliativa las manifestaciones clínicas.

La discapacidad generada en la mayoría de los casos se debe a problemas neurológicos secundarios a alteración en el crecimiento y sinapsis neuronales, trastornos del metabolismo del calcio, disfunción en los oligodendrocitos y células de Schwann, condicionando alteraciones motoras que limitan la movilidad y calidad de vida.^{4, 8, 13, 14} Los problemas musculoesqueléticos como deformidades en columna, displasias de cadera y contracturas se asocian a un bajo nivel funcional para la marcha y mayor dependencia.^{8, 15}

Las principales causas de muerte se deben a neumonía u otras infecciones respiratorias, ya que existe una disfunción importante en los músculos respiratorios que limita el reclutamiento de alveolos y una pobre mecánica ventilatoria, causando baja tolerancia al ejercicio y mayor dependencia en las actividades de vida diaria.¹⁶

La nefropatía, hepatoesplenomegalia, alteraciones metabólicas e hipertensión arterial son otros problemas comunes, y se ofrece un tratamiento paliativo en la mayoría de los casos.^{8, 9}

Debido a su complejidad, el SC requiere de una intervención multidisciplinaria, donde la rehabilitación tiene un papel relevante, con un impacto positivo en la función y calidad de vida.

A continuación presentamos el caso de un paciente con SC clásico, quien ha recibido tratamiento de rehabilitación en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) de Guerrero durante tres años, dos veces por semana, la cual consiste en terapia física, ocupacional, pulmonar y del lenguaje. A pesar de una intervención tardía, debido al desconocimiento de las opciones terapéuticas, ha logrado mejorar su funcionalidad con base en la escala WeeFim (Functional Independence Measure - medición de la independencia funcional), la cual evalúa las esferas de cuidado personal, movilidad y cognición, consistente en 18 elementos en un rango del 1-7, donde la puntuación corresponde a: 7= independencia completa, 6= independencia modificada, 5= supervisión o inducción, 4= asistencia mínima, 3= asistencia moderada, 2= asistencia máxima, 1= asistencia total.¹⁷ Este instrumento es utilizado en todos los CRIT como base para evaluar la mejora con las intervenciones establecidas por el equipo durante su estancia.

Presentación del caso clínico

Masculino de 18 años de edad, sin antecedentes heredo-familiares de relevancia, consanguinidad y endogamia negados, producto de la gesta 2, embarazo normo evolutivo, resuelto a las 40 semanas de gestación vía cesárea, con peso de 3,150 gr, talla 49 cms, Apgar 9. Se evidencia retraso psicomotor a partir del año de edad, caracterizado por dificultad para rodarse, sentarse y gatear, además de pobre seguimiento visual y auditivo. A los dos años se detecta percentilas de crecimiento bajos para la edad y una marcada detención del crecimiento a los 4 años. Posteriormente se agrega hipoacusia así como hipersensibilidad cutánea y a los 8 años se detecta disminución de la agudeza visual y retinitis pigmentaria, estableciéndose el diagnóstico clínico de Síndrome de Cockayne. El tratamiento de rehabilitación inicia a los nueve años detectándose problemas de movilidad, contracturas en miembros inferiores, incremento del tono muscular, temblor, alteraciones del equilibrio, dificultad para realizar la marcha en forma severa y dependencia total de las actividades de vida diaria, logrando comunicarse mediante señas. A los 11 años se agregan crisis convulsivas parciales complejas, por lo que se realiza estudio de resonancia magnética de cráneo que reporta dos quistes cerebrales y uno cerebeloso. Se inicia tratamiento con valproato de magnesio, observando buena respuesta.

Fenotipo: aspecto caquéxico y envejecimiento prematuro (facies progeroide), talla, peso y PC menos 2 DS, microcefalia, estrechamiento bitemporal, cejas arqueadas, fisuras palpebrales horizontales con órbitas oculares hundidas, catarata bilateral, puente nasal alto e íntegro, dorso prominente, narinas amplias, filtrum longilíneo, boca con labios prominentes, mal posición dental con apiñonamiento; hiperplasia gingival, paladar ojival e íntegro, pabellones auriculares amplios de adecuada forma

e implantación, piel seca con lesiones secundarias a hiperpigmentación, cuello cilíndrico, tórax simétrico, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen sin visceromegalias, genitales masculinos Tanner III. Extremidades hipotróficas, con tono muscular normal para extremidades superiores e incrementado para cadera, rodilla y tobillos en 1 con base en la escala de Ashworth modificado, arcos de movilidad completos para extremidades superiores y presencia de contracturas para extremidades inferiores de predominio en isquiotibiales y flexores de caderas de 10°, genu valgo y pie plano bilateral, fuerza muscular para extremidades superiores en escala de Lovett y por grupos musculares en 4/5 global, y para miembros inferiores con debilidad de predominio en músculos proximales en 3/5. Los reflejos osteotendinosos disminuidos en extremidades superiores y sólo patelares incrementados, sensibilidad dolorosa conservada, presenta reflejo de Babinski bilateral. Se encuentra la marcha con aumento en la base de sustentación, en la fase de apoyo predomina el pie sobre lo plano con subfase de oscilación y despegue deficiente, con pasos cortos y lentos, requiriendo de auxiliares para lograr desplazamiento por alteraciones del equilibrio y coordinación. Presenta alteraciones posturales derivadas de contracturas en miembros inferiores y por escoliosis dextroconvexa a nivel dorsolumbar (imagen 1 y 2).

En el apartado pulmonar se muestra con niveles de saturación de O₂ normales, sin embargo, cuenta con alteraciones de la movilidad y estructura de la caja torácica (*pectum excavatum*), sin ameritar hospitalización, ya que no ha presentado neumonías u otras complicaciones respiratorias.

En el apartado intelectual presenta discapacidad severa, correspondiente a una edad mental de dos a tres años con base en la guía Portage.

Tabla I

Estudios realizados

Electromiografía	Polineuropatía sensitivo-motora de las cuatro extremidades tipo mixta de predominio desmielinización segmentaria.
Potenciales visuales y auditivos	Poca replicabilidad y morfología alterada, revelando disfunción de la vía visual e hipoacusia profunda bilateral (imagen 3 y 4).
Fondo de ojo	Retinitis pigmentosa, lesiones sal pimienta en retina, edema de papila. Catarata bilateral
USG hepático y renal	Reporte normal.
Rx comparativa de manos	Edad ósea mayor a la cronológica.
Rx de huesos largos	Signos de detención de crecimiento, discreta osteopenia.

Abordaje en Rehabilitación

El tratamiento de rehabilitación se ha enfocado en prevenir mayores complicaciones músculo-esqueléticas y respiratorias.

Terapia física: ejercicios de estiramiento a isquiotibiales, flexores de caderas y tríceps sural, técnicas de neurofacilitación, técnicas de disminución de tono para miembros inferiores y propiocepción. El apartado de la marcha se ha reforzado con entrenamiento robótico en modalidad pasiva con descarga de peso del 50% y fuerza guía del 100% (imagen 5). El uso de andadera posterior y ortesis articuladas para tobillos ha mejorado la postura, además previene contracturas en equino, preservando un nivel funcional intradomiciliario de marcha (imagen 6).

Terapia ocupacional: se realiza entrenamiento de actividades de vida diaria, adaptaciones para alimentación y vestido, así como técnicas compensatorias para débil visual. El paciente logra ser independiente en vestido, baño, alimentación, transferencias y requiere asistencia parcial en traslados.

Terapia pulmonar: se realizan actividades para mejorar la capacidad pulmonar mediante ejercicios de inspiración sumada, tos efectiva, reeducación del patrón diafragmático y colocación de chaleco percutor. Se llevan a cabo evaluaciones periódicas de flujo de tos pico y capacidad

pulmonar. Hasta el momento, el paciente no ha presentado cuadros de infecciones de vías respiratorias bajas y mantiene una adecuada saturación de O₂.

Terapia del lenguaje: se trabaja con base en tableros de comunicación, lenguaje de señas y repetición, apoyándose de un auxiliar auditivo por la hipoacusia profunda, logrando comunicarse y expresar necesidades básicas usando 30-40 palabras, comprende indicaciones sencillas y logra juntar dos a tres palabras en una oración.

Problemas sensoriales: para mejorar el apartado visual-auditivo y el problema de la atención, se ha realizado estimulación multisensorial en cámara de estimulación multisensorial, marca Snoezelen® logrando preservar el seguimiento visual en un campo reducido a pesar de uso de ortesis oculares. En relación a la función auditiva, presenta una hipoacusia profunda que compensa con uso de auxiliares auditivos, percibiendo sonidos del ambiente y localizando el origen del mismo.

Estas intervenciones han modificado y preservado la funcionalidad del paciente con base en la escala WeeFim, que en forma inicial presentó 36/126 puntos con mayor compromiso en el área de movilidad y durante el tratamiento de rehabilitación se ha mejorado su independencia, movilidad y comprensión, reflejados en un puntaje de 97/126 puntos en la misma escala.

Discusión

El abordaje de rehabilitación se enfoca en limitar las complicaciones mediante la posibilidad de recuperación parcial y retraso en la evolución, generados por la intervención dirigida.¹⁸ Las técnicas de neurofacilitación ayudan a explorar las capacidades residuales mediante la plasticidad cerebral, permitiendo mejorar el control voluntario del movimiento, tono muscular y postura, incrementando el nivel funcional del pa-

ciente.^{19,20} El uso de toxina botulínica es efectivo para el manejo de la espasticidad e hipertonía, cuando las técnicas de neurofacilitación por sí solas no logran su objetivo como se ha reportado en otros casos,⁸ sin embargo, para este paciente no fue necesario aplicarla. La combinación del fármaco con terapia física y ocupacional incrementa el nivel funcional en pacientes con daño neurológico. La administración de toxina botulínica debe realizarse tomando en

cuenta las necesidades del paciente y de los familiares. El médico de rehabilitación en conjunto con el equipo interdisciplinario debe recomendar el momento más adecuado para su aplicación.²¹⁻²³

Las limitaciones para la marcha, derivadas de la degeneración neuronal, pueden compensarse mediante un entrenamiento robótico, el cual estimula centros espinales y supraespinales, ofreciendo un mayor nivel funcional y calidad de vida, en pacientes con lesiones neurológicas.²⁴⁻²⁶ Se han descrito mejoras de funcionalidad y de la prueba de caminata de seis minutos en pacientes con parálisis cerebral e incluso lesión medular incompleta,²⁷ pero escasamente estudiadas en pacientes con enfermedades degenerativas como el presentado, observándose una mejoría en cuanto a la tolerancias al ejercicio, que se manifiesta en la mejora de la movilidad y expectativa de vida del paciente.

Complicaciones músculo-esqueléticas: los ejercicios de estiramiento son efectivos para disminuir las contracturas y mantener la funcionalidad de las extremidades. Mejorar la movilidad garantiza un mayor nivel de independencia y se evita la intervención de cirugías.²⁸ Así, en el caso presentado, al inicio de la intervención terapéutica el paciente era dependiente para realizar transferencias y traslados, posterior a la intervención se logró llegar a la bipedestación y la marcha intradomiciliaria, logrando transferencias de forma independiente.

El uso de ortesis es fundamental en la prevención de contracturas derivadas de bajo nivel de movilidad y alteraciones del tono muscular. Además, corrige defectos posturales y facilita la marcha en combinación con auxiliares para la misma. En el reporte de caso realizado por Bayón-Calatayuda⁸, se requirió de un alargamiento del tendón de Aquiles para remediar la contractura en equino del pie, en comparación con el presente reporte en el cual el uso de ortesis ha evitado esta complicación.

Complicaciones respiratorias: los pacientes con SC presentan un riesgo mayor de disfunción pulmonar y enfermedades del parénquima, secundario a mecanismos de tos inefectivos, función muscular insuficiente para la ventilación, disminución de la movilidad de la caja torácica y baja capacidad pulmonar.²⁹ La terapia pulmonar ha demostrado ser efectiva para mejorar la capacidad pulmonar y física de niños con enfermedades neurológicas, representando un impacto positivo para desarrollo de las habilidades motoras y calidad de vida.^{29,30} Así, gracias a las intervenciones de técnicas de inspiración sumada, reeducación del patrón diafragmático, tos efectiva, vibración, drenaje postural y chaleco percutor, se han prevenido episodios de neumonía que aumentan la mortalidad en estos pacientes.

Complicaciones sensoriales: La estimulación multisensorial es indispensable en limitaciones cognitivas, visuales, auditivas y de comunicación.³¹ El uso de la sala de ambiente multisensorial reporta beneficios como normalizar el tono muscular, la postura, reacciones de enderezamiento, relajación, aumento del seguimiento-agudeza auditiva y lapsos de atención, facilita la motricidad fina, capacidad de concentración, adaptación e interacción, además de que fomenta una mayor comunicación verbal y no verbal.³¹⁻³³ En el caso de este paciente los principales cambios observados fueron el incremento en los lapsos de atención, motricidad fina y comunicación.

Las alteraciones auditivas condicionan retraso en el desarrollo del lenguaje y problemas en la comunicación en SC.³⁴ Una intervención e identificación temprana de estos problemas mejora el pronóstico en la comunicación. El uso de tableros, lenguaje de señas, auxiliares auditivos y asistencias tecnológicas apoyan a establecer un desarrollo del lenguaje, dependiendo de factores como la función intelectual, factores emocionales y ambientales.³⁵⁻³⁸

La función visual debe valorarse constantemente, ya que en los defectos de reparación de ADN se han reportado problemas importantes. La deficiencia visual limita el desarrollo e integración en actividades de vida diaria. El manejo de rehabilitación aporta técnicas para débiles visuales y adaptaciones para promover su independencia, como manejo complementario de los casos en los que el daño es irreversible.^{39,40}

Actividades de vida diaria: La terapia ocupacional permite a los individuos superar obstáculos (físicos, mentales, ambientales) que limitan la participación en

actividades de la vida diaria, modificando comportamientos y deficiencias específicas.⁴¹⁻⁴³ La integración sensorial y el manejo de las actividades motoras finas y gruesas en terapia ocupacional ofrecen la capacidad de recibir, modular, organizar e integrar la información sensorial, ofreciendo una mayor calidad de vida. Además, estas intervenciones han provisto al paciente de una mayor independencia para el desplazamiento pues controla independientemente su silla de ruedas de forma intradomiciliaria y con apoyo de forma extradomiciliaria.

Conclusiones

El SC es una entidad genética compleja, cuya alternativa terapéutica se debe realizar con un trabajo multidisciplinario teniendo como objetivo mejorar la calidad de vida.

A diferencia de otros casos reportados con intervenciones en la esfera de rehabilitación que se enfocan sólo en el manejo del tono muscular y contracturas, este trabajo hace énfasis en una intervención global, resaltando el área pulmonar, sensorial y de movilidad, ya que son áreas que mejoran la expectativa de vida, que en estos pacientes se limita a la adolescencia.

El incremento del nivel funcional del paciente en 61 puntos en la escala de Wee-Fim representó un impacto positivo en los apartados de movilidad, cuidado personal y cognición con un mayor nivel de independencia, esto refleja una mejora del 48% con respecto a su valoración inicial, por lo que se propone continuar con el análisis de estas intervenciones para aumentar la evidencia científica, ante la brecha que representa la ausencia de algún otro enfoque terapéutico como el farmacológico o el genético.

Finalmente, es importante mencionar que el aspecto psicológico, tanatológico y social es fundamental para la detección de barreras y facilitadores que puedan apoyar el proceso terapéutico propuesto ante el mal pronóstico y desenlace esperado por la historia natural de la enfermedad.



Imagen 1. Nótese características fenotípicas del SC, como talla baja, aspecto caquéctico y facies progeroide.



Imagen 2. Muestra facies del paciente y uso de auxiliar auditivo en SC.

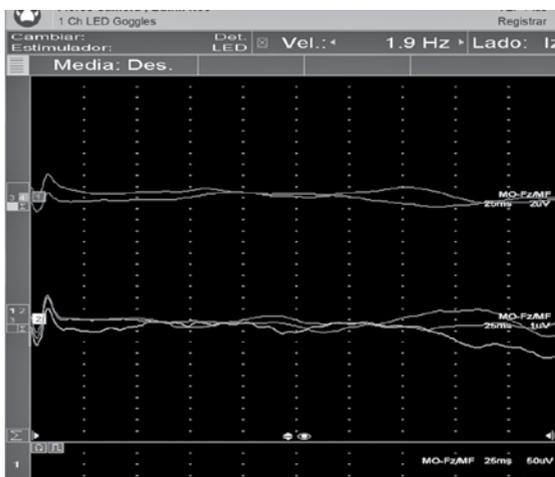


Imagen 3. Potenciales visuales con poca replicabilidad en forma bilateral y pérdida de la morfología.

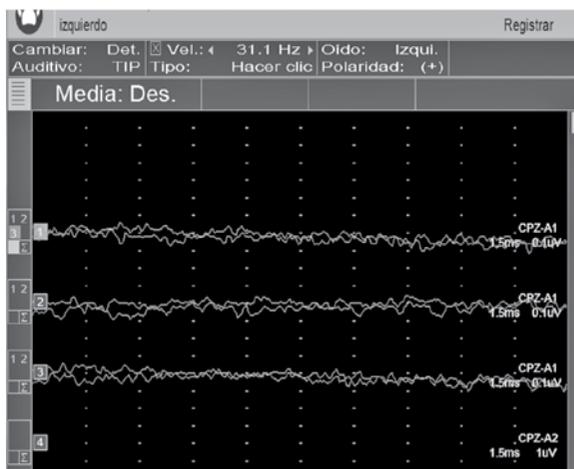


Imagen 4. Potenciales auditivos a 30, 60 y 90 dB con poca replicabilidad, evidenciando hipoacusia profunda.



Imagen 5. Entrenamiento robótico de marcha en paciente con SC, modalidad pasiva.

Imagen 6. Uso de andadera posterior que mejora la postura, transferencias y marcha a nivel intradomiciliario en paciente con SC.

Bibliografía

1. Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003;85:1101-1111.
2. Rawlinson SC, Webster VJ. Spinal anaesthesia for caesarean section in a patient with Cockayne syndrome. *Int J Obstet Anesth.* 2003;12:297-299.
3. Natale A V. Comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome. *Am J Med Genet A.* May 2011;155(5):1081-1095.
4. Wanga Y, Chakravarty P, Ranesa M, Kellyb G, Philip J. et al. Dysregulation of gene expression as a cause of Cockayne syndrome neurological disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Oct 7;111(40):14454-14459.
5. Frontini M, Proietti-De-Santis L. Interaction between the Cockayne syndrome B and p53 proteins: implications for aging. *Aging (Albany NY).* 2012; 4:89-97.
6. Conchello-Monleón R, Peña- Segura JL, Tello-Martín A, Monge-Galindo L, Cabrejas- Lalmolda A, Miramar MD, et al. Síndrome de Cockayne: una nueva mutación en el gen ERCC8. *Rev Neurol* 2012; 55: 250-251.
7. Ren Y, Saijo M, Nakatsu Y, Nakai H, Yamaizumi M, Tanaka K. Three novel mutations responsible for Cockayne syndrome group A. *Genes Genet Syst.* 2003;78:93-102.
8. Bayón-Calatayuda M, Urdiales U , Atienza-Delgado RM, Morante del Blanco MJ. Síndrome de Cockayne: tratamiento y rehabilitación. A propósito de un caso. *Rehab* 2005;39(4):171-175
9. Serrano CA, Morán V, Díez P. Síndrome de Cockayne. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(4): 276-283.
10. Brooks. P.J. Blinded by the UV light: How the focus on transcription-coupled NER has distracted from understanding the mechanisms of Cockayne syndrome neurologic disease. *DNA Repair (Amst).* 2013;12(8): 656-67.
11. Aamann M D, Meltem Muftuoglu, Vilhelm A. Bohr, Stevnsner T. Multiple interaction partners for Cockayne syndrome proteins: implications for genome and transcriptome maintenance. *Mech Ageing Dev.* 2013;134(0): 212-224.
12. Morten Scheibye-Knudsen, Deborah L. Croteau, and Vilhelm A. Bohr. Mitochondrial deficiency in Cockayne syndrome. *Mech Ageing Dev.* 2013 ; 134(0): 275-283.
13. Cyril Gitiaux N, Blin-Rochemaure, Hully M, Echaniz-Laguna A, Nadège Calmels, Bahi-Buisson N, et al. Progressive demyelinating neuropathy correlates with clinical severity in Cockayne síndrome. *Clin Neurophysiol.* 2015 Jul; 126(7):1435-1439.

14. Weidenheima K M, Dickson D W, Rapin I. Neuro-pathology of Cockayne syndrome: Evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration. *Mechanisms of Ageing and Development*. Volume 130, Issue 9, September 2009; 619–636.
15. Pérez G, Ornelas-Arana M, Ramirez-Garcia SA, Ceja-Moreno H, Larios-Hernández G, Soto-Mancilla JL, et al. Cockayne. En: Pérez-García G, Ornelas-Arana M, Zendejas-Martínez N, Pérez-Aranda MA (Eds.). *Bioquímica. Casos clínicos, correlación clínica, bioquímica y genética*. Guadalajara: Gráficos de México; 2005; 227-233.
16. Palencia C M, Tafur C, Jaimes V, Cañizalez E, Zambrano L, et al. Síndrome de Cockayne: informe de dos casos clínicos y revisión de la literatura. *Iatreia Dic* 2011; 24 (4): 415-421.
17. Segovia López S, Ortiz Ortega E. Evaluación del desempeño funcional de pacientes con parálisis cerebral severa con el instrumento WeeFIM en el CRIT Estado de México. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2005;17(2):54-59.
18. Doussoulin-Sanhueza M A. Cómo se fundamenta la neurorrehabilitación desde el punto de vista de la neuroplasticidad. *Arch Neurocienc (Mex)* 2011;16(4):216-222.
19. Sun-Joung Leigh An. The effects of vestibular stimulation on a child with hypotonic cerebral palsy. *J. Phys. T*. 2015;27(4):1279–1282.
20. Meenakshi B, Vijai P, Kumar-Malik G, Mohan-Pandey R. Neurofacilitation of Developmental Reaction (NFDR) Approach: A Practice Framework for Integration / Modification of Early Motor Behavior (Primitive Reflexes) in Cerebral Palsy. *The Indian Journal of Pediatrics* May 2012;79(5):659-663.
21. Walter S , Theologis T, Brunner R, Kocer S , Viehweger E , et al. Best Clinical Practice in Botulinum Toxin Treatment for Children with Cerebral Palsy. *Toxins* 2015;7:1629-1648.
22. Figueiredo, E.M. Ferreira, G.B. Maia Moreira, R.C. Kirkwood, R.N. Fetters, L. Efficacy of ankle-foot orthoses on gait of children with cerebral palsy: Systematic review of literature. *Pediatr. Phys. Ther. Off. Publ. Sect. Pediatr. Am. Phys. Ther. Assoc.* 2008;20:207-223.
23. Rutz, E.; Hofmann, E.; Brunner, R. Preoperative botulinum toxin test injections before muscle lengthening in cerebral palsy. *J. Orthop. Sci. Off. J. Jpn. Orthop. Assoc.* 2010;15:647-653.
24. Druzicki M, Rusek W , Snela S, Dudek J, Szczepanik M, et al. Functional effects OF robotic-assisted locomotor treadmill therapy in children with cerebral palsy. *J Rehabil Med* 2013;45:358-363.
25. Beveridge B, Feltracco D, Struyf J, Strauss E, Dang S, Phelan S, Wright FV, Gibson BE. "You gotta try it all": Parents' Experiences with Robotic Gait Training for their Children with Cerebral Palsy. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2015;19:1-15.
26. Zhang M, Davies TC, Xie S. Effectiveness of robot-assisted therapy on ankle rehabilitation--a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;21:10-30.
27. Arriaga Rivera J, Alejo González MP, López Herrera AG, Arizmendi Gallardo I, Pineda Rojas A, et al. Impacto de un entrenamiento robótico de la marcha en pacientes con mielomeningocele. *Acta Pediatr Esp*. 2015; 73(10): 259-264.
28. Barak S, Hutzler Y, Dubnov-Raz G. Physical exercise for people with cerebral palsy: effects, recommendations and barriers. *Harefuah*. 2014;153(5):266-272.
29. Hye Young L, PhD, Kyoung K. Can Walking Ability Enhance the Effectiveness of Breathing Exercise in Children with Spastic Cerebral Palsy. *J. Phys. Ther. Sci*. 2014; 26: 539–542.
30. Yong Hyun K, Hye Young L. Differences in respiratory pressure and pulmonary function among children with spastic diplegic and hemiplegic cerebral palsy in comparison with normal controls. *J. Phys. Ther. Sci*. 2015. Vol. 27, No. 2. 401–403.
31. Maseda A, Sánchez A, Marante M P, González-Abraldes I, Buján A, Millán-Calenti JC. Effects of Multisensory Stimulation on a Sample of Institutionalized Elderly People With Dementia Diagnosis: A Controlled Longitudinal Trial. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2014;29(5):463-473.
32. Medina G, Ostrosky-Solis F. Early intervention: effects of the multisensory environment room Snoezelen in children with cerebral palsy and at risk of neurological damage. In: *advances in psychology research*, volume 53: alexandra m. Columbus:185-196.
33. Mauri C, Solanas A ,Granollers T, Bagés T, García M. Interactive Therapeutic Multi-sensory Environment for Cerebral Palsy Human-Computer Interaction – INTERACT 2009 Lecture Notes in Computer Science Volume 5727, 2009;69 699E.
34. Melo da Silva A, Hilgenberg A, Costa-Cardoso C, Ferreira-Caldas F, Renata de Sousa T, et.al. Hearing rehabilitation in cerebral palsy: development of language and hearing after cochlear implantation. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(3):240-247.
35. Park M, Song JJ , Jin Oh S, Min-Sup S, Lee J H, et al. The Relation between Nonverbal IQ and Postoperative CI Outcomes in Cochlear Implant Users: Preliminary Result. *BioMed Research International*. Volume 2015 (2015), Article ID 313274, 7.
36. Cusin-Lamônica DA, Takaya Paiva CS, Marques Abramides DM. Lozano Biazon J. Communication skills in individuals with spastic diplegia. *Codas*. 2015 Mar-Apr;27(2):135-4.
37. Santos MJ, Bevilacqua MC, Moret ALM, Lamônica DAC, Costa OA, Yamaguti EH. Indication process of cochlear implant for a child with cerebral palsy: a case report. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2011;16:474--8. 7.
38. Steven RA, Green KM, Broomfield SJ, Henderson LA, Ramsden RT, Bruce IA. Cochlear implantation in children with cerebral palsy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:1427-30.
39. Wo?niak K, Kuc D, B?asiak J, Kurowska AK, Szaflik J, Szaflik JP. Ocular manifestations in hereditary diseases with defects in DNA repair. *Klin Oczna*. 2014;116(2):142-5.
40. Taub E , Mark VW , Uswatte G. Implications of CI therapy for visual deficit training. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. *Front Integr Neurosci*. 2014 Oct 9; 8:78.
41. Bendixen R M, Kreider C,. Review of Occupational Therapy Research in the Practice Area of Children and Youth. *Am J Occup Ther*. 2011;65(3):351-359.
42. Schmit J, Riley M, Cummins-Sebree S, Schmitt L, Shockley K. Children with cerebral palsy effectively modulate postural control to perform a supra-postural task. *Gait Posture*. 2015;42(1):49-53.
43. Dilip R P. Therapeutic interventions in Cerebral Palsy. *Indian Journal of Pediatrics*. 2005;72(11):979-983.